

FUNCIÓN ENDOCRINA TESTICULAR EN LA ALTURA: UNA ACTUALIZACIÓN

Gustavo F Gonzales,* Arturo Villena*, Walter Llaque**, Lilia Kaneku,
Juan Coyotupa y Roger Guerra-García.

Instituto de Investigaciones de la Altura. Universidad Peruana Cayetano Heredia.
Apartado postal 1843, Lima.

RESUMEN

Se describen las evidencias que demuestran que en la altura, tanto en la exposición aguda como en la permanente, se afecta la función endocrina testicular y como estos cambios pueden explicar los fenómenos de aclimatación y adaptación a la altura. En la exposición aguda a la altura hay una normal producción de testosterona T pero su excreción está disminuida lo que condiciona una mayor disponibilidad del andrógeno circulante. El incremento de la testosterona permitiría regular la hiperventilación que se produce durante la exposición aguda a la altura para evitar llevar a una alcalosis prolongada por pérdida de CO₂, lo que afectaría la salud.

La exposición permanente a la hipoxia se observa en dos situaciones: en la insuficiencia respiratoria obstructiva crónica (cor - pulmonar) y en la vida en las grandes alturas. En el cor-pulmonar hay disminución de la T cuando la PAO₂ es menor de 60 mm Hg. En el nativo de altura la relación T sérica /E2 es mayor que a nivel del mar, tanto en condiciones basales como post-estimulación (GnRH, hCG).

En el mal de montaña agudo no se observa el incremento de la testosterona, y por ello la hiperventilación, sin un mecanismo contrarregulatorio, conllevaría a una hipocapnia, concomitante con la sintomatología del soroche.

En pacientes con mal de montaña crónico (MMC) hay una disminución de la T y de la respuesta al hCG, probablemente como consecuencia a la hipoxemia prolongada durante muchos años. El mecanismo que lleva a la hipoxemia y eritrocitosis excesiva sería la mayor biodisponibilidad de testosterona. La caída extrema de la PAO₂ o la eritrocitosis excesiva reducirían los niveles de T en el MMC, tratando de revertir la situación, lo cual no ocurre.

En conclusión la T favorece los mecanismos de aclimatación en cambio inhiben los mecanismos de adaptación a la altura. Se sugiere la hipótesis de que los nativos de las grandes alturas no se encuentran adecuadamente adaptados a la altura, lo que explica la presencia de MMC.

SUMMARY

In the present review will be described scientific evidences showing that exposure to altitude, acute as well as permanent, affect testicular endocrine function and that these changes may explain phenomena of acclimatation and adaptation to altitude.

During acute exposure to high altitude, there is a normal production of testosterone, but urinary excretion is diminished conditioning a high availability of the peripheral androgen. The high serum testosterone levels will allow regulation of hyperventilation which is produced as initial response to altitude. Testosterone will reduce ventilation aimed to avoid prolonged alkalosis resulting from hyperventilation.

Permanent exposure to hypoxia may be observed in two situations, one at sea level and one at high altitude. At sea level is observed in the chronic obstructive respiratory insufficiency. In this disease, serum, testosterone levels were reduced when oxygen arterial pressure was below 60 mm Hg. At high altitude serum testosterone in relation to serum estradiol was higher than at sea level, under basal and post-stimulation (GnRH, hCG) conditions.

In acute mountain disease there is not serum testosterone increase. Therefore, hyperventilation without a counterregulatory mechanism may results in hypocapnia with symptoms of soroche.

In chronic mountain disease (CMS) was observed a reduction in serum T levels and a blunted response to hCG, probably as consequence of prolonged hypoxemia during many years. The mechanism for hypoxemia and excessive erythrocytosis would be the higher bioavailability of testosterone. The severe reduction in the arterial oxygen pressure or the excessive erythrocytosis directly or indirectly will reduce serum testosterone levels in the chronic mountain disease aimed to reverse the situation, however, this does not occur.

In conclusion T enhance mechanisms of acquired acclimatation wheras it inhibit the mechanisms of adaptation (natural acclimatation) to high altitude exposure. It is suggested that native men from high altitude are not adequately adapted to high altitude. That could explain the presence of CMS.

* Dpto. Ciencias Fisiológicas, UPCH, Lima

** De la Universidad Nacional de Trujillo

INTRODUCCIÓN

La adaptación a un medio ambiental diferente ocurre cuando un individuo dentro de una especie es capaz de desarrollar actividad física extrema sin desmedro de su salud, y que es capaz de reproducirse y que sus hijos sobrevivan, crezcan y se desarrollen sanos (Gonzales, 1997). Para que este proceso ocurra se requiere del paso de muchas generaciones, y esta situación parece haber ocurrido en la población andina nativa, conforme lo revelan los datos de los cronistas españoles, que refieren que a diferencia de los españoles que ascendían a los andes peruanos, los nativos del ande toleraban el aire sutil del medio ambiente (de Acosta, 1590), y que eran capaces de desarrollar grandes esfuerzos físicos con un mínimo de agotamiento (como ejemplo tenemos las grandes faenas en las minas del altiplano peruano, que difícilmente eran toleradas por los migrantes), por su adecuada capacidad reproductiva (de la Calancha, 1639), y por la supervivencia de los hijos de los nativos nacidos en la zona andina, a diferencia de los hijos de los españoles que se morían en la altura (Cobo, 1897).

La antigüedad del hombre andino peruano se remonta a 22,000 años, tiempo asignado a los restos encontrados en unas cuevas en las alturas de Ayacucho (Mac Neish, 1971). Es probable que en dicho período el hombre que migró de zonas bajas probablemente a través del estrecho de Behring en el Canadá durante la última glaciación, pueda haberse adaptado a la altura.

Con motivo de la conquista se presenta un nuevo fenómeno, pues ocurre un notable mestizaje con la población andina nativa que es la que determina nuestra actual raza. Este mestizaje puede haber ocasionado notables cambios en el proceso de adaptación a la altura, siendo probable que se haya revertido o detenido de alguna manera el proceso de adaptación a la altura. La conquista española ocurrió hace 462 años y cuánto ella ha influido en la adaptación a la altura es poco conocido. Remontándonos a los registros de las crónicas, Bernardo Cobo (1896) nos refiere que los niños del ande sobrevivían muy bien en la altura; sin embargo los estudios demográficos como la Encuesta de Salud y Población llevados a cabo desde 1986 y que se han repetido en 1992 y en 1996 demuestran que la tasa de mortalidad neonatal e infantil es más alta en las poblaciones de la sierra que en las de la costa del Perú (INEI, 1986; 1992; 1996).

El análisis de la mortalidad neonatal y post-neonatal en función del porcentaje de la población que vive en la altura demuestra que a mayor la proporción que vive en la altura mayor la tasa de mortalidad neonatal y post-neonatal (Figura 1). La mortalidad neonatal parece deberse más al factor altura en tanto que la mortalidad post-neonatal parece estar asociado más a factores socioeconómicos (Gonzales y col. 1997). Igualmente, controlando una serie de variables socioculturales y económicas que también prevalecen en la altura, continúa observándose una alta tasa de mortalidad infantil (Edmonston y Andes, 1981), lo que podría estar

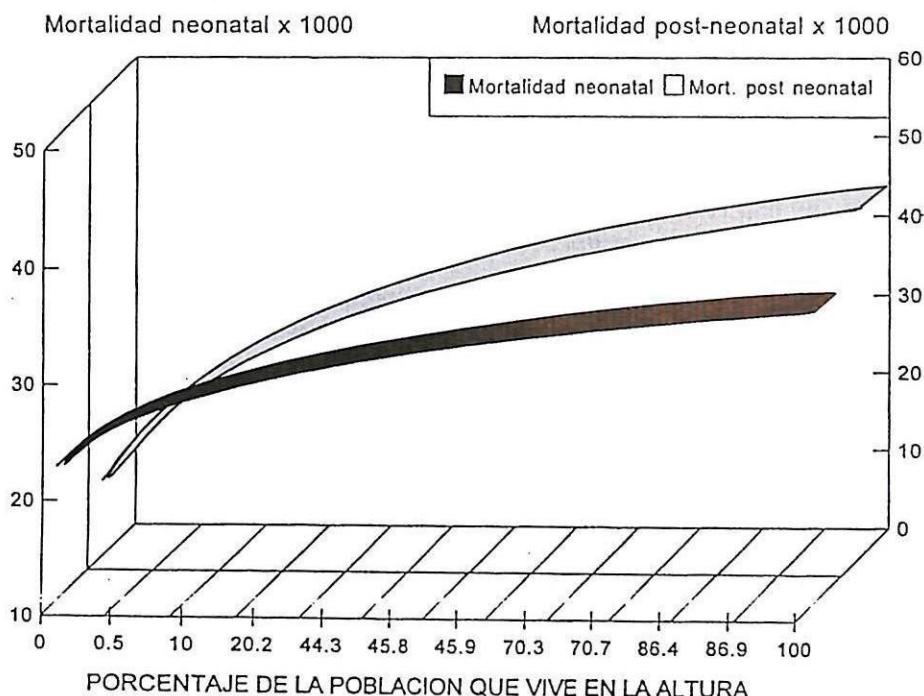


Figura 1. Mortalidad neonatal y mortalidad post-neonatal en relación al porcentaje de la población que vive en la altura.

evidenciando que la conquista española trajo también consigo la pérdida parcial de la adaptación a la altura que se había conseguido durante la permanencia por milenios del hombre andino. Esto puede explicar la no rara presentación del **mal de montaña crónico**, conocido también por **Enfermedad de Monge** en honor a su descubridor, o enfermedad de desadaptación a la altura, en la cual el individuo que ha nacido y vivido en la altura ya no tolera vivir en ella (Monge y col., 1928). No existen referencias de esta enfermedad en las crónicas de la Conquista del Perú por lo que se podría asumir que es de presentación reciente.

En la presente revisión se describirán las evidencias científicas que demuestran que la altura afecta la función endocrina testicular y como estos cambios endocrinos pueden explicar los fenómenos de aclimatación y adaptación a la altura. Igualmente se tratará de establecer la implicancia que tiene la función endocrina testicular con la prevalencia de ciertas patologías andrógeno-dependiente, en los nativos de la altura.

TIPOS DE AJUSTES FISIOLÓGICOS DURANTE LA EXPOSICIÓN A LA ALTURA

Los diferentes tipos de mecanismos que emplea el organismo cuando se enfrenta a una situación de hipoxia son:

- a.- La acomodación
- b.- La aclimatación
- c.- La adaptación

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

ACLIMATACIÓN: Se presenta en los individuos que están temporalmente expuestos a la altura, y que en cierto grado les permite tolerar la altura. En esta fase hay un incremento en la eritropoyesis, se incrementa la concentración de hemoglobina, y mejora la capacidad de transporte de oxígeno. Se le denomina también *aclimatación adquirida*.

ADAPTACIÓN : Este término es usado para describir el proceso de aclimatación natural que se encuentra en el hombre andino. Se dice que cualitativamente es idéntica a la aclimatación adquirida, pues el individuo en ambos casos puede realizar esfuerzo físico; sin embargo, en términos cuantitativos, *la aclimatación natural o adaptación* es más completa

que la aclimatación adquirida. Esto quiere decir que el nativo de altura puede realizar grandes esfuerzos físicos, en forma prolongada y sin dificultad, a diferencia del nativo de nivel del mar aclimatado a la altura.

En la adaptación entran en juego las variaciones genéticas y la aclimatación, que permiten a los individuos nacer, crecer y reproducirse en la altura en forma natural y normal; en estas circunstancias los individuos son capaces de realizar esfuerzos físicos extremos sin desmedro de su salud.

PATOLOGÍA DE ALTURA

El vivir en la altura puede producir algunas alteraciones que se pueden presentar tanto por la exposición aguda, como por la exposición permanente a ella. Estas son el *mal de montaña agudo o soroche*, y el *mal de montaña crónico o Enfermedad de Monge o Desadaptación a la altura*.

MAL DE MONTAÑA AGUDO

Se dice que ocurre mal de montaña agudo o soroche cuando el individuo durante su permanencia en la altura presenta síntomas de manera temporal, atribuidos a dicha exposición. Indica que el sujeto aún no ha logrado aclimatarse. En casos severos puede ocurrir edema agudo de pulmón que puede llegar a ser fatal (Hurtado 1993).

MAL DE MONTAÑA CRÓNICO

Se dice cuando el individuo se desadapta, y no puede realizar actividad física en la altura. Esta enfermedad se ha observado en alturas mayores de 3000 metros, y más frecuentemente en hombres que en mujeres. El riesgo de mal de montaña crónico se incrementa con la edad (Arregui, León-Velarde y Valcárcel, 1990).

El por qué un individuo reacciona o no en forma desfavorable a la exposición a la altura tiene que ver con la aclimatación, y el por qué el individuo que nace y vive en la altura tolera ese medio ambiente de baja presión parcial de oxígeno, tiene que ver con la adaptación.

ADAPTACIÓN: METABOLISMO Y REPRODUCCIÓN

Aunque el metabolismo y la reproducción son reguladas por hormonas diferentes, recientemente se ha demostrado una gran interrelación entre ambas (Butte., Hopkinson y Nicolson, 1997; Bhasin y col, 1997); así la leptina una hormona producida por el tejido adiposo y que regula el peso corporal (Zhang y col, 1997) tiene también efectos sobre el sistema reproductivo (Cioffi y col, 1996; Saad y col, 1997). Se ha demostrado que la leptina participa también en la hematopoyesis (Cioffi y

col, 1996), y que su administración en ratones aumenta los niveles de testosterona (Ahima y col, 1996). Teniendo en cuenta que la testosterona también tiene actividad eritropoyética, y que los mecanismos de aclimatación y adaptación a la altura están relacionados con un aumento en la eritropoyesis, es posible una interrelación entre estas hormonas y la exposición a la altura. La presente revisión pretende encontrar una asociación entre las hormonas sexuales particularmente la testosterona y los mecanismos de aclimatación y adaptación a la altura. Por ello no es raro encontrar que la testosterona cumpla en el adulto un doble rol: metabólico y reproductivo (Bhasin y col, 1997), y ontogénicamente la testosterona en el embrión es importante para los procesos de diferenciación de muchas estructuras orgánicas. Es probable pues que filogenéticamente la testosterona cumpla un importante papel en los mecanismos de adaptación a los distintos cambios ambientales que han ocurrido a través de la historia del mundo. Muchas especies han desaparecido del planeta porque perdieron la capacidad de enfrentar a dichos cambios ambientales y porque perdieron su capacidad de reproducirse.

REPRODUCCIÓN EN LA ALTURA: RELATO HISTÓRICO

En 1639, el padre Antonio de la Calancha, en su Crónica Moralizadora de la Orden de San Agustín, describe la dificultad que tenían los españoles para que sus hijos sobrevivan en las grandes alturas. El primer nacimiento entre españoles en la altura de Potosí (4067 m) en el alto Perú ocurrió en 1598, es decir, 53 años después de la conquista hispana, hecho que se atribuyó a un milagro de San Nicolás de Tolentino (de la Calancha, 1639). Refiere el padre de la Calancha que esta situación se presentaba frente a una normal supervivencia de los hijos de los nativos de la zona.

De lo anterior se deduce que el nativo de la altura se reproduce y sobrevive normalmente en tanto que el expuesto de manera aguda tiene una disminución de su supervivencia.

ESTUDIOS CIENTÍFICOS DEL EFECTO DE LA ALTURA EN LA REPRODUCCIÓN

En base al comportamiento diferente del nativo de altura, con respecto al nativo del llano que se traslada a la altura, es que los estudios científicos de estas dos situaciones se han desarrollado independientemente. Inicialmente se han estudiado los cambios fisiológicos producidos por la exposición aguda a la altura y en etapa posterior lo referente al nativo de la altura.

HIPOXIA AGUDA

EXPOSICIÓN AGUDA A LA ALTURA

EFFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD

Los estudios científicos sobre el efecto de la altura sobre la reproducción aparecen en la década del cuarenta con los trabajos de Carlos Monge Medrano, Mauricio San Martín y Pablo Mori-Chávez del Instituto de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (Monge, 1942; Monge y Mori-Chávez, 1942; Monge y col, 1945; Monge y San Martín, 1942; San Martín, 1950). Estos estudios se iniciaron en respuesta al hallazgo de que los animales de utilidad económica trasladados a la altura no podían reproducirse. El efecto se verificó en vacunos, ovinos, gatos y conejos. Estos autores demostraron que la causa de la infertilidad por la altura residía en el macho; que la infertilidad era temporal y reversible y que su probable causa era la disminución de las gonadotropinas hipofisiarias (San Martín, 1950).

EFFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN ENDOCRINA TESTICULAR

En 1959, Roger Guerra-García demuestra que los cobayos machos de nivel del mar trasladados a Morococha (4500 m) muestran alteraciones degenerativas en los túbulos seminíferos después de dos semanas de estadía y concomitantemente observó un incremento en las células basófilas hipofisiarias, células productoras de las gonadotropinas (Guerra-García, 1959). Si bien con este estudio se verificaba el efecto negativo de la exposición aguda a la altura sobre la espermatogénesis, el hallazgo de un incremento de las células basófilas de la adenohipófisis hacía sospechar que la producción de gonadotropinas durante la exposición aguda a la altura debería estar incrementada.

En 1968, Donayre y col demuestran que la exposición aguda a la altura (4340 m) ocasionaba en humanos una disminución en el número de espermatozoides y en la motilidad de los espermatozoides; igualmente se observó un incremento en los niveles de fructuosa seminal. La fructuosa es secretada por las vesículas seminales, y su concentración seminal está relacionada a los niveles de testosterona sérica (Gonzales, 1994a). De esto se deduce que probablemente durante la exposición a la altura ocurra un incremento de la testosterona circulante.

Guerra-García (1971) demuestra que la excreción urinaria de testosterona está reducida durante la exposición aguda de varones adultos a la altura, en tanto

que la tasa de producción de la testosterona, calculado por un método urinario, no se modifica. La respuesta a la hCG es similar a nivel del mar y después de la exposición aguda a la altura. Posteriormente, Llaque (1974) y Gonzales (1983) demuestran que las concentraciones séricas de testosterona se elevan en varones expuestos agudamente a la altura (4340 m), y que retornan a sus niveles iniciales al descender a nivel del mar. Estos hallazgos sugieren que en la exposición aguda a la altura el catabolismo de la testosterona se encuentra disminuida lo que condiciona una mayor disponibilidad del andrógeno circulante.

La mayor concentración de testosterona sérica observada en varones adultos durante la exposición aguda a la altura también es apreciada en ratas, y parece ser dependiente del incremento de la actividad serotoninérgica (Gonzales y col, 1990) y del incremento de la prolactina (Mujica, 1994).

Gonzales (1992) ha demostrado que la serotonina potencia la secreción de testosterona ante el estímulo gonadotrófico por las células de Leydig *in vitro*. Este efecto parece ser mediado por las prostaglandinas, puesto que la serotonina activa la vía de la ciclooxigenasa. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas con indometacina, inhibe la secreción de testosterona inducida por hCG (Gonzales, 1992a).

EFFECTO DE LA RAZA NEGRA EN LA ACLIMATACIÓN A LA ALTURA

Los niveles de testosterona sérica son mayores en varones de raza negra que en aquellos de raza blanca (Ross y col, 1986). Ello puede implicar que el proceso de

aclimatación a la altura ocurra más tempranamente en los sujetos de raza negra.

No existen estudios sobre los niveles de testosterona sérica en varones de raza negra expuestos agudamente a la altura; aunque hay un estudio acerca de la aclimatación a la altura de los varones de raza negra y blanca basado en las mediciones de la saturación arterial de oxígeno y de la frecuencia cardíaca, ambas en condiciones de reposo. El estudio se ha realizado en jugadores de la selección peruana de fútbol que fueron trasladados a Cusco, ubicado a 3400 metros de altura, para un proceso de aclimatación (Gonzales, 1997).

La saturación arterial de oxígeno al arribo a la ciudad del Cusco fue significativamente mayor en los jugadores de fútbol de raza negra que en los de raza blanca. En los otros tiempos de evaluación, la saturación arterial de oxígeno fue similar en jugadores de raza negra y en aquellos de raza blanca (Figura 2). Esto quiere decir que el individuo de raza negra demora más en insaturarse cuando se expone a la altura.

En los jugadores de raza negra hay igualmente una caída de la saturación arterial de oxígeno del segundo día hasta el cuarto día de permanencia en la altura. Al quinto día, los valores de la saturación arterial de oxígeno se incrementan significativamente; esta situación ocurre recién al sexto día en los jugadores de raza blanca. Es decir, los deportistas de raza negra, en términos de saturación arterial de oxígeno, se acliman más rápidamente que los de raza blanca. Al séptimo, octavo y décimo día de permanencia en la altura, la saturación arterial de oxígeno fue similar en blancos y negros. El valor máximo de la saturación arterial de oxígeno ocurre en los jugadores de raza negra al quinto día de permanencia en la altura, en tanto que en los jugadores de raza blanca, esto ocurre recién al séptimo día.

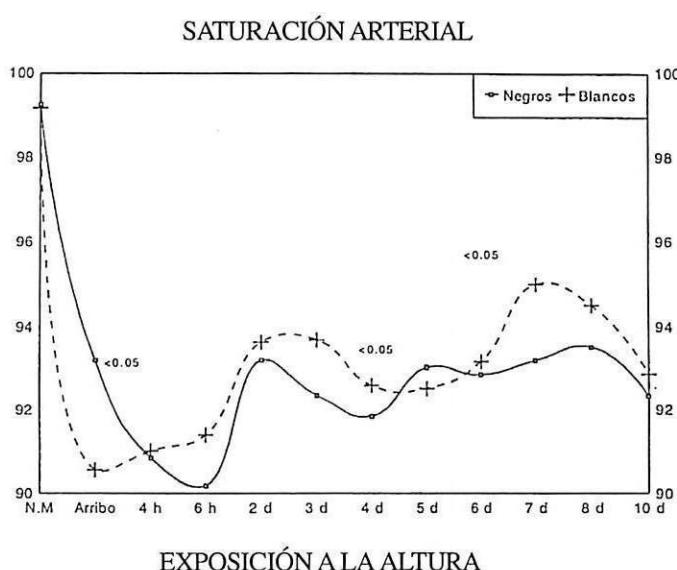
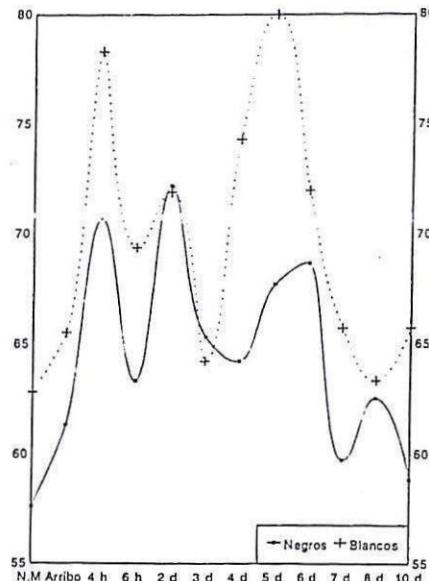


Figura 2.- Saturación arterial de oxígeno en jugadores de fútbol de raza blanca y negra expuestos agudamente a la altura de Cusco (3400 m).

En relación a la frecuencia cardíaca, ésta se incrementa más tempranamente en los jugadores de raza negra. Al octavo día de permanencia a 3400 metros de altura, la frecuencia cardíaca en reposo es similar en el jugador de raza negra que en el de raza blanca.

La diferencia en la aclimatación a la altura entre jugadores blancos y negros está dada por el tiempo en que ésta ocurre, siendo más temprano en negros que en blancos. De esto se concluye que el jugador de raza negra se aclimata adecuadamente a la altura y en un tiempo menor al observado en el jugador de raza blanca.

FRECUENCIA CARDIACA



EXPOSICIÓN A LA ALTURA

Figura 3.- Frecuencia cardíaca en reposo en jugadores de fútbol de raza blanca y negra expuestos agudamente a la altura de Cusco (3400 m).

TESTOSTERONA E HIPOXIA AGUDA

El incremento de la testosterona sérica durante la exposición aguda a la altura permitiría regular la hiperventilación que ocurre desde el momento que se expone a la altura en respuesta a la menor saturación de

oxígeno arterial (Figura 4). La testosterona al disminuir la hiperventilación evitaría que la alcalosis producida por la hipocapnia sea prolongada, con lo que se prevendrían los síntomas a ella atribuidos, y facilitaría llegar a la aclimatación de manera adecuada, tal como se ha descrito para los jugadores de fútbol de raza negra.

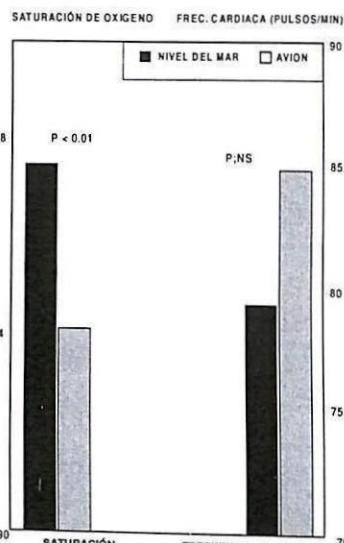


Figura 4.- Saturación arterial de oxígeno durante el viaje en un avión comercial a la ciudad del Cusco (3400 m).

HIPOXIA CRÓNICA

Existen dos situaciones en las cuales hay hipoxemia crónica. Estas son la insuficiencia respiratoria obstructiva crónica observada en pacientes a nivel del mar, y la vida en las grandes alturas. En ambos casos la presión parcial de oxígeno arterial puede llegar a valores por debajo de 60 mm Hg, teniendo en cuenta que el valor normal de un sujeto sano de nivel del mar es de alrededor de 100 mm Hg.

EXPOSICIÓN PERMANENTE A LA ALTURA: LA SITUACIÓN DEL NATIVO DE ALTURA

TESTOSTERONA E HIPOXIA POR INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Es conocido que una gran proporción de varones con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que evidentemente se acompaña de hipoxemia, tienen niveles disminuidos de testosterona total y testosterona libre en suero (Bhasin y Bremmer, 1997). La disminución de la testosterona ocurre sólo después que la presión arterial de oxígeno (PAO_2) es menor de 60 mm Hg (Kouchiyama y col, 1989). Como se observa en la Tabla 1, cuando la presión arterial de oxígeno se encuentra entre 61 y 70 mm Hg, a pesar del cor-pulmonar, los niveles de testosterona son similares a los normales. Igualmente la relación 17 hidroxiprogesterona/progesterona, que es un marcador de la actividad de la 17 hidroxilasa se encuentra disminuida cuando la PAO_2 es menor de 60 mm Hg, lo que explicaría los menores niveles de testosterona basal; cuando la PAO_2 está por encima de 60 mm de Hg la testosterona basal está normal a pesar de tener insuficiencia respiratoria crónica obstructiva, por lo que se deduce que los bajos niveles de testosterona observados en este cuadro se deben al mayor grado de hipoxemia que se puede presentar.

Tabla 1.- Niveles de testosterona sérica basal y post-hCG, y actividad 17 hidroxilasa (17 OHP/P) en varones con insuficiencia respiratoria.

Presión arterial de oxígeno mm Hg	Testosterona basal	Testosterona post hCG	Actividad 17 hidroxilasa
< 60	Disminuida	Normal	Disminuida
60-70	Normal	Normal	Normal Bajo
100	Normal	Normal	Normal

Adaptado de Kouchiyama y col. (1989).

Semple y col (1980) han observado igualmente una disminución en la concentración sérica de testosterona en pacientes con enfermedad respiratoria obstructiva

crónica, y que la disminución en la concentración de testosterona estuvo relacionado a la severidad de la hipoxia arterial.

TESTOSTERONA E HIPOXIA AMBIENTAL: EL NATIVO DE ALTURA

La misma situación de hipoxemia, como la que ocurre en la insuficiencia respiratoria crónica, se observa en la altura, tanto por exposición aguda como por la exposición permanente, que es la que ocurre en el nativo de la altura. La hipoxemia, tanto por la insuficiencia respiratoria, como por la producida por la exposición a la altura, se acompaña de eritrocitosis, como un mecanismo de compensar la menor presión arterial de oxígeno.

De acuerdo a lo observado en la Tabla 2, en los nativos de la altura, hay una disminución significativa en los niveles de la testosterona sérica a medida que se va incrementando los valores del hematocrito. Esta disminución en la testosterona sérica no es debida a diferencias en la edad de los sujetos, ni en los niveles de LH, aunque los sujetos con hematocrito >65% tienen en promedio, aunque no significativo, menor concentración de LH. Los sujetos con hematocrito mayor de 65% presentaron igualmente niveles disminuidos de FSH en suero. Estos resultados sugieren que el efecto de la mayor eritrocitosis sería directamente sobre la función endocrina testicular. La mayor eritrocitosis ocurre en respuesta a un mayor grado de hipoxemia. El por qué ante un mismo nivel de altitud, algunos sujetos tienen mayor hipoxemia que otros es aún desconocido.

Tabla 2.- Niveles de testosterona, LH y FSH en suero de varones adultos de la altura en función de los niveles de hematocrito.

Hematocrito %	n	Edad (años)	T ng/ml	LH ng/ml	FSH ng/ml
50-60	6	44.0±3.0	7.2±0.8	9.2±1.3	15.1±1.4
61-65	6	38.6±2.9	6.3±1.1	11.4±3.1	15.9±3.0
≥ 65	6	41.3±4.4	2.9±0.3*	7.6±1.2	8.9±1.5**

*P<0.01; **P<0.05. Datos adaptados de Llaque (1974).

Comparativamente, los niveles basales de testosterona en la altura no son diferentes a los observados a nivel del mar. Así, Coyotupa y Llerena (1983) en varones de edades comprendidas entre 7 y 17 años, demostraron que los niveles de testosterona sérica fueron similares en Lima (150m) y Cerro de Pasco (4340 m). Los datos son observados en la Figura 5.

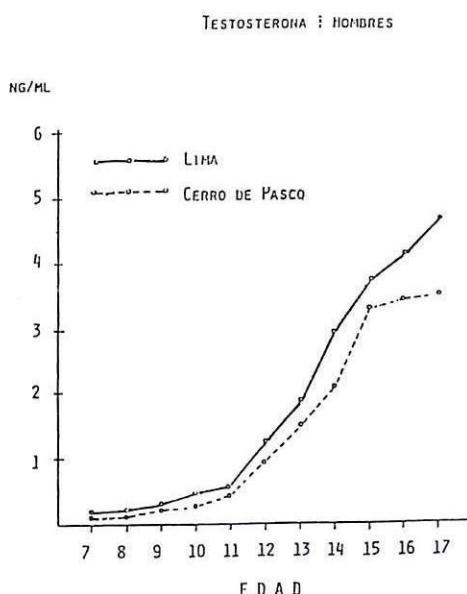


Figura 5.- Niveles séricos de testosterona en varones de 7 a 17 años de edad nativos de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m). Fuente: Coyotupa y Llerena (1983).

En adultos, los niveles basales de testosterona plasmática son similares entre varones de Lima (150 m), Cusco (3400 m) (Garmendia y col, 1978; Gonzales y col, 1992), Cerro de Pasco (4340 m) (Llaque, 1974; Kaneku, 1989), y Morococha (4500 m) (Llaque, 1974). Estos datos son resumidos en la Tabla 3.

Tabla 3.- Niveles de testosterona sérica (ng/ml) en varones adultos de nivel del mar y de la altura.

Lugar	Altitud (m)	Testosterona ng/ml	Autor	Año
Lima	150	8.03 ± 0.8	Llaque W	1974
Lima	150	7.70 ± 0.4	Garmendia F	1978
Lima	150	9.01 ± 1.2	Gonzales GF	1992
Lima	150	6.03 ± 0.3	Kaneku L	1989
Cusco	3400	7.90 ± 0.4	Garmendia F	1978
Cusco	3400	8.60 ± 0.9	Gonzales GF	1992
C. Pasco	4340	5.25 ± 0.3	Kaneku L	1989
C. Pasco	4340	5.70 ± 0.4*	Gonzales GF	1992
C. Pasco	4340	6.66 ± 0.6	Llaque W	1974
Morococha	4500	6.05 ± 0.8	Llaque W	1974

Los datos son promedios ± ES. La información ha sido recopilada de diversos autores, y en todos los casos las mediciones han sido realizadas por radioinmunoensayo. *P<0.05 con respecto a Lima.

En todos los estudios realizados a 4340 m y 4500 m y presentados en la Tabla 3 se observan que el promedio de la testosterona sérica es menor que a nivel del mar, aunque no estadísticamente significativa, lo cual indica que hay un número de sujetos que en alturas por

encima de los 4000 m tienen niveles disminuidos de testosterona circulante, que podría deberse a que estos sujetos tienen mayores hematocritos, tal como se ha demostrado en la Tabla 2.

Tabla 4.- Niveles de testosterona sérica basal y post-hCG, y actividad 17 hidroxilasa (17 OHP/T) en varones con insuficiencia respiratoria obstructiva crónica.

Ciudad	PAO2 mm Hg	Testosterona basal	Testosterona post hCG	Actividad 17 hidroxilasa
Cor-pulmonar	<60*	Bajo	Normal	Disminuida
C. Pasco	<60	Normal Bajo	Aumentada	Aumentada
Lima	104.8	Normal	Normal	Normal

PIO2: Presión parcial de oxígeno en el aire inspirado. Adaptado de Kouchiyama y col. (1989) y de Gonzales y col (1992).

En la Tabla 4 se pueden observar algunas diferencias entre el patrón observado en sujetos de nivel del mar con insuficiencia respiratoria crónica (cor-pulmonar) y los nativos normales de altura. En ambos casos la presión parcial de oxígeno en la arteria es menor de 60 mm Hg, sin embargo, la respuesta de la testosterona sérica a la hCG en los nativos de la altura está aumentada, con niveles normal-bajo de testosterona basal, y una mayor actividad de la 17 hidroxilasa, a diferencia del cor-pulmonar donde la

testosterona basal está disminuida, la respuesta a la hCG es normal y la actividad de la 17 hidroxilasa está disminuida. Estos nos sugiere un rol para la testosterona en los procesos de aclimatación a la altura. La testosterona disminuye la ventilación, y la respuesta ventilatoria a la hipercanpea, y aumenta el ápnea en el sueño en adultos (Matsumoto y col, 1985; Emery y col, 1994); esto puede acentuar la hipoxemia y aumentar la eritrocitosis con lo que por algún mecanismo desconocido disminuiría los niveles de testosterona sérica y la respuesta a la hCG, con el propósito de evitar el efecto de la testosterona sobre la ventilación y la saturación arterial de oxígeno (Schneider y col, 1986). Esto sugeriría que la testosterona debería mantenerse en niveles lo suficientemente adecuados para evitar que sobrepase los límites que favorezcan una mayor hipoxemia y puedan llevar a la presentación del mal de montaña crónico.

BIODISPONIBILIDAD DE LA TESTOSTERONA EN LA ALTURA

La biodisponibilidad de la testosterona en las poblaciones de altura se puede estudiar en base a la respuesta de la testosterona a estímulos exógenos, tales como la inyección de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que estimula la liberación de la LH hipofisiaria que a su vez estimulará a las células de Leydig para la producción de testosterona, y la respuesta a la hormona coriónica gonadotropa (hCG) que estimula la síntesis y secreción de testosterona.

Respuesta a la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH)

Coyotupa y col (1977) utilizando GnRH en varones adultos de Cerro de Pasco (4340 m) demostraron que la testosterona sérica persiste elevada en la altura (4340m) a los 180 minutos post inyección de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), tiempo en que a nivel del mar ha returnedo a valores basales. Igualmente, Garmendia y col (1984) utilizando GnRH en varones adultos de Cusco (3400 m) demostraron que los niveles de testosterona sérica permanecen elevados a los 120 y 180 minutos de la administración de la GnRH en los varones de la altura, cuando a nivel del mar ya han returnedo a sus niveles basales. Teniendo en cuenta que los niveles de la hormona luteinizante (LH) fueron similares en ambas alturas, los autores sugieren una mayor sensibilidad de las células de Leydig a la estimulación gonadotrópica endógena.

A menor altitud (2600 m), Ramírez y col. (1995) en 12 varones adultos normales de la ciudad

de Pasto en Colombia observaron igualmente una persistente elevación de la testosterona sérica en los nativos de la altura a los 180 minutos post- GnRH.

Respuesta a la Hormona Coriónica Gonadotropa (hCG)

En el nativo de altura (4300 m) a diferencia del nativo del llano, la excreción urinaria de testosterona en respuesta a 2500 UI de hCG es más lenta y de menor magnitud (Guerra-García, Velásquez y Coyotupa, 1969). Esta menor excreción es a expensas de una mayor disponibilidad de la testosterona circulante más que una menor producción. En efecto, Gonzales y col (1992) han demostrado que la respuesta de la testosterona sérica al hCG en varones adultos de Cusco (3500 m) y Cerro de Pasco (4340 m) fue de igual (3500 m) o de mayor magnitud (4340 m) que a nivel del mar (Tabla 5).

Tabla 5.- Respuesta porcentual de la testosterona sérica a la hCG (5000 UI im) en nativos adultos de Lima (150 m), Cusco (3500 m) y Cerro de Pasco (4340 m).

Altitud (m)	Basal (%)	24 h post hCG	48 h post hCG	72 h post hCG
150	100	118	126	157
3400	100	108	143	154
4340	100	123	184*	157

Adaptado de Gonzales y col (1992) y de Kaneku y col (1992). *Respuesta significativamente mayor que a 150 m.

Kaneku y col. (1992) han medido los niveles de 17 hidroxiprogesterona (17OHP), un precursor de la testosterona (T), la testosterona, y el estradiol (E2), un metabolito de la testosterona en suero en condiciones basales y después de una inyección única de 5000 UI de hCG a varones adultos de nivel del mar y de la altura (4340 m). La máxima respuesta se ha observado a las 48 horas post inyección. En base a los datos basales y 48 h post-hCG hemos calculado la relación anabolismo/catabolismo de la testosterona a través de la división entre la relación T/17OHP (T anabolismo) y E2/ T anabolismo (E2catabolismo). Los resultados son observados en la Tabla 6.

Tabla 6.- Tasa de anabolismo/catabolismo en varones adultos de nivel del mar y de la altura (4340 m) en condiciones basales y a las 48 h post inyección (im) de 5000 UI de hCG.

	LIMA (150 m)	C. PASCO (4340 m)	%VARIACIÓN EN C. PASCO
Basal			
Anabolismo	6.85	7.96	116.2
Catabolismo	6.06	4.99	82.5
Anabolismo/Catabolismo	1.13	1.60	141.6
Estradiol (pg/ml)	41.51	39.64	95.5
post hCG			
Anabolismo	4.14	4.89	118.1
Catabolismo	26.94	16.39	60.8
Anabolismo/Catabolismo	0.15	0.30	198.9
Estradiol (pg/ml)	111.57	80.13*	71.8

*p<0.01 con respecto a Lima. Tanabolismo: concentración de testosterona/17-hidroxiprogesterona. E2Catabolismo: Estradiol/T anabolismo. Calculado en base a datos de Kaneku y col (1992).

Los datos de la Tabla 6 demuestran que en condiciones basales, a baja altitud (150 m) la tasa de conversión a testosterona y su catabolismo a estradiol es de 1.13, en tanto que este valor es mayor en la altura (141.6%), como consecuencia de un menor catabolismo a estradiol y una mayor conversión de 17 OHP a testosterona. Después de la administración de 5000 UI de hCG, se incrementa notablemente el catabolismo, por lo que la concentración de estradiol se eleva en mayor proporción que el incremento de la testosterona sérica. Por ello a nivel del mar, la tasa anabolismo/catabolismo se reduce de 1.13 en condiciones basales a 0.15 post hCG. La situación en la altura es diferente, hay un moderado incremento en la conversión de 17 OHP a testosterona (118.1% con respecto a Lima), y una apreciable disminución en la tasa de conversión de T a estradiol (60.8%), con lo que la relación anabolismo/catabolismo es dos veces mayor en la gran altura (4340 m) que a nivel del mar. Esto nos demuestra que por unidad de tiempo hay una mayor disponibilidad de la testosterona circulante que es más evidente después del estímulo gonadotrópico.

La menor excreción urinaria de testosterona ante el estímulo con hCG (Guerra-García, Velásquez y Coyotupa, 1969), y una respuesta hormonal normal o elevada de la testosterona sérica (Gonzales y col, 1992; Kaneku y col, 1992) ante el mismo estímulo, y una mayor tasa de conversión de 17-hidroxiprogesterona a testosterona y una menor tasa de conversión de testosterona a 17 B estradiol ante el estímulo con hCG en el hombre adulto nativo de la altura (Kaneku y col, 1992) serían indicadores de una mayor disponibilidad

del andrógeno circulante en la altura debido a un menor catabolismo (menor conversión a estradiol) y a una menor tasa de excreción urinaria de testosterona (Gonzales, 1994).

Este fenómeno de mayor disponibilidad del esteroide en el organismo del nativo de la altura no es exclusivo de los varones. Así, se ha demostrado que la administración transdermal de 17 B estradiol en mujeres post-menopáusicas resulta en una mayor permanencia del esteroide en el suero a las 72 horas del tratamiento cuando a nivel del mar la concentración de 17 B estradiol ha retorna a sus niveles basales (Gonzales y Carrillo, 1994).

La administración de la medroxiprogesterona depot (Depoprovera) un progestágeno anticoncepcional en mujeres de México y Tailandia resultó en un mayor retardo en la aparición de las menstruaciones en las mujeres de México (2200 m) (Garza-Flores y col, 1987). El hallazgo anterior sugiere una más prolongada bioactividad de este progestágeno en la altura.

Estos datos evidencian que la mayor biodisponibilidad de los esteroides en la altura es una característica del nativo de altura y que merece ser tomado en cuenta cuando se establezca la dosificación necesaria para los diversos esteroides que se usan en la práctica médica.

PATOLOGÍA

FUNCIÓN TESTICULAR EN EL MAL DE MONTAÑA AGUDO

La exposición aguda a la altura se asocia a un incremento en los niveles de testosterona sérica en varones adultos sin sintomatología del mal de montaña agudo. En un estudio realizado en 1979 en trabajo colaborativo con la Dra. Shimu Fujibayashi de Japón (no publicado), 12 varones fueron trasladados a la altura de Cerro de Pasco (4340 m) durante 7 días. Dos de los 12 sujetos presentaron síntomas de soroche, concomitantemente, estos sujetos no incrementaron sus niveles de testosterona sérica, a diferencia de los otros 10, quienes no presentaron síntomas de soroche y todos ellos incrementaron sus niveles de testosterona sérica. Este hallazgo confirmó la presunción previa de Llaque (1974) en el sentido que dos de tres sujetos expuestos agudamente a la altura presentaban síntomas de soroche, y ninguno de ellos incrementó los niveles de testosterona por la exposición aguda a la altura. Un tercer sujeto, quien no presentó soroche incrementó los niveles de testosterona sérica al segundo día de exposición a la altura de Cerro de Pasco, manteniéndose elevado al tercer día. Uno de los sujetos con soroche disminuyó sus niveles de testosterona sérica al primer y segundo día

de exposición a la altura, pero elevándose posteriormente al tercer, cuarto y quinto día, cuando los síntomas de soroche remitieron (Figura 5). En el segundo sujeto con soroche, se realizó la prueba del citrato de clomifeno, encontrándose una ausencia de respuesta en término de falta de incremento en los niveles de testosterona sérica (Figura 6). Teniendo en cuenta que los varones que son expuestos agudamente a la altura no sufren variación en la respuesta a la hCG (Guerra-García, 1971), se asume que la falta de respuesta al clomifeno sea parte del proceso del mal de montaña agudo.

Testosterona en suero ng/ml

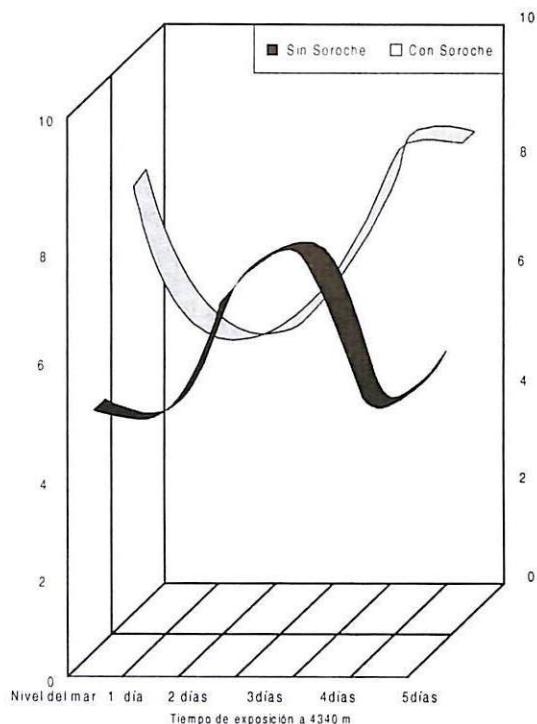


Figura 5.- Niveles de testosterona sérica en un sujeto con soroche y otro sin soroche durante la exposición aguda a una altura de 4340 m.

Testosterona en suero ng/ml

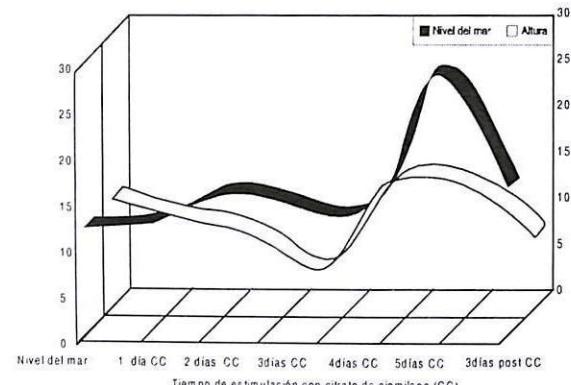


Figura 6.- Respuesta al citrato de clomifeno en un varón de nivel del mar expuesto agudamente a la altura y que presentó síntomas de soroche.

En resumen, los niveles de testosterona se encuentran incrementados en los sujetos que no presentan soroche y disminuidos en aquellos que tienen sintomatología debido a la exposición aguda a la altura. Es probable que la sintomatología se deba a la hiperventilación inicial que conduce a una hipocapnia (Gonzales, Villena y Aparicio, 1998); esta hiperventilación puede ser regulada por el incremento en la testosterona sérica.

Como es conocido la testosterona inhibe la ventilación y la respuesta ventilatoria producida por la hipercapnia, y aumenta el apnea del sueño (Emery y col, 1994), evitando con ello los síntomas del soroche; la mayor hipoxemia nocturna (consecuencia de la hipoxia ambiental, y la apnea producida por la testosterona) favorecería tanto el aumento de la eritropoyesis, como los mecanismos contrarreguladores que inducen el incremento de la saturación arterial de oxígeno y la disminución de la frecuencia cardíaca, que como hemos visto anteriormente serían indicadores de que la aclimatación ha ocurrido o está progresando favorablemente.

Estos resultados sugieren que el incremento de la testosterona durante la exposición aguda a la altura sería de beneficio para el proceso de aclimatación a la altura. En adición a lo anterior, a nivel del mar se han encontrado sujetos con dos características diferentes ante un mismo estímulo. Esto es, la hipoxia producida por el apnea del sueño produce una desaturación del oxígeno arterial; es decir, la saturación arterial de oxígeno disminuye en relación al valor diurno.

Kouchiyama y col (1989) han encontrado que un grupo de sujetos tiene una desaturación más prolongada que el otro, en otros términos significa que está más tiempo hipoxémico que el otro grupo, y concomitantemente se observa un retardo en la elevación matinal de testosterona. Esto es, a las 6 am, los más hipoxémicos tienen menos niveles séricos de testosterona que los que hicieron hipoxia por menos tiempo.

Estos resultados sugieren que para futuros estudios sobre exposición aguda a la altura es importante identificar la presencia o ausencia de mal de montaña agudo en los sujetos, que como es conocido afecta a cerca del 40% de aquellos que ascienden sobre 3000 m (Gonzales, Villena y Aparicio, 1998).

FUNCIÓN ENDOCRINA TESTICULAR EN EL MAL DE MONTAÑA CRÓNICO (MMC)

Guerra-García y col (1973) han estudiado nueve sujetos de Cerro de Pasco (4340 m) en quienes se estableció el diagnóstico de MMC por presentar los síntomas característicos de eritrocitosis excesiva y ECG con evidencia de hipertrofia ventricular derecha, sin antecedentes de enfermedad cardiorrespiratoria, y con un promedio de edad al momento del estudio de 41 años.

De acuerdo a la Tabla 7 existe una ausencia de respuesta de las células de Leydig al estímulo gonadotrópico como se demuestra por los menores basales de testosterona plasmática ante valores normales de Hormona Luteinizante (LH), y la falta de respuesta de la testosterona plasmática al estímulo con la hormona coriónica gonadotropa (hCG).

Tabla 7.- Función endocrino hipófiso-testicular en varones adultos nativos normales de altura (NNA) y en pacientes con mal de montaña crónico (MMC).

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

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

En la Tabla 8 se aprecia que la testosterona plasmática es similar en varones adultos normales de nivel del mar y de la altura (4340 y 4500 m), sin embargo en los nativos de la altura que padecen el mal de montaña crónico, los niveles plasmáticos de testosterona disminuyen significativamente.

Tabla 8.- Niveles plasmáticos de testosterona en varones adultos de nivel del mar, de Cerro de Pasco, de Morococha, y en nativos de altura con mal de montaña crónico.

Grupo de Varones	Testosterona sérica (ng/ml)
Nativos de nivel del mar	8.0±0.8
Nativos de C. Pasco (4340 m)	6.6±0.6
Nativos de Morococha (4500 m)	6.6±0.7
Nativos con Mal de Montaña Crónico	4.8±0.6*

Los datos son promedios ± ES. *P<0.01 con respecto a los valores en nativos de nivel del mar. Fuente: Llaque (1974).

En resumen, en los pacientes varones con el diagnóstico de mal de montaña crónico 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 fructosa en el líquido seminal (García-Hjarles, 1974). La fructosa es secretada por las vesículas seminales y es andrógeno dependiente por lo que su menor concentración es un marcador biológico de la menor actividad androgénica en los pacientes con mal de montaña crónico.

El compromiso endocrino testicular parece ser secundario al MMC, puesto que se ha demostrado en ratas que las hormonas sexuales masculinas parecen no jugar un rol importante en el desarrollo del MMC; en cambio las hormonas sexuales femeninas protegen contra el MMC (Ou y col, 1994).

Esta patología es menos frecuente en mujeres (Arregui, León-Velarde y Valcárcel, 1990), lo cual podría deberse al efecto protector de las hormonas sexuales femeninas. Se ha encontrado a nivel del mar, que las mujeres con apnea durante el sueño tienen mayor niveles de testosterona que aquellas que no tienen trastornos durante el sueño (Mohamed y col, 1983). Todo ello sugiere que la disminución de la testosterona en los grados severos de hipoxemia sería un mecanismo de respuesta para disminuir los efectos de la testosterona sobre la ventilación, lo que acentuaría la hipoxemia. Ello implica, que a diferencia de lo que ocurre durante la exposición aguda a la altura, el incremento de la testosterona en el MMC sería contraproducente pues agravaría la patología.

Es probable que la mayor disponibilidad de la testosterona en el individuo adulto de la altura, durante muchos años tenga un efecto disminuyendo la ventilación ante estímulos hipóticos e hipercápicos, y favoreciendo prolongados períodos de apnea durante el sueño, lo que favorecería la hipoventilación que como ha sugerido Sime (1995) contribuiría a la etiopatogenia del MMC.

De acuerdo a Sime, en los Andes peruanos, a 4540 m, durante el sueño tanto en los normales como aquellos con MMC se produce hipoventilación la cual ocasiona una disminución de la saturación arterial de oxígeno, generando una hipoxemia aguda que se agrega a la hipoxemia crónica por el medio ambiente.

La hipoventilación y la hipoxemia son más acentuados en aquellos con MMC que en normales, lo que incrementa notablemente la eritrocitosis que al parecer no logra compensar la hipoxemia, y la alta viscosidad sanguínea forma parte de uno de los cortejos clínicos que compromete la salud del nativo de altura. Al parecer la testosterona al igual que la eritrocitosis juegan un rol regulador en los mecanismos de tolerancia a la altura, y que en cierto momento se rompe el equilibrio entre ambos y se mantiene en el MMC una eritrocitosis

excesiva, y persiste igualmente la hipoventilación, a pesar de que la testosterona está disminuida.

La prevalencia de MMC se incrementa con la edad (Arregui, León-Velarde y Valcárcel, 1990), por lo que es importante estudiar el comportamiento de la función endocrina testicular en el anciano.

Durante el envejecimiento a nivel del mar y en la altura hay una clara disminución de la ventilación (Sime y col, 1975; Sime, 1995). La mayor hipoventilación con la edad en la altura se vería agravada por la hipoxemia producto de la menor presión parcial de oxígeno en el medio ambiente.

Por otro lado, a nivel de mar se observa con la edad una disminución significativa en la concentración basal de testosterona en suero (Kaneku y col, 1992; Tenover, 1992); sin embargo patologías dependientes de andrógenos como el cáncer de próstata se incrementa con la edad (Alarcón, 1993). Esta discrepancia se debe a que es más importante la relación testosterona/estradiol que el valor absoluto de la testosterona. Para responder a esta discrepancia se ha generado un índice

de biodisponibilidad de testosterona que se basa en la concentración de testosterona por unidad de 17 hidroxiprogesterona que denominamos Testosterona por anabolismo (Tanab.), y la concentración de estradiol por unidad de Tanab y que denominamos Estradiol por catabolismo (E2catab.).

La biodisponibilidad de testosterona sería la relación entre Tanab/E2catab. Como se observa en la Tabla 9, la biodisponibilidad de la testosterona circulante es significativamente mayor en el adulto mayor (edad: 64.95 ± 2.00 años, promedio \pm ES) que en el adulto joven (edad 21.32 ± 0.62 años) tanto en condiciones basales como post-hCG.

En jóvenes, la relación Tanab/E2catab es cercano a 1, lo que quiere decir que por unidad de testosterona hay una unidad de estradiol; este equilibrio se pierde en la senectud donde por unidad de estradiol hay 1.92 de testosterona. Esto explicaría la mayor prevalencia de cáncer de próstata en la senectud. La mayor biodisponibilidad de testosterona se debería principalmente a un menor catabolismo a estradiol.

Tabla 9.- Concentración de testosterona por anabolismo (Tanab) y de estradiol por catabolismo (E2catab), la relación Tanab/E2catab, y los niveles de estradiol séricos en condiciones basales y post 5000 UI de hCG en adultos jóvenes y en adultos mayores de nivel del mar.

Concentración sérica	Adulto joven	Adulto mayor	Porcentaje de variación
T/17 OH-P(Tanab)			
Basal	6.85	7.93	115.8
24 h post hCG	3.14	4.11	130.9
48 h post hCG	4.15	5.19	125.1
72 h post hCG	5.62	5.75	102.3
E2/Tanab/E2catab			
Basal	6.06	4.13	68.2
24 h post hCG	40.04	18.57	46.4
48 h post hCG	26.88	14.22	52.9
72 h post hCG	15.07	10.14	67.3
Tanab/E2catab			
Basal	1.13	1.92	169.9
24 h post hCG	0.08	0.22	275.0
48 h post hCG	0.15	0.36	240.0
72 h post hCG	0.37	0.56	151.4
Estradiol (pg/ml)			
Basal	41.51	32.73	78.8
24 h post hCG	125.73	76.33	60.7
48 h post hCG	111.57	73.79	66.1
72 h post hCG	84.71	58.32	68.8

Tanab/E2catab representa la biodisponibilidad de andrógenos circulantes. 17 OH-P: concentración sérica de 17 hidroxiprogesterona.

El adulto mayor nativo de altura (4340 m) tiene un comportamiento diferente al del nivel del mar. Como se puede apreciar en la Tabla 10, los niveles de 17 hidroxiprogesterona, testosterona y estradiol séricos basales son menores en el adulto mayor que en el adulto joven de nivel del mar; sin embargo en la altura, no se observa esta reducción con la edad; así, los niveles de 17 OH-P, T y estradiol son similares en los adultos mayores y en los adultos jóvenes de altura.

En la Figura 7 se observan los niveles de testosterona sérica biodisponible de acuerdo a la edad y nivel de altitud, en condiciones basales y después de la administración intramuscular de 5000 UI de hCG. En ella se puede observar que existe una alta concentración de testosterona equivalente a 2.27 ng/ml por pg/ml de estradiol, que es el doble al valor observado en jóvenes que viven a nivel del mar. Ante el estímulo con hCG la relación Tanab/E2 catab. disminuye a las 24 y 48 h después de la inyección; a pesar de ello la biodisponibilidad de testosterona continúa siendo más alto en la altura y mucho mayor en el adulto mayor nativo de la altura.

Tabla 10.- Niveles de 17 OH-P, testosterona y estradiol séricos en varones jóvenes y en seniles de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m) en condiciones basales.

Hormona	Lima (150 m)		Cerro de Pasco (4340 m)	
	Adulto Joven	Adulto Mayor	Adulto Joven	Adulto Mayor
17 OH-P (ng/ml)	0.88±0.11	0.54±0.07*	0.66±0.09	0.56±0.07
T (ng/ml)	6.03±0.32	4.28±0.27*	5.25±0.3	4.64±0.23
E2 (pg/ml)	41.51±2.29	32.73±3.26*	39.64±5.06	30.37±2.13

Los valores son promedio ± ES. 17 OH-P: 17 hidroxiprogesterona sérica. T: testosterona sérica. E2: estradiol sérico.

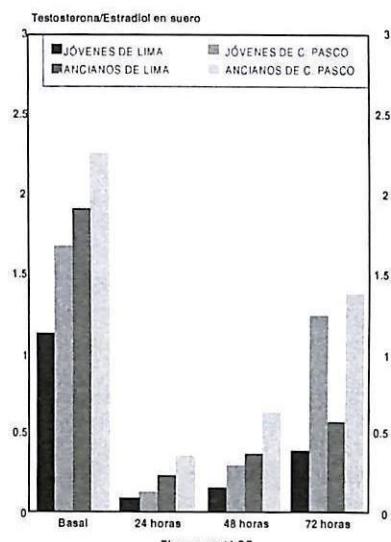


Figura 7.- Biodisponibilidad de testosterona circulante en adultos jóvenes y adultos mayores nativos de nivel del mar y de la altura (4340 m) en condiciones basales y post-hCG. Los valores reflejan Tanab/E2catab.

Basados en los datos de la Tabla 10 y en los de la Figura 7 se puede concluir que el adulto mayor está en alto riesgo de presentar MMC por presentar una mayor biodisponibilidad de testosterona desde la etapa de adulto joven y que se incrementa mucho más en la senectud. Bell y col (1992) estudiando varones Aymaras urbanos y rurales en Bolivia, encuentran que los niveles de testosterona son más altos en los Aymaras de la ciudad, y esto se acompaña con mayores niveles de hemoglobina y una mayor frecuencia de trastornos respiratorios durante el sueño con un mayor grado de hipoxemia. Normand y col (1992) han demostrado igualmente que los policitómicos de altura, comparados a los que tienen valores normales de hemoglobina en la altura, presentan mayores períodos de apnea en el sueño y concomitantemente se observan mayores oscilaciones de la saturación arterial de oxígeno. Igualmente observan que los ancianos policitómicos tienen menor saturación arterial de oxígeno que los jóvenes policitómicos. ¿Qué mecanismos se pueden postular para estas observaciones? La persistente mayor biodisponibilidad de la testosterona incrementa el apnea durante el sueño (Matsumoto y col, 1985; Schneider y col, 1986), produciendo hipoventilación e hipercapnea; pero también la testosterona inhibe la respuesta ventilatoria al estímulo hipercápnico (Emery y col, 1994), lo que conlleva a acentuar la hipoxemia y a disminuir la saturación arterial de oxígeno. Esta situación se agrava en la senectud debido a que la biodisponibilidad de la testosterona es mayor, lo que igualmente favorecería a incrementar más la policitemia generando un círculo vicioso. Cuando la hipoxemia llega a cierto nivel se produciría el mal de montaña crónico e igualmente se emite una señal, aún no conocida, disminuyendo los niveles de testosterona y su respuesta a la hCG, sin embargo el cuadro no es controlado, probablemente debido a que la relación Testosterona/Estradiol siga aumentada o como ha sugerido Monge, Arregui y León-Velarde (1992) debido a una pérdida del control de retroalimentación hormonal de la hemoglobina a concentraciones por encima de los valores normales. Es probable que la testosterona produzca también en la altura una inhibición o bloqueo de la respuesta ventilatoria al estímulo hipoxico. Severinghaus, Bainton y Carcelén (1966) describieron que los nativos de la altura tienen menor respuesta ventilatoria al estímulo hipoxico. Esta menor respuesta ventilatoria al estímulo hipoxico se observa tanto en los adultos normales como en aquellos que hacen MMC (Monge, Arregui y León-Velarde, 1992). Esto está en concordancia con nuestros hallazgos de mayor biodisponibilidad de testosterona en el joven nativo de la altura como en el de mayor edad; estos últimos tienen los más altos niveles de testosterona biodisponible, por lo que se convierten en los de mayor riesgo de progresar a MMC. Estos datos nos sugerirían que el nativo varón de altura no se encontraría adecuadamente adaptado a la altura. El MMC no ha sido descrito en animales genéticamente

adaptados y que no desarrollan policitemia en su medio ambiente de altura (Monge y León-Velarde, 1991).

PATOLOGÍA ANDRÓGENO-DEPENDIENTE PREVALENTE EN LA ALTURA

Existen patologías que a nivel del mar son dependientes de los andrógenos, como es el caso del cáncer de próstata (Gittes, 1991; Ross y col, 1987; Ahluwalia y col, 1981). Existe a su vez acuerdo en muchos autores de que los valores absolutos de testosterona total y testosterona libre disminuyen con la edad (Kaneku y col, 1992; Tenover, 1992, Bhasin y Bremner, 1997).

Esta aparente discrepancia entre los bajos niveles de testosterona en la senectud y la mayor prevalencia de cáncer de próstata en dicho período de la vida, parece deberse al hecho de que más importante que el valor absoluto de la testosterona, lo es la relación testosterona/estradiol. Nuestros datos nos permiten concluir que la relación testosterona/estradiol circulantes está incrementado en la senectud y mucho más en los seniles nativos de la altura, por lo que se puede deducir que la prevalencia de cáncer de próstata podría estar incrementado en las poblaciones de la altura.

En nuestro país no existe información referente a la prevalencia de cáncer de próstata por región geográfica. Sin embargo, existen aproximaciones al respecto; así, Alarcón (1993) en un estudio caso-control realizado en Lima para determinar factores de riesgo para cáncer de próstata encuentra que la razón de probabilidades (OR) para cáncer de próstata es de 1.42 para los varones que proceden de zonas de altura, en tanto que para las zonas bajas fue de 0.7 (Tabla 11). Esta mayor OR para los sujetos procedentes de la sierra puede estar en relación a la mayor biodisponibilidad de andrógenos en la altura. Lo mismo ha sido observado para el caso de la población negra, cuya incidencia de cáncer de próstata es significativamente mayor que la de la población blanca, y uno de los factores de riesgo podría ser el tener mayores niveles séricos de testosterona que los blancos (Ross y col, 1986).

Tabla 11.- Razón de probabilidades para el cáncer de próstata según lugar de procedencia. Estudio Caso-Control.

Procedencia	Casos	Controles	Razón de Probabilidades
Baja altitud*	262	258	0.70 (0.50-0.99)
Alta altitud	65	45	1.42 (1.01-1.99)

*Costa y selva. Casos: varones con diagnóstico de cáncer de próstata. P<0.05 (IC al 90% entre paréntesis. Adaptado de Alarcón (1993).

En resumen, la testosterona parece ser responsable o al menos estar asociada al mal de montaña agudo y al mal de montaña crónico. Igualmente la mayor biodisponibilidad de testosterona en condiciones basales y ante el estímulo gonadotrópico en los varones de la altura estaría asociada a una mayor prevalencia de cáncer de próstata, y debe de ser tomado en cuenta cuando se intente introducir la anticoncepción hormonal masculina basado en la inyección de testosterona.

Hay más de cincuenta millones de personas en el mundo que nacen, viven y se reproducen en zonas por encima de 2000 metros. Grandes ciudades como La Paz, Bogotá, Quito, Cusco y México DF se ubican en alturas por encima de los 2000 metros. Para el estándar de nivel del mar, la hipoxemia en estas zonas es una suerte de enfermedad, para otros es sorprendente como el hombre ha vencido a la naturaleza, para algunas organizaciones que auspician las investigaciones, la altura no es más que un "hobby" para los aficionados al montañismo. Nuestros datos nos deberían llamar a reflexión si esa adaptación tan pregonada sobre todo en poblaciones a grandes alturas (>4000 m) se estaría perdiendo. Es importante por lo tanto continuar los estudios de altura como una suerte de vigilancia epidemiológica, tan en boga en el mundo actual.

REFERENCIAS

- 1.- Acosta J (1590) Historia Natural y Moral de las Indias en que se trata de cosas notables del cielo, de los elementos, metales, plantas y animales.
- 2.- Alarcón AE (1993) Factores de Riesgo para cáncer de próstata: Estudio caso-control. Tesis de Médico-Cirujano. Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- 3.- Arregui A., León-Velarde F., Valcárcel M (1990) Salud y Minería: El riesgo del mal de montaña crónico entre mineros de Cerro de Pasco. Asociación Laboral para el Desarrollo. Lima, Perú. 127 pp.
- 4.- Ahluwalia B., Jackson MA., Jonas GW., y col. (1981) Blood hormone profiles in prostate cancer patients in high risk populations. Cancer 48: 2267-2273.
- 5.- Beall CM., Worthman CM., Stallings J., Strohl KP., Brittenham GM., Barragan M (1992) Salivary testosterone concentration of Aymara men native to 3600 m. Ann Hum Biol. 19: 67-78.
- 6.- Bhasin S., Bremner WJ (1997) Emerging issues in androgen replacement therapy. J Clin. Endocrinol. Metab. 82: 3-8.
- 7.- Bhasin S., Storer TW., Berman N., Yarasheski KE., Clevenger B., Phillips J., Lee PW., Bunnell TJ., Casaburi R (1997) Testosterone replacement increases fatfree mass

- and muscle size in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 407-413.
- 8.- Butte NF., Hopkinson JM., Nicolson MA (1997) Leptin in Human Reproduction: Serum Leptin levels in pregnant and lactating women. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 82: 585-589.
- 9.- Cioffi JA., Shafer AW., Zupancic TJ., y col. (1996) Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med.* 2: 585-589.
- 10.- Cobo B (1897) Historia del Nuevo Mundo. Sevilla. Vol. II-III.
- 11.- Coyotupa J., LLerena LA (1983) Maduración sexual en Cerro de Pasco (4340 m) y Lima (150 m). *Arch. Biol. Andina* 12: 52-66.
- 12.- Coyotupa J., LLerena LA., Guerra-García R (1977) Respuesta a la GnRH en hombres normales de altura y de nivel del mar. VII Jornadas Peruanas de Endocrinología. Resumen.
- 13.- De la Calancha A (1639) Crónica Moralizadora de la Orden de San Agustín. Barcelona.
- 14.- Edmiston B., Andes N (1981) Variaciones de la mortalidad infantil en diferentes comunidades del Perú: un estudio epidemiológico social. AMIDEP (ed). 31 pp.
- 15.- Emery MJ., Hlastala MP., Matsumoto AM (1994) Depression of hypercapnic ventilatory drive by testosterone in the sleeping infant primate. *J. Appl. Physiol.* 76: 1786-1793.
- 16.- García -Hjarles MA (1978). Espermograma y bioquímica seminal en hipoxia crónica de los nativos de altura y de pacientes con mal de montaña crónico. *Arch. Biol. Andina* 8: 18-28.
- 17.- Garmendia F., Valdivia H., Castillo O., Ugarte N., Garmendia A (1978) Función endocrina en el hombre normal de mediana altitud. I Jornadas Medic. Cirugía de Altura. La Oroya: Perú. Res. 1.
- 18.- Garmendia F., Castillo O., Valdivia H., Ugarte N., Garmendia A (1984). Sensibilidad hipófiso-testicular del nativo normal de altura a la administración de hormona liberadora de gonadotropinas. *Archivos de Biología Andina.* 13: 207-211.
- 19.- Garza-Flores J., Rodríguez V., Pérez-Palacios G., Virutamasen P., Tang-Keow P., Konsayreepong R., Kovacs L., Koloszar S., Hall PE (1987) A multicentered pharmacokinetic, pharmacodynamic study of once-a-month injectable contraceptives. I Different doses of HRP112 and of Depo Provera. *World Health Organization Task Force on long-acting systemic agents for fertility regulation. Contraception.* 36: 441-457.
- 20.- Gittes R (1991) Cancer of the prostate: review article. *New Eng. J. Med.* 24: 236-245.
- 21.- Gonzales GF (1983) Endocrinología en las grandes alturas. *Revista de la ANBIOP.* 2(1): 9-66.
- 22.- Gonzales GF (1992) Rol de la serotonina y del factor de crecimiento epidermal (EGF) en la secreción de testosterona por células de Leydig de ratas in vitro. IV Congreso Peruano de Endocrinología. Lima: Perú. Res. 25
- 23.- Gonzales GF (1992a) Rol de la vía de la ciclocicloxygenasa en la secreción basal y post-hCG de testosterona en células de Leydig de ratas in vitro. Congreso Peruano de Endocrinología. Lima: Perú. Res. 24.
- 24.- Gonzales GF (1994a) The corrected seminal fructose test. *Arch. Androl.* 33: 17-22.
- 25.- Gonzales GF., Carrillo CE (1994) Estudio sobre la menopausia en el Perú. *Acta Andina* 3: 55-66.
- 26.- Gonzales GF., Kaneku L., Gómez C (1992) Fisiología y patología de la reproducción en las grandes alturas. *Acta Andina* 1: 3-16.
- 27.- Gonzales GF (1994) Endocrinología en las grandes alturas. *Acta Andina.* 3: 83-112.
- 28.- Gonzales GF (1997) Gallinazo no canta en puna: la aclimatación del futbolista de raza negra en la altura. En: El fútbol y la aclimatación en la altura. Ed. IIA: Lima. pp. 167-181.
- 29.- Gonzales GF., Rodríguez L., Valera J., Sandoval E., García MA (1990) Prevention of high altitude-induced testicular disturbances by previous treatment with cyproheptadine. *Arch. Androl.* 24: 201-205.
- 30.- Gonzales GF., Villena AE., Escudero F., Coyotupa J (1997) Vida Reproductiva en los Andes: El ciclo reproductivo femenino. Estudios fisiológicos, epidemiológicos y demográficos. *Acta Andina.* 6: 11-44.
- 31.- Gonzales GF., Villena AE., Aparicio R (1998) Acute mountain sickness: Is there a lag period before symptoms? *Am J Human Biol.* 10: 669-677.
- 32.- Guerra-García R (1959) Hipófisis, adrenales y testículos de cobayos a nivel del mar y en la altitud. Tesis de Bachiller en Medicina. UNMSM.

- 33.- Guerra-García R (1971) Testosterone metabolism in men exposed to high altitude. *Acta Endocrinol. Panam.* 2: 55-64.
- 34.- Guerra-García R., Velásquez A., Whittembury J. (1965) Urinary testosterone in high altitude natives. *Steroids* 6:351-355.
- 35.- Guerra-García R., Velásquez A., 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 native. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29: 179-182.
- 36.- Guerra-García R., Llerena LA., Garayar D, Ames R (1973). Función endocrina testicular en nativos de altura y en pacientes con mal de montaña crónico. V Jornadas Peruana de Endocrinología. Cusco, Perú. Res. 22
- 37.- Hurtado A: Alberto Hurtado. Medicina e Investigación. Primer Volumen. Universidad Peruana Cayetano Heredia: Lima. 275 pp.
- 38.- INEI (1986) Encuesta Demográfica y de Salud Familiar. 1986. Instituto Nacional de Estadística e Informática: Lima.
- 39.- INEI (1992) Encuesta Demográfica y de Salud Familiar. 1991-1992. Instituto Nacional de Estadística e Informática: Lima.
- 40.- INEI (1996) Encuesta Demográfica y de Salud Familiar. 1996. Instituto Nacional de Estadística e Informática: Lima.
- 41.- Kaneku L (1989) Respuesta testicular a la hCG en varones jóvenes y ancianos a nivel del mar y en la altura. Tesis de Maestría. Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- 42.- Kaneku L., Coyotupa J., Crespo I., Guerra-García R y Gonzales GF (1992) Función endocrina testicular en jóvenes y ancianos de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m). *Acta Andina* 2: 93-99.
- 43.- Kouchiyama S., Shinozaki T., Masuyama S., Tatsumi K., Kimura H., Kuriyama T (1989) Depression of testosterone secretion in male patients with respiratory failure. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 27: 345-351.
- 44.- Kouchiyama S., Masuyama S., Shinozaki T., Kurono T., Sakuma T., Tastumi K., Kimura H., Honda S., Kuriyama T. Prediction of the degree of nocturnal oxygen desaturation in sleep apnea syndrome by estimating the testosterone level. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 27: 941-945.
- 45.- 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.
- 46.- Mac Neish RS (1971) Early man in the Andes. *Scientific American* 224 (4): 36-55.
- 47.- Matsumoto AM., Sandblom RE., Schoene RB., Lee KA., Giblin EC., Pierson DJ., Bremmer WJ (1985) Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol.* 22: 713-721.
- 48.- Monge MC (1942) Fisiología de la Reproducción en la altura. Aplicaciones a la industria animal. An. Fac. Medicina. Lima. 25: 19
- 49.- Monge MC., Mori-Chávez P (1942) Fisiología de la Reproducción en la altura. An. Fac. Medicina. Lima. 25: 34
- 50.- Monge MC., San Martín M., Atkins J., Castañón J (1945) Aclimatación del ganado ovino en las grandes alturas. An. Fac. Med. Lima 28:15.
- 51.- Monge MC., Encinas E., Heraud C., Hurtado A (1928) La enfermedad de los Andes. An. Fac. Med. 11: 1-314.
- 52.- Monge CC., Arregui A., León-Velarde F (1992) Pathophysiology and epidemiology of chronic mountain sickness. *Int. J. Sports Med.* 13: S79-S81.
- 53.- Monge CC., León-Velarde F (1991) High altitude physiological adaptation: oxygen transport in mammals and birds. *Physiol. Rev.* 71: 1135-1172.
- 54.- Mohamed G., Lopata M., Kukreja J., Schraufnagel ID (1983) Androgen levels in women with sleep apnea syndrome (Abstract). *Am. Rev. Respir. Dis.* 127: 237, 1983.
- 55.- Mujica E (1994) Acción de la prolactina en los niveles de testosterona plasmática en ratas sometidas a hipoxia de altura. *Acta Andina.* 3: 125-136.
- 56.- Normand H., Vargas E., Bordachar J., Benoit O., Raynaud J (1992) Sleep apneas in high altitude residents (3800 m). *Int. J. Sports Med.* 13: S40-S42.
- 57.- Ou LC., Sardella GL., Leiter JC., Brinck-Johnsen T., Smith RP (1994) Role of sex hormones in development of chronic mountain sickness in rats. *J Appl Physiol* 77: 427-433.
- 58.- Ramírez G., Herrera R., Pineda D., Bittle PA., Rabb HA., Bercu BB (1995) The effects of high altitude on hypothalamic-pituitary secretory dynamics in men. *Clinical Endocrinol.* 43: 11-18.