



ISSN 1019 - 4347  
Volúmen III  
Número 1  
1994

# Acta Andina

ORGANO OFICIAL DE LA ASOCIACION DE INSTITUTOS DE BIOPATOLOGIA ANDINA

1994  
Vol. 3  
N° 1

OR EL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES DE LA  
ACTORA, UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA, LIMA



# ACTA ANDINA

## EDITORES

**Dr. Gustavo Gonzales Rengifo**  
Instituto de Investigaciones de la Altura  
Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Lima - Perú

**Dr. Arturo Villena Pacheco**  
Instituto de Investigaciones de la Altura  
Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Lima - Perú

## EDITORES ASOCIADOS

**Rodrigo Fierro-Benitez**  
Instituto de Estudios Avanzados, Quito - Ecuador

**Enrique Vargas**  
Instituto Boliviana de Biología de la Altura  
Universidad Nacional de San Andrés  
La Paz - Bolivia

**Raimundo Santolaya**  
Centro de Investigaciones Ecobiológicas y Médicas de Altura  
División Chuquicamata  
Codelco - Chile

**Haydeé Zúñiga**  
Centro de Investigaciones, Instituto de Biología Andina  
Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
Lima - Perú

## COMITE EDITORIAL

Roger Guerra-García (Perú)  
Carlos Monge (Perú)  
Fausto Garmendia (Perú)  
Emilio Marticorena (Perú)  
Roberto Frisancho (USA)

La Revista Acta Andina es el órgano de la Asociación de Institutos de Biopatología Andina de la Subregión del mismo nombre y se publicará inicialmente en volúmenes semestrales.

Subscripción anual: US \$20.00, Número simple US \$10.00. Los cheques o giros deben ser enviados al Editor a nombre de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.



# ACTA ANDINA

Volúmen 3, Número 1, 1994

## INDICE

### Revisión de Temas

- La contribución francesa a los estudios de la fisiología de altura.  
A.E. Villena .....3

### Artículos Originales

- Factores asociados al embarazo pre-término a nivel del mar y la altura.  
C.E. Carrillo .....19

- Estudios endocrino-metabólicos en varones ancianos de Lima (150 m) y Cusco (3,400 m).  
A.E. Villena .....29

- Menor eficacia de la lactancia materna como método contraceptivo en las poblaciones de altura: Rol de la prolactina.  
G.F. Gonzales .....45

- Estudio sobre la menopausia en el Perú  
G.F. Gonzales .....55

- Población andina de sexo femenino en Chile y algunos de sus conocimientos sobre reproducción humana.  
F. Caba .....71

### Vida Institucional

- Contribución Ecuatoriana al control del bocio endémico.  
R.Fierro-Benítez .....77

## LA CONTRIBUCION FRANCESA A LOS ESTUDIOS DE LA FISILOGIA DE ALTURA

Artículo de Revisión Histórica en el Centenario de la  
Primera Expedición Científica a los Andes.  
1889-1989

A.E. VILLENA

Instituto de Investigaciones de la Altura  
Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Apartado Postal 1843  
Lima-Perú

**RESUMEN.** En Octubre de 1889, Francois Gilbert Viault fisiólogo francés de la Universidad de Bourdeaux vino a Lima con una importante misión científica: experimentar los efectos que sobre el organismo produce la disminución de la presión atmosférica de las alturas, y estudiar cómo se verifica en ellas la aclimatación.

Después de obtener permiso de la Facultad de Medicina de Lima, el 4 de Octubre del mismo año partió hacia la entonces hacienda minera de Morococha, ubicada a 4,500 mts. de altura, en el distrito de Yauli (Departamento de Junín), en los andes centrales peruanos, en el mismo lugar donde hoy se levanta el laboratorio de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos considerado como uno de los mas altos del mundo iniciando lo que después sería la primera expedición científica a los andes y convirtiéndose en precursor de los innumerables estudios que después se realizaron en diversas partes del mundo y que en el Perú diera lugar a la llamada Escuela Peruana de Fisiología de Altura, cuyos mas altos exponentes fueron Carlos Monge Medrano y Alberto Hurtado Abadía.

Las observaciones de Viault significaron una importante contribución a la fisiología de altura y vinieron a confirmar las hipótesis que años antes postulara Paul Bert, ilustre fisiólogo francés, autor del *Magnum opus* de la fisiología de la altura: "La presión barométrique" y considerado como el padre de la fisiología de altura. Bert convenció a Viault para que viajase a las alturas del Perú para verificar si realmente se producía un incremento en el sistema transportador de oxígeno en la sangre como mecanismo de adaptación desarrollado por el hombre y los animales que habitan en las grandes alturas, sometidos a una menor presión barométrica.

La presente revisión histórica constituye un tributo y homenaje a Francois Gilbert Viault, Paul Bert y a los innumerables investigadores franceses que contribuyeron en forma notable al fascinante mundo de la fisiología de altura.

## EL DESCUBRIMIENTO DEL BAROMETRO, LA MAQUINA NEUMATICA Y EL OXIGENO

Cuatro acontecimientos científicos ocurridos entre los siglos XVII y XVIII tuvieron marcada influencia en el nacimiento y desarrollo de la fisiología de altura: el descubrimiento del barómetro por Evangelista

**SUMMARY.** On October, 1889, Francois Gilbert Viault, a french physiologist belonging to the University of Bourdeaux came to Lima, Perú with an important scientific objective: To determine the effect of the low atmospheric pressure on the organism of living beings, and to verify how is occurring acclimatization in them.

After obtaining permission at the Medicine Faculty of Lima, on 4 october 1889 travelled to Morococha at 4500 m above sea level (District of Yauli, Department of Junin), in the Central Andes, in the same place where it is the laboratory of the Andean Biology Institute from the Universidad Nacional Mayor de San Marcos located in one of the most highest places of the world. This was the first scientific expedition to the Andes and he became in precursor of the many studies carried out in different parts of the world and that in Perú raised the "Peruvian school of high altitude physiology", whose highest figures were Carlos Monge Medrano and Alberto Hurtado.

The observations from Viault were contributory to the physiology at high altitude and they were confirmatory of the hypotheses presented by Paul Bert several years before. Bert was a cleaver french physiologist, author of: "The barometric pressure" considered as Father of Physiology of high altitude. Bert ask Viault to come to Peru to verify if at high altitude it increases the carrier of oxygen in blood as a mechanism of adaptation developed by humans and animales living at high altitude submitted at low barometric pressure.

This review is devoted to Francois Gilbert Viault, Paul Bert and the many of the french researchers contributing in a fashionable form to the knowledge of the physiology at high altitude.

Evangelista Torricelli, el descubrimiento de la relación entre la presión barométrica y altitud por el notable matemático y físico francés Blaise Pascal, la invención de la máquina neumática por Otto Von Guericke y el descubrimiento del oxígeno y sus propiedades por Antoine Laurent Lavoisier, Karl Wilhelm



Scheele, y Joseph Priestley.

La noción de que el aire ejercía una presión sobre la superficie de la tierra tuvo que esperar hasta el renacimiento. Galileo Galilei en su clásico libro *Dialogues Concerning two new sciences* publicado en 1610 describe la fuerza asociada a un vacuum y por tanto la requerida para romperlo. La muerte de este gran hombre dejó en el fecundo espíritu de su discípulo Torricelli la semilla que germinó de manera fructífera para la física. En efecto, en 1643 Torricelli estableció que la fuerza de un vacuum era debida al peso de la atmósfera. Logró establecer que el peso de la atmósfera era equivalente al de una columna de mercurio de 760 mm. de altura, utilizando su célebre experimento que le permitió descubrir el barómetro y crear el primer vacío. En su honor la presión ejercida por 1 mm. de mercurio se llama Unidad Torr.

En 1650 el físico alemán Otto Von Guericke se interesó en aclarar el concepto aristotélico dominante de la época que negaba la existencia del vacío y construyó la primera bomba de aire capaz de crear el vacío en recipientes cerrados. Guericke demostró que las velas no ardían, ni los animales podían vivir en el vacío, hecho que tuvo gran repercusión en los innumerables experimentos físicos que se realizaron en Europa a partir de este descubrimiento.

En 1651 el célebre físico, matemático, y filósofo francés Blaise Pascal llenó con diferentes líquidos como agua, vino, aceite, etc. largos tubos barométricos que colocó verticalmente viendo mantenerse estos líquidos a alturas que estaban en razón inversa a sus densidades. Estas experiencias fueron hechas en Rouen y estaban destinadas a convencer a los físicos de la época que pretendían que el vacío no existía en las cámaras barométricas sino que allí se encontraban espíritus que se exhalaban del mercurio.

Pascal, convencido de la idea de Torricelli sobre los efectos del peso del aire y deseando establecer la relación entre la altura y la presión atmosférica que según él le había sido sugerido por Descartes, encargó a su cuñado Florin Perrier, repitiera la experiencia de Torricelli sobre el Puy-de-dôme (a 1466 mts. de altura, 630 mm. de mercurio de

presión barométrica). En su artículo "*Story of the great experiment of the equilibrium of fluids*" publicado en 1648 describió que el mercurio subía menos en el vértice que en la base de la montaña; demostrándose una caída en la presión de tres pulgadas de mercurio. El propio Pascal repitió con gran alegría la experiencia en París en la torre de la iglesia Saint Jacques de la Boucherie deduciendo el medio de conocer si dos lugares estaban al mismo nivel.

Las observaciones de Pascal permitieron a Robert Boyle y al francés Edme Mariotte establecer la ley que lleva sus nombres entre la presión atmosférica y la altura y la relación inversa entre el volumen de gas y la presión. En 1671 Boyle construyó un modelo mejorado de la máquina neumática y repitió los experimentos realizados por Guericke colocando pequeños animales, pájaros, insectos y plantas debajo de campanas al vacío, demostrando que había en el aire una "esencia esencial" para la vida. A medida que se disminuía la presión barométrica, la "esencia disminuía" y la vida se hacía insostenible. Boyle y Robert Hooke construyeron un barril dentro del cual se sentó Hooke a medida que se extraía el aire. En 1671, hizo su primer "ascenso" a 3000 pies en una cámara descompresiva sin evidenciar efectos dañinos. Fueron los inicios de la investigación de la fisiología de altura.

El primer oxígeno fue generado, aunque no reconocido por el químico alemán Georg Ernest Stahl alrededor de 1673 quien desarrolló el concepto de una sustancia de gravedad negativa (teoría flogística). Casi un siglo después, en 1771 el químico sueco Wilhelm Scheele generó una pequeña cantidad de oxígeno y envió a Antoine Lavoisier instrucciones de como generarlo. Lavoisier ya estaba en camino de lograrlo y no necesitó de las instrucciones de Scheele quien describió en detalle sus experimentos en un libro que, sin embargo, por negligencia del editor no se publicó sino en 1777. En Marzo de 1775, dos años antes, el químico inglés Joseph Priestley que venía trabajando con aire desflogisticado con óxido de mercurio leyó su primer artículo describiendo las propiedades del oxígeno ante la Sociedad Real de Londres. Un mes después Lavoisier reportó similares observaciones a la Academia Francesa de Ciencia. Independiente de que la gloria perteneciera a Stahl, Scheele,



Priestley o Lavoisier, las postrimerías del siglo XVIII marcaron un hito histórico, pues se descubrió el oxígeno, se describieron sus propiedades y se estableció la dependencia de la vida de este elemento esencial.

## BREVE HISTORIA DE LA PRIMERAS ASCENCIONES EN GLOBO

Los vuelos en globos aerostáticos tuvieron un gran impacto en el desarrollo del conocimiento de los efectos fisiológicos de la exposición aguda a las grandes alturas. Hasta que los hermanos Montgolfier sorprendieron a los ciudadanos de París con la primera ascensión de un balón de aire caliente en Noviembre de 1773, la única forma de exposición del hombre a presiones bajas era escalando las montañas. Sin embargo, el ascenso implicaba tanto ejercicio y agotamiento por lo que muchos fisiólogos atribuyeron los efectos deletéreos de la altura a la fatiga. Los balones de aire caliente subían a una altura limitada, hasta que el físico francés Charles construyó el primer balón de hidrógeno en Diciembre de 1783 abriéndose la posibilidad de ascensos dramáticos. Charles hizo una interesante observación durante su primer vuelo. Bert (ob.cit. Baloon Ascencious). "En medio de este indescriptible rapto de éxtasis contemplativo, fui alarmado por un extraordinario dolor en el interior de mi oído derecho...". El dolor permaneció hasta el final del viaje, y Charles lo atribuyó correctamente a la expansión de gas en el oído medio.

Paul Bert en su libro enciclopédico (ob.cit, pp 176) hace varias referencias a los efectos de la hipoxia sobre los balonistas. Menciona la descripción de Robertson cuando la presión barométrica fue reducida a 12.04 pulgadas de Hg: "Estuve en una apatía mental; pudimos evitar el sueño que lo temíamos como a la muerte". Gay-Lusac (Paul Bert ob.cit p 180) alcanzó la altura de 7,016 metros y describió: "Mis frecuencias del pulso y respiratoria fueron acelerados, y así, respirando muy frecuentemente en el aire muy seco, no me sorprendió hallar mi garganta tan seca que resultaba doloroso deglutir el pan". Las explicaciones más pintorescas del compromiso físico y mental de la hipoxia de las grandes alturas fueron efectuadas por Glaisher (1871).

James Glaisher fue jefe del Real Observatorio Metereológico en Greenwich y miembro de la Sociedad Real. En 1850 estuvo muy interesado en la posibilidad de realizar observaciones metereológicas desde los balones aerostáticos y, después de varios esfuerzos para delegar su responsabilidad a gente joven, decidió realizar los ascensos él mismo a la edad de 53 años. Henry Coxwell, un dentista que llegó a ser un balonista profesional, fue el conductor del balón, y los dos hicieron una serie de viajes científicos. Glaisher perdió el sentido a una altura estimada de 7 millas (encima de 11,000 mts) 52 minutos después de haber partido de Wolverhampton; minutos después Coxwell quiso desalojar hidrógeno del balón, pero como había perdido el uso de sus manos, tuvo que asir la cuerda con sus dientes sumergiendo la cabeza dos o tres veces. Cuando el balón aterrizó, Glaisher no sintió inconvenientes y caminó entre siete a ocho millas porque habían caído en un área remota de campo (Cold Weston).

El más dramático y trágico de los ascensos en globo fue el que se realizó en el balón "Zenith" en 1875 por los tres balonistas franceses Tissandier, Croce-Spinelli, y Sivel. El vuelo dió como resultado la muerte de Croce-Spinelli y Sivel. Había en ese tiempo bastante competencia entre balonistas; cada balonista trataba de pasar la altura del otro con escasa noción de los peligros sobre su salud (En el discurso fúnebre de Pastor Coquerel-Paul Bert ob.cit p 972) se lee: "Un inglés pudo vivir y hacer observaciones encima de 8,000 metros, la bandera que llevamos debe flotar aún más alto"). Un año antes, Croce-Spinelli y Sivel habían intentado sobrepasar la altura alcanzada por Glaisher y Coxwell en 1862, sin lograrlo.

Una faceta interesante fue el compromiso que tuvo Paul Bert con el viaje del "Zenith". Croce-Spinelli y Sivel eran amigos de Bert y visitaron su laboratorio en 1874. Bert los introdujo en su cámara hipobárica a una presión de 304 mm Hg (correspondiente a una altura de 7,000 mts) experimentando compromiso de la visión, de la audición y torpeza mental. La administración de oxígeno les produjo una marcada mejoría. Posteriormente cuando estuvieron preparando el "Zenith", Bert recibió la noticia que tenían insuficiente cantidad de oxígeno pero su carta advir-



tiendo que necesitaban por lo menos 50 litros de oxígeno llegó demasiado tarde. El resultado fue que tanto Croce-Spinelli y Sivel perecieron de hipoxia aguda y naturalmente Bert sintió mucho la tragedia. El único sobreviviente, el investigador Tissander realizó la siguiente descripción "yo debo la vida probablemente a mi temperamento esencialmente linfático, quizá a mi desvanecimiento completo, especie de paralización de mis funciones respiratorias". La altura probable que alcanzó el "Zenith" se calculó entre 8,540 m y 8,601 m correspondiente a una presión barométrica de 204 y 262 mm Hg.

### EXPERIMENTOS EN CAMARAS DE BAJA PRESION

La introducción de cámaras de baja presión permitió a la investigación de altura efectuar experimentos bajo estrictas condiciones controladas. Las ascensiones a las montañas en los siglos XVIII y XIX revelaron algunos efectos deletéreos de la hipoxia sobre el organismo pero resultaba difícil obviar otros factores adicionales tales como la fatiga y el frío. Las ascensiones en globo contribuyeron a dar mayor información principalmente el relacionado a la hipoxia aguda, pero los cambios en la presión barométrica eran con frecuencia súbitos y mal controlados. Las cámaras de baja presión permitieron al experimentador seleccionar la presión barométrica al gusto deseado manteniendo las otras condiciones ambientales constantes. Esta razón permitió a Bert hacer su descubrimiento clave en el sentido que los efectos de la presión baja podía ser explicado solamente sobre la base de la reducida presión parcial de oxígeno.

En la sección "Condiciones químicas de la muerte de animales sometidos a diferentes presiones barométricas en vasos cerrados" de su libro "La presión barométrica" (ob.cit) describe algunos experimentos que demuestran que la presión parcial de oxígeno ( $PO_2$ ) letal para animales de varias especies es el mismo a pesar de la presión barométrica o la concentración de oxígeno. Este experimento fue realizado sometiendo a gorriones, cobayos, y ranas a baja presión de aire y también a baja concentración de oxígeno manteniendo la presión ambiental normal. También estudió los efectos de la elevación del  $PCO_2$  y las conse-

cuencias tóxicas del oxígeno hiperbárico. Sus experimentos sobre asfixia demostraron que el  $PO_2$  era el factor determinante.

En la sección "Experiencias de los gases contenidos en la sangre a diferentes presiones barométricas" de la ob.cit reporta sus determinaciones de gases sanguíneos en perros expuestos tanto a presiones barométricas bajas y a concentraciones reducidas de oxígeno. Bert graficó la primera curva de disociación del  $O_2$  y  $CO_2$ , aunque no descubrió la curva de disociación de  $O_2$  en forma de S debido a que no redujo la  $PO_2$  lo suficiente.

En la sección "Experiencias de los fenómenos presentados por animales sometidos a presiones menores que la Atmósfera" de la ob.cit Bert describe los experimentos del efecto benéfico de la inhalación de oxígeno a bajas presiones barométricas. El propio Bert se sometió a una cámara hipobárica de 418 mm Hg (equivalente a la altura del Monte Blanco) y observó que la inhalación de oxígeno alivió su náusea y reducía rápidamente su frecuencia de pulso.

Después de Bert, numerosos investigadores utilizaron cámaras de baja presión para estudiar la fisiología hipobárica. Angelo Mosso, profesor de fisiología en Turin hizo numerosas observaciones en su fiel técnico Giorgio Mondo en una cámara hipobárica. Mosso no pudo confirmar los resultados de Bert de que el  $PO_2$  era la variable clave, hecho que le llevó a creer que el mal de altura era causado por una carencia de  $CO_2$  en el cuerpo, acuñando el término "acapnia". En el experimento que describe, la presión de la cámara fue reducida a 246 mm Hg, equivalente a la cima del Monte Everest. La composición del gas expirado demostró una  $PO_2$  de 40 y una  $PCO_2$  de 5 mm Hg (Mosso, 1898).

Uno de los experimentos más interesantes en cámara cerrada fue realizado por Barcroft y sus colaboradores en respuesta a Haldane que afirmaba que el oxígeno era secretado activamente en la sangre por el epitelio pulmonar. Haldane creyó haber obtenido una fuerte evidencia de la secreción de oxígeno a partir de la expedición al pico Pike en 1911, pero Barcroft no aceptó esta evidencia. Barcroft evaluó la hipótesis en un experimento heroico exponiéndose el mismo por seis



días a condiciones de hipoxia y ejercicio (Barcroft, 1920). En vez de reducir la presión total de la cámara añadió nitrógeno para reducir la presión parcial de oxígeno y efectuó un muestreo seriado de su arteria radial para determinar la saturación arterial. Hubo un "momento dramático" cuando se extrajo la primera muestra sanguínea porque "parecía oscura", una observación inconsistente con la secreción de oxígeno. Los estudios de Barcroft fundamentaron con fuerza el concepto de difusión en oposición al de secreción activa, a través de la barrera sangre-gas. Haldane no se convenció arguyendo que seis días eran insuficientes para la aclimatación (Haldane y Priestley, 1935).

En 1946, se realizó el más ambicioso experimento hecho en una cámara hipobárica, llamada "Operación Everest". Fue llevado a cabo en la estación de aviación naval americana en Pensacola, Florida y conducida por Houston y Riley (1947).

En el experimento 4 reclutas navales fueron decomprimidos en una cámara por un período de 32 días a presiones barométricas de 320 mm Hg y una extensa serie de determinaciones de intercambio gaseoso no evidenciaron secreción de oxígeno, observándose significativas diferencias alveolo-arteriales de  $O_2$  durante el ejercicio.

#### EXPEDICIONES FISIOLÓGICAS A LA ALTURA

La experimentación en cámaras hipobáricas ofrecía limitaciones cuando se quería estudiar procesos de aclimatación que requieran exposiciones a baja presión por períodos prolongados. Los fisiólogos empezaron a construir estaciones de altura y a organizar expediciones de campo.

El fisiólogo italiano Angelo Mosso fue el primero en proponer la construcción de una estación de altura, que fue la "Campana Margarita" en los picos del Monte Rosa en los Alpes italianos. Logró persuadir a la Reyna Margarita de Italia, quien era una notable montañista consiguiendo recursos para su construcción. Su altitud es de 4,560 mts. y su acceso extremadamente difícil. En dicha estación se hicieron diversos estudios, que incluyeron la descripción de la respiración de

Cheyne-Stokes y la caída del  $PCO_2$  alveolar durante la aclimatación.

Otras estaciones de altura fueron el Cold'olen también en el Monte Rosa a una altura de 3050 m, el Jungfrauoch en Suiza a 3,450 m, Morococha en Perú (4,540 m), Cerro de Pasco en Perú (4,300 m), en el Monte Evarist en Colorado (4,300 m) y en el Monte Blanco en California (3,800 y 4,340 m).

En 1910 Nathan Zuntz, el eminente fisiólogo alemán, organizó la primera expedición internacional para estudiar la fisiología de altura en el Monte Tenerife en las Islas Canarias de 3,350 m. Entre los miembros figuraban: Douglas y Joseph Barcroft quien realizó interesantes observaciones sobre el mal de altura aunque Bert había señalado que el efecto deletéreo de la altura se explicaba por la baja  $PO_2$ . Mosso no confirmó este hallazgo y sugirió que la causa era la  $PCO_2$  baja. Sin embargo, en la estación más alta de las islas Canarias, Barcroft tuvo una  $PCO_2$  alveolar normal (38 mm Hg) y presentó manifestaciones de Soroche, mientras que Douglas tuvo una  $PCO_2$  de 32 mm Hg y estaba totalmente asintomático.

Otra famosa expedición internacional tuvo lugar en 1911 efectuada por dos ingleses (Douglas y Haldane) y dos Americanos (Yandell Senderson y Edward Schneider) a la cima del Pike's Peak cerca de Colorado. El observatorio se encuentra a una altura de 4,300 m con una presión barométrica de 460 mm Hg. La marcada diferencia entre la presión arterial y la presión alveolar de  $O_2$  (36 mm Hg) les permitió plantear la teoría de la secreción de  $O_2$ .

Otra expedición notable fue la organizada por Barcroft en 1921-22 a Cerro de Pasco (4,330 m) en los Andes peruanos donde se confirmaron los hallazgos previos de Barcroft en cámaras hipobáricas de la ausencia de evidencia de secreción de  $O_2$ . En esta expedición se realizaron numerosas determinaciones fisiológicas. Se midió la capacidad pulmonar de difusión del  $CO_2$  en cinco miembros de la expedición tanto a nivel del mar como en la altura, encontrándose sólo un leve incremento. Se hicieron determinaciones de Saturación Arterial de oxígeno durante el ejercicio en la



altura que permitió a Barcroft señalar que la caída de la saturación arterial de  $O_2$  durante el ejercicio en la altura se explicaba por una pérdida del equilibrio de la  $PO_2$  a través del capilar pulmonar, hallazgo que fue confirmado a extremas altitudes y constituye uno de los factores limitantes más importantes en relación al consumo de  $O_2$  en extremas altitudes. Se hicieron también observaciones de la concentración de Hemoglobina en la sangre, la posición de la curva de disociación del oxígeno y del gasto cardíaco. Sin embargo Barcroft señaló que todos los habitantes en las grandes alturas eran personas física y mentalmente comprometidas.

Otra expedición internacional fue realizada en 1935 bajo el liderazgo científico de D.B. Dill a Aucanquilcha, una mina de sulfuro en los Andes Chilenos a 5,800 m. y en la cima de la montaña a 6,100 m. se hicieron muestreos de sangre arterial. El principal énfasis de la expedición estuvo dirigido a estudiar la química sanguínea, los efectos cardiorespiratorios del ejercicio, la curva de disociación de la oxihemoglobina y el compromiso mental de las alturas.

Después de la Segunda Guerra Mundial, se realizaron numerosas expediciones científicas siendo las más notables la expedición al Himalaya en 1960-61 bajo la dirección científica de Pugh. Se fabricó una choza de plata a 5,800 m (P.B = 380 mm Hg) y varios fisiólogos permanecieron cerca de 5 meses durante el invierno haciendo determinaciones del consumo máximo de oxígeno, la capacidad de difusión, la saturación arterial de oxígeno, el control de la ventilación y otros aspectos de la aclimatación. Posteriores observaciones se hicieron durante el verano cuando la expedición intentó ascender el monte Makulu (8,470 m) sin oxígeno suplementario; se hicieron determinaciones de consumo máximo de oxígeno usando un ergómetro de bicicleta a una altura de 7440 metros.

Otra expedición reciente es la expedición italiana al Monte Everest en 1973 donde Cerreteli condujo una extensa serie de determinaciones en la base (5,350 m) en escaladores que habían estado a más de 8,000m. Una observación importante fue la incapacidad de normalización del máximo consumo de  $O_2$  de los sujetos aclimatados a 5,350 m. cuando

respiraban 100% de  $O_2$  a su retorno a nivel del mar, hallazgo que nunca fue satisfactoriamente explicado.

En 1981 se realizó otra expedición al Everest que tuvo como objetivo la determinación del gas alveolar y otras variables en los sujetos que coronaban la cima del monte.

## PAUL BERT Y LOS FISIÓLOGOS FRANCESES

### 1. Los Naturalistas Franceses del Siglo XVIII

En el siglo XVIII los naturalistas europeos incrementaron en forma notable su interés por el estudio de la flora, fauna y minerales americanos. Los gobiernos europeos conciliaron los intereses de los naturalistas con los suyos, mediante la organización de una serie de expediciones científicas. Alrededor de doce de dichas expediciones científico-políticas llegaron al Perú desde inicios del siglo XVIII hasta comienzos del XIX. Seis de estas expediciones fueron organizadas por la monarquía o ciudadanos franceses (de la Peña Alarco, 1939). Todas tuvieron objetivos mixtos puesto que combinaron el estudio de la flora y fauna con medidas geográficas y observaciones sociales, militares y políticas.

Una de las más importantes expediciones fue la Misión Geodésica Franco-Española, en el siglo XVIII. Participaron Charles La Condamine, Luis Godin, Jorge Juan y Antonio Ulloa con la finalidad de medir el meridiano de la tierra desde el ecuador. Había controversia entre la Sociedad Real de Londres y la Academia Francesa de la Ciencia. Los británicos sostenían que la tierra era achatada en los polos, mientras que los franceses sostenían que el ecuador era el achatado (La Fuente y Delgado, 1984).

La recepción favorable a las expediciones científicas en las colonias americanas fue motivada por el acercamiento de las coronas francesa y española. La influencia francesa en la cultura hispana empezó a notarse desde comienzos del siglo XVIII pues en esa época las coronas de ambas naciones pertenecieron a la dinastía de los Borbones quienes se caracterizaron por promover a la ilustración en Europa.



Jean-Jacques Leclerc, Conde de Buffon, el más notable de los naturalistas franceses y europeos atribuyó a la naturaleza americana una inferioridad en relación a la europea (Gerbi, 1955). Esta noción tuvo gran difusión entre los naturalistas europeos de los siglos XVIII y XIX.

En el siglo XIX, el gobierno francés subvencionó diversas investigaciones dirigidas a estudiar la vida en la altura interesado en expandir sus intereses económicos, políticos y militares particularmente el relacionado con el problema de la aclimatación de las tropas francesas que intentaban consolidar el régimen de Maximiliano I en México. Según Denis Jourdanet médico francés que estuvo en México, los mexicanos eran una raza anémica, debido a que la "anoxemia" los mantenían en un permanente estado de debilidad (Jourdanet, 1863). Las nociones de Jourdanet probablemente eran nociones que aluden a la supuesta inferioridad de la naturaleza americana.

En el Perú hubo un movimiento intelectual contestatario nacionalista a las nociones de los naturalistas europeos, a través del Mercurio Peruano (1791) aparecido en la última década del siglo XVIII al crearse la Sociedad de Amantes del País.

## 2. La teoría de Jourdanet

Denis Jourdanet fue un cirujano francés que permaneció en México desde 1842 hasta 1860 y publicó diversos libros expresando las ideas que se había formado acerca de la influencia de la altura sobre las gentes y sus enfermedades. En 1861 publicó su primera obra que tuvo un doble mérito: 1) fue el primero que reconoció ciertos signos de la influencia perjudicial de la permanencia prolongada en lugares elevados, cuando nadie lo había sospechado antes y 2) la discusión que planteó acerca de la menor solubilidad del oxígeno en la sangre debido a la menor presión barométrica. Esta idea había sido planteada por Pravaz quien sostenía que "La disminución de la presión hace que la disolución del oxígeno sea menos abundante". Gabarret combatió este concepto declarando "que la absorción del oxígeno por la sangre venosa no es un hecho puramente físico sino principalmente químico si no fuera así los habitantes del Antisana que viven a 470 mm Hg de

presión barométrica absorberían una cantidad de oxígeno inferior a los 1/3 del que se consume a nivel del mar". Posteriormente Fernet demostró que los volúmenes de oxígeno absorbidos por la sangre, son casi independientes de la presión barométrica.

Entre 1862 y 1875 Jourdanet publicó cinco obras adicionales donde no se dio por convencido de las experiencias de Fernet y señaló que cualquiera que fuera la afinidad de los glóbulos por el oxígeno, la sangre no podría cargarse sino con una cantidad muy pequeña de oxígeno y por tanto su solubilidad también sería menor. Que la pobreza de Oxígeno de la sangre en las montañas produce, aunque el número de glóbulos sanguíneos sea el mismo, un estado que él acuñó como "anoxihemia" que sería el homólogo patológico de la anemia que ocurre a nivel del mar. De allí esta expresión que tanto renombre le dio entonces "Una ascensión a 3,000 mts. equivale a una desoxigenación barométrica de la sangre, así como una sangría es una desoxigenación globular". Jourdanet creyó que a extremas altitudes la irrigación de los órganos vitales por una sangre muy poco oxigenada era incapaz de nutrirlos y por tanto venían los accidentes. Pensó que en la planicie mexicana la pobreza del oxígeno en la sangre no sería tan marcada pero ante cualquier enfermedad esta pobreza se haría muy evidente y que cualquier médico no dudaba en reconocer en su enfermo a un verdadero anémico. Estas teorías gozaron de gran aceptación por estar fundada en raciocinios aparentemente lógicos pero fueron después ampliamente desechadas por los estudios de Paul Bert y Francois-Gilbert Viault. Sin embargo, tanto Bert como Jourdanet creyeron que la aclimatación a la altura tomaba generaciones, pero este concepto fue políticamente impopular por que el gobierno francés, bajo Napoleon III estaba empeñado en establecer un imperio en México. En un esfuerzo por sostener la posición gubernamental en esta controversia, un médico del ejército francés Coindet (1863), publicó un panfleto corto donde intentaba demostrar que los sujetos del llano podían aclimatarse en un período corto.

La disputa entre Bert y Jourdanet por un lado y con Coindet por otro, fue finalmente aclarada por otro médico francés Francois-Gilbert Viault en los estudios que posterior-



mente detallaremos.

### 3. La Presión Barométrica: La Teoría de Paul Bert sobre la hipoxia.

Ralph Kellog en 1978 publicó un artículo con motivo del centenario de la publicación de la famosa obra de Paul Bert: *La presión barométrica: Investigaciones en fisiología experimental* que describe con detalle la semblanza de Bert, recuerda sus experimentos, aborda su teoría sobre la hipoxia y las críticas que posteriormente hicieron diversos fisiólogos. Los estudios de Bert estuvieron dirigidos a resolver el problema de la aclimatación a la altura mediante el uso de cámaras hipobáricas. Con Bert empieza la moderna fisiología de altura y es considerado con justicia el verdadero padre de la fisiología de altura. Su magnum opus es una verdadera enciclopedia de la fisiología de altura y se ha convertido en piedra angular y obra obligada de consulta para todo fisiólogo e investigador de altura. El libro contiene dos partes: la primera contiene una revisión extensa y magistral de la historia de la fisiología de altura hasta su época y la segunda contiene la presentación y discusión de sus resultados en cámaras hipobáricas e hiperbáricas. La contribución más importante de los experimentos de Bert fue la demostración por primera vez que el mal de altura está causada específicamente por la baja presión de oxígeno y que puede evitarse elevando el porcentaje de oxígeno en el aire respirado en las grandes alturas. De Bert puede decirse lo que para Vesalius, Harvey y Boyle, que el significado completo de su trabajo no fue apreciado sino hasta mucho después de su muerte. La atribución de que el mal de altura era debida a la hipoxemia fue infortunadamente disputada por un conjunto de fisiólogos destacados durante varias décadas antes de lograr la aceptación universal.

Antes de las investigaciones de Bert, se formularon diversas teorías para explicar el mal de altura:

1) La menor presión barométrica sobre los vasos sanguíneos superficiales defendida por Albrecht Von Haller y Johann Friedrich Shreiber entre 1757 y 1761. Ellos creían que al reducirse la presión barométrica los vasos sanguíneos se dilatan atraen sangre de los vasos internos y eventualmente se

rompen y sangran. Este concepto sirvió de base para las ideas que David Barry desarrolló en 1825 acerca de la presión barométrica sobre el retorno venoso.

2) El volumen incrementado de gas intestinal, que interferiría el trabajo respiratorio del diafragma y el retorno venoso del abdomen al corazón.

3) El debilitamiento de la articulación coxofemoral. Se suponía que la presión barométrica jugaba un rol importante manteniendo la cabeza femoral en su articulación y que la hipobaría producía una tensión muscular compensatoria para mantener la articulación, acentuando la fatiga.

4) El frío, la sobre-excitación, el sobre-ejercicio, y la fatiga, sobre todo en el ascenso a las montañas.

5) La evaporación incrementada por la sequedad del ambiente de las alturas.

6) El incremento de la luz ultravioleta de la altura sobre el control de la respiración que llevó a Hasselbalch y Lindhard en 1911 a descubrir el cambio (shift) en la respuesta ventilatoria a la inhalación de  $\text{CO}_2$  característica de la aclimatación a la altura.

7) La menor cantidad de oxígeno por litro de aire. Horace-Benedict de Saussure en 1796 sugirió que la rarefacción del aire le había causado aumento de su frecuencia respiratoria durante su histórico ascenso a la cima del Monte Blanco. Alexander Von Humboldt había atribuido en 1803 y 1838 que el mal de altura se debía a la carencia de oxígeno.

8) Gases tóxicos de minerales en las montañas. Se creyó que jugarían algún rol particularmente en los Andes y ayudaba a explicar la ausencia de correlación entre la severidad del mal de altura y la altitud propiamente.

Paul Bert hijo de un abogado, había nacido en octubre de 1833 en Auxerre; la principal ciudad del Departamento de L'Yonne donde recibió su primera educación. Escogió la ingeniería como profesión e ingresó al colegio Santa Barbe con la idea de prepararse para un instituto politécnico; sin embargo, fue



disuadido a estudiar leyes para lo cual viajó a París. Luego de escuchar una conferencia de Gratiolet que a la sazón era Director del Museo Anatómico de París, por tercera vez modificó el curso de su estudio y se interesó por la zoología. Luego de graduarse como abogado en 1857 a los 23 años, procedió a estudiar ciencias naturales, pasó el examen de licenciatura en 1860 y luego obtuvo su título de médico en 1863 con una importante tesis sobre trasplante de tejidos animales describiendo su invención sobre la parabiosis. Los cirujanos plásticos aplicaron sus hallazgos en la reparación de mutilaciones, en la guerra Franco-Prusiana de 1870, y aún hoy día los cirujanos de trasplante renal lo recuerdan como el padre de este campo por su estudio de aceptación y rechazo tisular, tal como es considerado por los fisiólogos como el padre de la fisiología de altura. El célebre Claude Bernard que había sido miembro del comité examinador en su examen de licenciatura quedó impresionado de Bert, reconoció su ingenio y le predijo un futuro brillante y lo llevó a su laboratorio a trabajar durante 2 años y en 1865, Bert recibió el grado de Doctor en Ciencias Naturales con una segunda tesis sobre trasplantes tisulares que le mereció el premio de fisiología experimental de la Academia de Ciencias de París. Luego de contraer matrimonio con una dama escocesa que estudiaba francés en Auxerre, se trasladó a la Universidad de Bordeaux como profesor de Zoología. Ante la carencia de facilidades de laboratorio en la Universidad, trabajó en una estación de biología marina de Arcachon en fisiología comparada de la respiración.

Fue llamado después a París a reemplazar al viejo profesor Pierre Flourens en el curso de fisiología comparada de la respiración en el Museo de Historia Natural de París. La publicación de sus conferencias en 1870 (BERT lecciones de fisiología comparada de la respiración) le valieron la reputación de fisiólogo de la respiración. En su libro se incluía estudios en animales asfixiados. En 1869 fue nombrado a solicitud de Claude Bernard como su sucesor en la cátedra de fisiología de la Facultad de Ciencias de París.

Alrededor de 1869 las actividades de Bert empezaron a volcarse hacia la fisiología de altura como resultado de su amistad con Denis Jourdanet quien estaba muy interesado

en el mal de montaña luego de sus viajes en México. Jourdanet fue un mecenas de la ciencia y le facilitó a Bert el soporte financiero para los estudios de la altura, haciendo posible la construcción de varias cámaras hipobáricas. En el curso de sus investigaciones Bert financió el ascenso en el Zenith donde se planeaba realizar diversas determinaciones sobre la constitución del aire.

Sus trabajos fisiológicos fueron interrumpidos por la derrota del ejército francés en la guerra Franco-Prusiana en 1870 que determinó la caída del segundo imperio y la captura del Emperador Napoleón III. Su republicanismo a ultranza le valió su elección como Prefecto del Norte en el gobierno de Gambetta. Luego fue elegido diputado en 1871 y se hizo un eminente político, notable por su oposición constante a las congregaciones religiosas, facilitando el decreto de expulsión contra los Jesuitas, Dominicos y otras órdenes. Insistió que en los colegios estatales no deberían enseñar monjas y frailes sino personal no sectario.

En 1881 fue nombrado Ministro de Instrucción Pública de Francia pero su administración fue efímera pues pronto vino la caída de Gambetta. Luego de la muerte de Gambetta, disminuyó la influencia política de Bert retornando a sus actividades científicas obteniendo una cátedra vacante en la Academia de Ciencias. En 1871 hizo su primer y quizá más importante reporte sobre la hipoxia a la Academia de Ciencias de París. El título de su reporte fue "Experimentos sobre la influencia que los cambios en la presión barométrica ejercen sobre los fenómenos de la vida". Esta publicación fue seguida por 12 reportes subsecuentes bajo el mismo título, publicados como notas en Comptes Rendus de l'Académie des Sciences en 1871-1874. Posteriormente BERT publicó toda su evidencia experimental en forma conjunta en una monografía de 170 páginas con el mismo título de las monografías previas. Esta monografía apareció primero en los Anales de Ciencias Naturales en abril de 1874. Cuatro años después, en 1878 publicó su monumental volumen *La pression barométrique*. La publicación de su libro fue subsidiado por Denis Jourdanet y editado por G. Masson de París.

En su libro incluye una discusión



detallada del vuelo fácil del Zenith donde murieron los que habían sido sus sujetos de experimentación Croce-Spinelli y Sivel. En esta época, Bert fue severamente criticado por su compromiso con la tragedia obligándolo a defenderse en el sentido que había recomendado mayor reserva de oxígeno para el vuelo.

Desafortunadamente el libro nunca fue impreso en su forma original. En 1879 se publicó una versión en Italiano conjuntamente con una versión condensada del libro de Jourdanet (Influencia de la presión del aire sobre la vida del hombre) en un curioso volumen pequeño. Durante la segunda guerra mundial, el trabajo fue enteramente traducido al Inglés como una contribución a la guerra por el Prof. Hitchcock y su esposa de la Universidad de Ohio (Bert, 1943) y posteriormente reimpresa en 1978.

Las condiciones generales de los experimentos de Bert son puntualizadas por el mismo en la parte final de su obra:

1) El efecto letal de la  $PO_2$  es el mismo independiente de la presión barométrica o del porcentaje de oxígeno. Para tal efecto realizó combinaciones de la presión barométrica y el porcentaje de oxígeno inspirado en gorrones, caballos y sapos en experimentos críticos manteniendo la presión absoluta del oxígeno constante a medida que disminuía la presión atmosférica total. Así aplicó por primera vez el concepto de Dalton de la presión parcial que fue la base de subsecuentes trabajos en el campo de la fisiología de altura. Todos los gorrones morían cuando la presión parcial de oxígeno caía entre 3.2 y 4.2% de una atmósfera o lo que es lo mismo cuando la presión de oxígeno inspirado era de 22 y 30 mm Hg. Concluyó así que era la presión parcial de oxígeno y no la presión barométrica ni el porcentaje de oxígeno el factor crucial como causa de muerte durante la exposición a las grandes alturas.

2) El incremento del porcentaje de oxígeno protege a los animales de una descompresión severa: Para probar esta hipótesis puso un gorrión en una campana de vidrio conectada a una bomba de vacío y a una bolsa de oxígeno. Retiraba el aire que administraba oxígeno en forma alternada, produciendo en el gorrión colapso y resucitación. Estas experien-

cias las había presentado a la Academia de Ciencias en Julio de 1872.

3) La hipoxia causa hipoxemia arterial en perros a alturas que producen Mal de montaña. Para tal efecto colocó a un perro en una cámara hipobárica y canceló la arteria y conectó la cánula a un tubo de conexión que atravesaba la pared de la cámara. La arteria se mantuvo hasta el momento del experimento. La cámara fue decomprimida (según la altura deseada) durante media hora. El oxígeno y  $CO_2$  fueron extraídos usando Ferrocianuro para separar los gases de la Hb. El volumen de los gases fue determinado en una bureta de mercurio antes y después de la absorción de  $CO_2$  con álcali y de oxígeno con pirogalol. La concentración arterial de oxígeno cayó a medida que disminuía la presión parcial de oxígeno correspondiente a alturas compatibles con Mal de altura.

4) La inspiración de oxígeno protege al ser humano contra una severa descompresión. El propio Bert fue sometido a una cámara hipobárica, experimentando náusea y taquicardia compatible con mal de altura a una presión barométrica equivalente al Monte Blanco (4,807 m). Inhalando oxígeno comprobó que cada respiración de  $O_2$  aliviaba sus síntomas los cuales retornaban al interrumpir el  $O_2$ .

En 1886, la atención del Gobierno francés se concentró a la problemática situación que sucedía en la provincia de Tongking de la colonia francesa de Indochina y decidió enviar a un Residente General de la provincia, investido de poderes especiales para desarrollar una reorganización total y Paul Bert fue elegido porque había sido defensor de la política colonial francesa, partiendo hacia el este en Febrero de 1886. Tuvo una intensa actividad política durante los primeros cinco meses en Hanoi habiendo contribuido en forma importante a la reorganización del gobierno de Tongking, pero en Noviembre del mismo año súbitamente enfermó y murió de disentería el 11 de Noviembre a la temprana edad de 53 años.

En Auxerre, un puente lleva su nombre y está adornado con su estatua. En 1977, la ciudad de Auxerre inauguró un museo en su memoria.



#### 4. Experiencias de Francois-Gilbert Viault en octubre de 1889.

Bert estuvo muy interesado en la fisiología de los animales nativos de altura. En la pag. 1005 de su libro señala: "Los animales nativos de altura tienen infinita mayor resistencia que aquellos que vienen a la altura a competir con ellos. Los búfalos del Himalaya y las llamas americanas sirven como bestias de carga donde las mulas y caballos mueren por decompresión.

El cóndor puede elevarse a 7,000 mts. y volar por horas a alturas en las que un aeronauta empieza a sentir serios malestares. Sin embargo, en mis cámaras hipobáricas los pájaros mostraban mayor susceptibilidad que los mamíferos. Debo confesar que no tengo una explicación que proponer para aclarar esta contradicción, debemos estudiar los efectos de la decompresión en cóndores pero capturados en su habitat natural: condiciones difíciles de realizar. Debo conocer también el contenido de oxígeno de su sangre y especialmente... su capacidad de combinarse con el oxígeno. La cantidad de sangre que ellos contienen es una información interesante. Nada sería más interesante que establecer su ecuación respiratoria y nutricional por análisis del aire, pesando la comida y por determinaciones colorimétricas.

Quizás, después que todo se haya observado sería posible explicar la extraña resistencia que presentan ante el aire rarificado, aún cuando realizan un considerable trabajo de ascensión por vuelo".

Paul Bert convenció al médico francés Francois Gilbert Viault, para que viajase al Perú y realice estudios en la Sierra. La confirmación de la hipótesis planteada por Bert se realizó en virtud al trabajo de Viault. Este último solicitó permiso a la Facultad de Medicina de Lima para realizar sus investigaciones pidiendo a su vez un alumno que lo acompañara en su excursión a la cordillera. La Facultad de Medicina designó a Juan M. Mayorga para acompañar al profesor de Burdeos, Mayorga había obtenido el premio de Contenta de Bachiller de medicina. De retorno a Francia, Viault presentó los resultados del estudio a la Academia de Ciencias de París con el título :Sobre el

aumento considerable del número de glóbulos rojos de la sangre de los habitantes de altura de la América del Sur (en Compt-Rend.3: 917-918, 1890) en esta comunicación Viault escribe lo siguiente: "Durante una reciente expedición a las alturas del Ecuador, del Perú y Bolivia, donde fuí a realizar un estudio experimental sobre la influencia de la rarefacción del aire sobre el hombre y los animales, fuí capaz de realizar una serie de investigaciones sobre los cambios, obvios u ocultos, que afectan las diferentes funciones del organismo. Estudié primero el estado de la sangre, antes de estudiar los cambios que afectan la circulación, la respiración y la oxidación. Estos son los resultados de las primeras investigaciones que tengo el honor de comunicar a la Academia hoy día. "Ya que es importante establecer una rigurosa descripción de las condiciones en los que trabajé debo decir que mi estadía en los Andes duró cerca de un mes y medio. Pero las observaciones presentadas en esta nota han sido hechas en la "Hacienda Mineral" de Morococha, en el distrito minero de Yauli (Perú), situada a una altura de 4392 mts. sobre el nivel del mar, donde permanecí cerca de 3 semanas. Incluyo estos detalles para explicar que estas observaciones se refieren no sólo a los habitantes locales de la mina, sino también a mí mismo y a mi colega el Dr. Mayorga (de Lima). Uno puede suponer a priori que las razones fisiológicas que permiten al hombre y los animales soportar la atmósfera muy rarificada de las alturas debe ser el resultado de un aumento en la frecuencia de los movimientos respiratorios; o una aceleración del latido cardíaco que haría retornar más sangre al pulmón; o a un incremento en el elemento respiratorio de la sangre, es decir, los glóbulos rojos; o a una mayor capacidad respiratoria de la hemoglobina; o finalmente, y esto es difícil de evaluar, a una reducción en las necesidades tisulares del oxígeno, es decir, a una disminución en la cantidad de oxidación tisular, a una mayor eficiencia para la oxidación.

"Pero cuál de estas numerosas hipótesis debemos aceptar? Esta es un área de completa ignorancia. Sin embargo, mis investigaciones han demostrado que la parte más importante de este fenómeno de adaptación del organismo a bajas presiones es el incremento en el número de glóbulos rojos en la sangre, es decir el elemento respiratorio oxigenante de



la sangre".

Los siguientes datos obtenidos cuentan

do los glóbulos rojos en una cámara húmeda graduada de Malassez no deja ninguna duda al respecto:

Muestra	Células ( $10^6/\text{mm}^3$ )
- En Lima (4 oct 89) mi sangre	5.0
- En Morococha (19 oct 89) después de 15 días en los Andes	7.1
- Dr. Mayorga en Lima	7.3
- Mozo de mulas (3 años en la mina)	7.8
- Niño de cocina, sangre mezclada	6.7
- Atchachay, indio	7.9
- Margarita, india	7.1
- Charpentier*, hijo de un francés	6.0
- Rossi**, italiano, de la Oroya	6.3
- Mi sangre (27 oct) 23 días en la altura	8.0
- Dr. Mayorga Id.	7.4
- Perro joven, vigoroso	9.0
- Gallo vigoroso de 1 año	6.0
- Llama macho	16.0

\* Joven de 20 años que había arribado pocos días antes a la sierra, procedente de Panamá donde había permanecido ocho años y había sufrido varios ataques de fiebre. Tenía una complexión anémica y había presentado un nuevo episodio de fiebre en Morococha.

\*\*Italiano que vive en la Oroya (3712mts) y mostraba la peculiaridad de sufrir de soroche cada vez que atravesaba los Andes.

Continúa Viault... "Así parece que los primeros efectos de la estadía del hombre en la altura consiste en un incremento en la función normal de la hemopoyesis. Mostraré en mi siguiente nota todas las consecuencias que uno puede deducir a partir de este hecho acerca de los procesos químicos de la respiración y acerca de la acción curativa de la permanencia en la altura sobre la tesis pulmonar"

En 1891 Viault presentó una segunda comunicación a la Academia de Ciencias de París, por intermedio del Sr. Lacazeduthiers con el título: "Sobre la cantidad de oxígeno contenido en la sangre de animales de las alturas de la América del Sur". Escribe Viault: "En la comunicación precedente mostré la influencia de la atmósfera rarificada de las alturas del Perú sobre el organismo humano a través de un aumento considerable del número de glóbulos rojos de la sangre. Ahora presentaré a la Academia los resultados de los análisis de gases en la sangre practicados en la cumbre de los Andes, mediante una bomba de mercurio.

Los análisis se efectuaron en el propio lugar, en la mina de Morococha (4,392 m) y en Chicla, localidad situada a la misma altura que La Paz (3,724 m) y los resultados son los siguientes:

#### EXP. 1.

El 18 de octubre de 1889 en la mina de Morococha (4,392 mts. de altura, presión barométrica de 450 mm Hg), la extracción por la bomba de gases contenida en 15 cc de sangre arterial de carnero después de la reducción de las cifras a 0 y 760 mm.

A. Oxígeno = 13.2 cc por 100

#### EXP. 2.

En la misma fecha la sangre de un segundo carnero.

B. Oxígeno = 13.3 cc por 100

La capacidad respiratoria máxima de esta segunda sangre determinada en el lugar fue de 17.1 cc por 100.

#### EXP. 3.

El 10 de Nov. en Chicla (3,724 m, presión barométrica 485 mm Hg) la extracción por la bomba de gases contenida en 15 cc de sangre tomada de la arteria crural de un perro dan después de la reducción a 0 y 760 mm.

C. Oxígeno = 18.2 cc por 100

Las sangres A y C recogidas en frascos y analizadas en Burdeos en el Laboratorio del profesor Jolyet, poseían la

siguiente capacidad respiratoria máxima determinada por el contenido del fierro de la Hemoglobina:

Sangre A	Carnero	16 por 100
Sangre B	Carnero	17 por 100
Sangre C	Perro	25 por 100

Los resultados de estas primeras experiencias así como los de la comunicación precedente concurren a demostrar el hecho que la proporción de oxígeno contenido en la sangre de los animales y del hombre que habita en las alturas al aire enrarecido es sensiblemente la misma que la contenida en la sangre del hombre y los animales en los niveles bajos y que la anoxihemia, una improbable posibilidad de esta fisiología crónica, no existe (Diré que no existe la posibilidad de la anemia patológica de los habitantes de las montañas ni la existencia de una anoxihemia pasajera, sino la adquisición de una aclimatación a través de hiperglobulia).

Estos resultados explican que el aumento considerable de la capacidad respiratoria de los animales de altura se debe a la existencia de una fuerte proporción de aumento de la hemoglobina (aumento que existe, dentro de límites moderados, según los exámenes colorimétricos practicados). Se comprende así que la llama que tiene una capacidad respiratoria máxima equivalente a la de una vaca o caballo, tiene una riqueza globular de 16 millones de glóbulos por milímetro cúbico, lo que lo hace excelente para las grandes alturas.

Francois-Gilbert Viault nació en Sainte Aulaye (DGNE) el 2 de Octubre de 1849 (tenía 40 años cuando vino al Perú). En los Anales de la Facultad de Medicina en 1957 con motivo de la colocación de una placa conmemorativa en su honor en los laboratorios del Instituto de Biología Andina, en Morococha, se hace una escueta reseña de su curriculum: "Bachiller en letras, Bachiller en Ciencias, Licenciado en Ciencias Naturales (1870), Doctor en Medicina (1875), Agregado de Medicina, sección de Anatomía y Fisiología (1880), Doctor en Ciencias Naturales (1877), Profesor de Anatomía General e Histología

(1881), Profesor Suplente en la Facultad de Ciencias de Nancy, adjunta a la Facultad de Bordeaux (1880), falleció el 19 de Octubre de 1918 a los 69 años".

La enumeración de los posibles mecanismos fisiológicos adaptativos a hipoxia que enunció Viault siguen siendo relevantes hoy día como lo fue en 1890. La principal contribución según Winslow, M and Monge C: In hypoxia, polycythemia, and Chronic Mountain Sickness, 1987, sin embargo, fue que el determinó su propia numeración de glóbulos rojos que se incrementó de 5 millones a 8 millones luego de 23 días en Morococha. Viault interpretó la policitemia como un mecanismo de adaptación a la presión barométrica. Sin duda, una numeración de 16 millones por mm<sup>3</sup> encontrado en la llama debió haberlo convencido acerca de la importancia de la policitemia como un mecanismo compensatorio. Su temprana interpretación debe haber sido el punto de inicio para la aceptación generalizada por muchos años del concepto que la policitemia era una de las respuestas fisiológicas fundamentales al ambiente hipóxico.

Juan Mayorga, bachiller de Medicina fue designado por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, del Perú para acompañar en la expedición de Viault a la altura. El 3 de Octubre de 1892 presenta ante la Facultad de Medicina los resultados obtenidos en forma conjunta con el Dr. Viault, en la que Mayorga colaboró activamente y los resultados de sus propias investigaciones fruto de una segunda expedición que emprendió Mayorga tres años después, es decir en 1892. La presentación de Mayorga está compuesta de 4 partes:

1) por una extensa revisión de la Historia de la Fisiología de Altura, que parece haber sido resumida del libro de Paul Bert: "La presión barométrica".

2) las experiencias del Dr. Viault descritas con mayor detalle que la presentación que Viault hiciera ante la Academia de Ciencias de París.

3) los resultados de la expedición de Mayorga en 1892 y,

4) una discusión y comentarios de todas las investigaciones.

En la segunda parte Mayorga describe en detalle:



a) los resultados de las funciones vitales y de espirometría tanto de Viault como el suyo durante los días de permanencia en la altura,

b) los análisis de los gases de la respiración,

c) la numeración de los glóbulos rojos de la sangre,

d) los análisis de los gases de la sangre, donde además hace una descripción de los procedimientos empleados para la cuantificación del  $O_2$  y del  $CO_2$  y de la bomba neumática de mercurio que se utilizó para la extracción de los gases.

En la tercera parte relata con detalle sus experiencias practicadas en 1892 durante la expedición que realizó a Casapalca (4,221 m) y que incluyó:

a) la numeración de glóbulos rojos y blancos,

b) la determinación de la concentración de Hemoglobina; describiendo además el Hematímetro de Fleischl que utilizó y la mecánica de su funcionamiento y

c) la determinación del volumen urinario. En la sección IV desarrolla un conjunto de teorías en relación a las causas del mal de montaña y de los mecanismos de adaptación así como las aplicaciones médicas de la hipoxia.

#### Análisis de los gases de la respiración

Comenta Mayorga que los resultados son muy poco diferentes y por consiguiente la cantidad de  $O_2$  absorbida en las grandes alturas es la misma cuando la aclimatación se ha realizado.

#### Numeración de los glóbulos rojos de la sangre

Las cifras que reportó Mayorga tienen un promedio de glóbulos rojos de 1 millón adicional al reportado por Viault en la Academia de Ciencias de París.

#### Análisis de los gases de la sangre.

Los resultados son los mismos que los presentados por Viault a la Academia de Ciencias de París.

#### Experiencias realizadas en 1892 por Mayorga en Casapalca (4,221 m).

Adicionalmente estudia a algunos

nativos de altura y animales domésticos:

Muestra	Gl. Rojos 10 <sup>6</sup> /ml	Hemoglobina %
Antonio Bentín	5.8	90
Braniza	6.7	95
Octavio Valentina	6.1	90
Romero	5.9	85
Coca	6.9	98
Llama adulta	15.6	70
Llama joven	15.6	72
Asno	9.2	
Gallo	5.9	
Gallina	5.9	
Camero	8.9	
Toro	8.4	
Perro*	6.6	
Perro nativo	8.8	

\*Perro de aguas llevado de la costa

Mayorga comenta el aumento gradual de los elementos globulares de la sangre, siendo al principio más marcado para los glóbulos blancos y la hemoglobina. Además observó que estos cambios persistían luego de arribar a Lima.

#### Análisis de orina

	LIMA		CASAPALCA	
	Remy	Mayorga	Remy	Mayorga
Vol/24 hs. (cc)	1300.00	1228.00	1650.00	1450.00
Densidad	1.03	1.03	1.03	1.03
Urea	26.10	29.70	28.60	24.70

En la parte final de su trabajo, Mayorga hace una descripción fisiológica de los diversos trastornos producidos por efecto de la altura en el soroche, principalmente a nivel del sistema digestivo, cardiorespiratorio, en las secreciones exógenas, la locomoción y la innervación. El retoma el concepto planteado por Bert en el sentido que estos trastornos son producidos por la menor presión parcial de  $O_2$  en el aire inspirado, rebatiendo la teoría de la Anoxyhemia y otras teorías precedentes que intentaban explicar el mal de altura. Formula siguiendo a Bert y Viault que el mecanismo de adaptación a la altura está determinado por el aumento de glóbulos rojos y agrega que el incremento de la hemoglobina y de los glóbulos rojos preceden al de los glóbulos blancos y que tendrían un rol en el proceso de aclimatación a la altura.



## COMENTARIOS FINALES

Los estudios de Viault y Mayorga fueron seguidos por muchos otros que confirmaban la policitemia de altura y el incremento concomitante de la Hb. Un estudio interesante fue realizado por Mabel Fitzgerald quien luego de visitar los campos mineros de Colorado USA en 1911 reportó una correlación entre la concentración de Hb de los residentes y la presión barométrica de la localidad.

El estudio más extenso acerca de los cambios sanguíneos en la altura se realizó durante la Expedición Internacional a la altura de Chile en 1935. Se analizó la respuesta de la Hb a la altura y al mismo tiempo se hicieron determinaciones de electrolitos, proteínas,  $PCO_2$ ,  $PO_2$  y PH. El promedio de Hb de los mineros de QUILCHA que viven a 5,340 m fue de 22.0 g% mucho más alto que el reportado en nativos de Morococha o del Himalaya.

Posteriormente se demostró que los grados extremos de policitemia no son benéficos y dejan de cumplir con un rol adaptativo. Se ha postulado que el flujo sanguíneo puede bloquearse en las redes capilares; además se ha demostrado que el consumo máximo de  $O_2$  en aclimatados de nivel del mar a 5350 m no retorna a los valores de nivel del mar luego de respirar 100% de  $O_2$  (Corretili, ob cit) por probable dificultad de la sangre de cargarse de  $O_2$  en los vasos pequeños. Winslow y Monge (1987) demostraron que la sangría produce una mejoría notable de diversos parámetros hemodinámicos cardíacos en sujetos con Mal de Montaña Crónico y una mejoría del rendimiento de trabajo en nativos de altura.

La posición de la curva de disociación del oxígeno en altura ha sido objeto de controversia. Estudios iniciales habían señalado que la alcalosis respiratoria desviaba la curva hacia la izquierda disminuyendo el paso del oxígeno a los tejidos. Barcroft reportó desviación de la curva a la izquierda en miembros de la expedición a Cerro de Pasco (1921-22) y Keys y col. encontraron una pequeña desviación a la derecha en mineros que viven a 5340 m en los Andes Chilenos. Una serie de estudios de la Escuela Peruana reportó una desviación discreta de la curva a la derecha en nativos permanentes de la altura (Aste Salazar y Hurtado).

Una importante contribución a la Hematología y a la Fisiología de Altura ha sido el reconocimiento del rol del 2,3 DPG dentro del glóbulo rojo sobre la afinidad de la Hb por el oxígeno. Lenfant, Reynafarje, y Faura (1968) reportaron un incremento en el 2,3 DPG que ocurre al subir a la altura, y que puede desviar la curva de disociación del oxígeno a la derecha permitiendo mejorar el aporte de  $O_2$  a los tejidos periféricos y actualmente se acepta como uno de los rasgos de aclimatación, especialmente a alturas moderadas (3,000 m).

Sin embargo, Hebbel (1978) proporcionó evidencia que la desviación de la curva hacia la izquierda es ventajosa. Determinaciones realizadas a 3,100 m no demostraron disminución del consumo máximo de  $O_2$  en relación a nativos normales de nivel del mar, con mínimos incrementos de eritropoyetina, hecho que está en contraste con los nativos normales de nivel del mar señalando además que la desviación de la curva de oxi Hb hacia la izquierda confiere cierto grado de preadaptación a la altura. Afirman también que en la anemia la desviación de la curva a la derecha es de naturaleza adaptativa pero que en la altura donde el principal problema es la carga de  $O_2$  en los capilares pulmonares, la desviación de la curva hacia la derecha constituye una respuesta inapropiada.

Baltazar Reynafarje (1962) postula que alteraciones en los tejidos periféricos podrían reducir la demanda de  $O_2$  o permitir a los tejidos realizar mayor trabajo para el mismo suministro de  $O_2$ . En efecto, el consumo basal de  $O_2$  no cambia en la altura y la relación entre trabajo y captación de  $O_2$  tampoco se afecta en la altura. El propio Reynafarje encontró incremento en la concentración de mioglobina y cambios en el sistema oxidativo intracelular en el residente de Cerro de Pasco.

## REFERENCIAS

- BARCROFT, J; COOKE, A; HARTRIDGE, T.R. Y COL: The flow of oxygen through the pulmonary epithelium. *J. Physiol* 53:450-4721, 1920.
- BARCROFT, J. y col: observations upon the Effect of High Altitude on the Physiological Processes of the Human Body, carried out in the Peruvian Andes, Chiefly at Cerro de Pasco, *Phil trans. Royal Soc. Ser B*, 211:351-480.



- BERT P. La presión Barométrique. 1878
- CERRETELLI, P. Limiting factors to oxygen transport on Mount Everest. *J. Appl. Physiol.* 40:658-667, 1976.
- COINDET, L. De l'acclimatement sur les altitudes du Mexique. *Gaz Hebb Med Chir* 10:817-21, 1863.
- DE LA PEÑA ALARCO, I. "Las expediciones científicas que vinieron al Virreynato Peruano" Tesis de Doctorado Pontificia Universidad Católica del Perú, 1939).
- GERBI A: La disputa del Nuevo Mundo, Historia de una polémica 1750-1900 México: Fondo de Cultura Económica, 1955.
- GLAISHER, J; FLAMARION, C; DE FONVIELLE, E y TISSANDIER, G ("Ascents from WOLVERHAMPTON". In travels in the air, Lippincott, Philadelphia, 1871, pp 50-53.
- HALDANE, J.S. y PRIESTLEY, J.G: "Oxygen secretion in the lungs. In respiration, 2nd ed., Yale University Press, New Haven Conn, 1935, pp 250-252, 284 y 295-296.
- HEBBEL, R et al. HUMAN LLAMAS - Adaptation to altitudes in subjects with high hemoglobin oxygen affinity. *J. Clin Invest* 62:593-600, 1978.
- HOUSTON, CH y RILEY "Respiratory and circulatory changes during acclimatization to high altitude". *Am J. Physiol* 149:565-588, 1947.
- JOURDANET D. "DE l'Anémie des Altitudes et de l'Anémie en General dans ses Rapports avec la Pression de l'Atmosphere" Paris, J.B. Bailliére, 1863.
- JOURDANET D "Las alturas de la América tropical comparadas al nivel de los mares bajo el punto de vista de la constitución médica. Paris, 1861.
- JOURDANET D. "De la anemia de las alturas y de la anemia en general" Paris J.B. Bailliére 1863
- JOURDANET D. "Influencia de la presión del aire sobre la vida del hombre. Climas de altura y climas de montaña. Paris, G. Masson, 2 vols, 1875")
- KEYS, Ancel: The physiology of life at high altitudes. The international high altitude expedition to Chile, 1935. *Scientific Monthly* 43: 289-312, 1936.
- LA FUENTE A y DELGADO A: La geometrización de la tierra: Observaciones y resultados de la expedición geodésica Hispano-francesa al Virreynato del Perú-1735-1744-Madrid: Consejo superior de investigaciones científicas, 1984.
- LENFANT y col: Effect of Altitude on oxygen binding by hemoglobin and on organic phosphate levels. *J. Clin Invest* 47 26-52-56, 1968
- KELLOG, R. La presión barométrique: Paul Bert Hypoxia theory and its critics. *Respiration Physiology* 34, 1-28, 197
- MERCURIO PERUANO Idea General del Perú. 1(1791):1-7.
- MOSSO, A: "EXPLANATION OF MOUNTAIN SICKNESS-ACAPNIA, In life of man on the high alpes. T. Fisher Unwin, London, 1898 pp 289-292.
- PUGH, L: Physiological and medical aspects of the Himalayan Scientific and Mountaineering Expedition, 1960-61, *Brit Med J.* 2: 621-627 (1962).
- REYNAFARJE h. mioglobin content and enzymatic activity of muscle and altitude adaptation. *J. Appl. Physiol* 17:301-305, 1962.
- TISSANDER. Le voyage a grande hauteur du ballon "le Zenith" *Nature (Paris)* 3:337-334, 1875.
- VIAULT F.G. Comptes Rendus des seances de l'academie de sciences. Tome 112, pag. 295-298, 1891.
- WINSLOW R., MONGE C. Hypoxia, Polycythemia and Chronic Mountain Sickness, 1987



## FACTORES ASOCIADOS AL EMBARAZO PRETERMINO A NIVEL DEL MAR Y LA ALTURA

C.E. CARRILLO Y A. WONG

Instituto de Investigaciones de la Altura  
Universidad Peruana Cayetano Heredia  
Apartado, 1843, Lima-Perú

**RESUMEN.** Se llevó a cabo un estudio retrospectivo comparativo sobre las características del parto pretérmino (PPT) entre pacientes de un hospital a nivel del mar y otro de altura, con el objeto de hallar su incidencia e identificar diferencias en los factores asociados a esta entidad.

Se analizaron 752 casos de PPT en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) de Lima (150 metros sobre el nivel del mar) entre abril de 1988 y septiembre de 1990 y 532 casos del Hospital Daniel A. Carrión (HDAC) de Huancayo (3200 metros sobre el nivel del mar) entre marzo de 1988 y julio de 1992.

La incidencia de PPT fue de 11.42% en el HDAC y 6.26% en el HNCH ( $p < 0.001$ ).

El control prenatal se hizo en el 26.5 de PPT del HDAC vs 52.6% del HNCH ( $p < 0.001$ ). Hubo mayor frecuencia de ruptura prematura de membranas (17.5% vs 1.9%), preeclampsia (11.4% vs 2.2%) y eclampsia (3.5% vs 1.1%) en el HNCH ( $p < 0.001$ ).

Hubo mayor frecuencia de cesáreas (25.75 vs 18.2%) partos inducidos (7.15 vs 1.3%), en el HNCH ( $p < 0.01$ ).

El RCIU se presentó en el 12.6% de los PPT del HNCH vs el 8.3% del HDAC ( $p < 0.01$ ). El Apgar promedio al minuto fue de 7.33 en el HNCH y 6.52 en el HDAC ( $p < 0.005$ ).

### INTRODUCCION

El parto pretérmino (PPT) ha sido y continua siendo un problema obstétrico y de salud pública importante, en relación a su contribución a la morbi-mortalidad perinatal total. Es responsable del 50 al 70% de todas las muertes perinatales en la mayoría de reportes (1).

La tasa de mortalidad temprana está directamente relacionada a la edad gestacional y el peso al nacer. Según Rush y Col. (2), en un hospital de Oxford en 1973, los partos pretérminos fueron responsables del 855 de las muertes neonatales tempranas cuando se excluyeron las anomalías congénitas McIlwaine (3) en Escocia en 1977 demostró que la mortalidad perinatal en los niños con bajo peso al nacer fué mayor que en el grupo con PPT que en el Retardo de Crecimiento Intrauterino

**SUMARY.** A retrospective study aimed to determine characteristic of pre-term deliveries at high altitude has been carried out at sea level and at high altitude.

It has been analyzed 752 cases of pre-term deliveries at the Hospital Nacional Cayetano Heredia from Lima (150 m. above sea level) recorded between april 1988 and September 1990 and 532 cases at the Hospital Daniel Carrion from Huancayo (3280 m.) recorded between march 1988 and july 1992.

Incidence of pre-term deliveries was 11.42% in Huancayo and 6.26% in Lima ( $P < 0.001$ ).

Pre-natal control were realized in 26.5 cases in Huancayo and in 52.6% of the cases in Lima ( $P < 0.001$ ).

Higher frequencies of membrane premature rupture, pre-eclampsia and eclampsia at sea level ( $P < 0.001$ ).

Cesarean and induced deliveries were observed at sea level.

Retarded intrauterine growth was observed in 12.6% of pre-term deliveries at sea level and 8.3% at high altitude. Apgar was 7.33 at sea level and 6.52 at high altitude ( $P < 0.005$ ).

(RCIU).

La frecuencia con que se presenta el parto pretérmino varía según los estudios. A nivel mundial se reporta para países desarrollados entre el 7 al 9% en EEUU (5,6): 4% en Nueva Zelandia, 4.8% en Suecia y 19.4 en Hungría; en América Latina tenemos 10.3% en Cuba, Chile con 5.7%, Costa Rica 4.9% y Uruguay 8.1%, cifras que han permanecido relativamente estables en las últimas décadas en la mayoría de estos países (7). La incidencia nacional según el Ministerio de Salud del Perú en 1980 fue del 9.8%.

Por otro lado, numerosos estudios (10,11,12,13) indican que existen algunas diferencias en cuanto al embarazo y parto entre los habitantes de las grandes altura y al



nivel del mar. El ambiente de altura se caracteriza por la presencia de diversos factores que determinan las variaciones observadas y se les clasifica en ambientales o geográficos, culturales, sociales y económicos (14).

Se sabe que existe una correlación inversa entre la altura y el peso al nacer cuando se controlan los factores socioeconómicos (10,11) y esta diferencia se halla más relacionada al RCIU que a la prematuridad (12). Los estudios referidos a mortalidad neonatal en altura son controversiales (10,14).

Poco se conoce con respecto a las características del parto prematuro en las grandes alturas, y en nuestro país, en el que se estima que alrededor de cinco millones de personas residen permanentemente a más de 3000 msnm (14), es importante el estudio y descripción de las características y factores que se asocian a esta entidad si se quiere intervenir en aquellas variables posibles de ser modificadas.

El objetivo general del presente estudio es el de evaluar las características del parto pretérminos en dos hospitales, uno a nivel del mar y otro en altura.

Los objetivos específicos son:

- 1.- Hallar la frecuencia de los partos pretérminos en el HNCH (a nivel del mar) y en el HDAC (en altura).
- 2.- Evaluar las siguientes variables de los partos pretérminos entre estas poblaciones, tratando de determinar si existen diferencias entre ellos: variables maternas (edad, número de gestaciones y paridad, enfermedades médicas y obstétricas asociadas) neonatales (peso, asfixia, sexo), y del parto (edad gestacional, inicio, vía y duración de la labor).
- 3.- Hallar la proporción de pretérminos con retardo de crecimiento intrauterino y con bajo peso al nacer.

## MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo es un estudio retrospectivo, comparativos de partos pretérmi-

nos (PPT) entre hospitales de altura y a nivel del mar.

Los datos fueron obtenidos de los registros de las salas de partos del Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) de Lima (150 msnm) y del Hospital Daniel A. Carrión (HDAC) de Huancayo (3200 msnm). Ambos hospitales pertenecen al Ministerio de Salud, y atienden a poblaciones de nivel socioeconómico medio bajo a bajo. Es importante señalar que el HNCH es un centro de referencia para el cono norte de Lima.

En el Hospital Cayetano Heredia sólo se pudo revisar los nacimientos ocurridos entre Abril de 1988 y Septiembre de 1990 dado que en el momento de estudio no se tuvo acceso a los registros de Octubre de 1990 a Julio de 1992. De 12.010 partos, 752 fueron calificados de PPT.

En el Hospital Carrión se revisaron todos los nacimientos entre Marzo de 1988 y Julio de 1992. De los 4657 partos se obtuvieron 532 PPT.

Es importante mencionar que en el HDAC no había registro de los datos de paridad ni de duración de labor de parto, por lo que no se estudiaron estas variables.

Criterio de inclusión:

- 1.- Todos los partos recién nacidos vivos entre las 20 y 37 semanas de edad gestacional por fecha de última regla.

Criterio de exclusión:

- 1.- Los partos con óbitos fetales.
- 2.- Partos con edades gestacionales de 37 ó más semanas.
- 3.- Los abortos (menor ó igual a 20 semanas).

Se registraron los siguientes datos en fichas para cada caso de PPT:

- 1.- Edad Materna.
- 2.- Número de gestaciones
- 3.- Control prenatal (CPN). Como variable dicotómica: presente, se tuvo 3 o más controles y ausente si fueron menos de 3, siendo el mismo criterio para ambos hospitales.



#### 4.- Condiciones Asociadas al Parto Pretérmino.

- a) Gestación múltiple.
- b) Hemorragia del tercer trimestre (HTT) incluyendo diagnósticos de placenta previa (PP), desprendimiento prematuro de placenta (DPP) y causas no definidas.
- c) Sufrimiento fetal agudo (SFA)
- d) Malpresentación fetal.
- e) Ruptura prematura de membranas (RPM)
- f) Eclampsia
- g) Pre-eclampsia
- h) Cesarea previa.
- i) Otras enfermedades médicas u obstétricas de la madre: síndrome convulsivo, TBC, anemia, asma bronquial, enfermedades del colágeno, cardiopatías, hipertiroidismo, infecciones urinarias, síndrome febril, corioamnionitis, polihidramnios, oligoamnios, incompetencia cervical, entre otras.
- j) Patologías fetales. Como malformaciones, isoinmunización, etc.

5.- Edad gestacional (EG). En semanas contadas a partir del primer día de la FUR. No se pudo evaluar la EG por examen del RN, porque no se registro este dato en el HDAC.

6.- Labor de Parto - inicio y curso

7.- Vía de parto

8.- Sexo del recién nacido (RN)

9.- Peso del RN. Registrado en gramos. Para la evaluación de esta variable, fueron excluidos los valores de los PPT que presentaron factores médicos u obstétricos conocidos como causantes en forma directa o indirecta de la reducción del peso al nacer: enfermedades hipertensivas del embarazo, HTT, RPM, embarazos múltiples y otras enfermedades médicas de la madre. Se hizo esto para evaluar el efecto de la altura sobre el peso al nacer controlando los factores asociados.

10.- Apgar del RN al minuto. No se compararon los valores de apgar a los 5 minutos por no estar registrado en el HDAC. Para la comparación, este puntaje fue agrupado en tres categorías: de 0-3 asfixia leve, de 4-6 asfixia moderada y mayor o igual a 7 normal.

### DEFINICIONES

#### 1.- Parto Pretérmino.

El nacimiento ocurrido ente las 20 y 37 semanas de EG contados a partir del primer día de la fecha de su última regla (FUR) (16,17).

#### 2.- RCIU.

Se define como RCIU si el peso del RN es menor que el décimo percentil en peso para su edad gestacional (lo que para el Pediatra se define como pequeño para su edad gestacional).

#### 3.- Bajo peso al nacer (BPN).

Se define así al RN con peso menor a 2500 grs.

Para hallar la frecuencia de RCIU se utilizó la tabla de Brenner W. (18) de pesos de recién nacidos.

En cuanto al análisis estadístico, para las variables discretas se obtuvieron los porcentajes que fueron comparados con la prueba de chi cuadrado.

Para las variables continuas, se obtuvieron las medias y sus desviaciones standard que fueron comparadas con la prueba T de Student. Se utilizó el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences).

### RESULTADOS

#### Incidencia

En Lima (HNCH), se atendieron un total de 12,010 partos, de los cuales el 6.26% fueron PPT, y en Huancayo (HDAC) ocurrieron 4657 nacimientos correspondiendo a PPT el 11.42%. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos hospitales ( $p < 0.001$ ).

#### Edad Materna

El promedio de edad para el HDAC fue de 25.6 años y para el HNCH de 25.4 años (P:NS). Cuando se realizó la comparación por grupos etáreos tampoco mostró diferencia significativa.

#### Edad Gestacional

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de EG de los RN del HDAC (33.42 semanas) y del HNCH (33.7 semanas).

Cuando se comparan las EG en subgrupos de 4 semanas se observa una proporción significativamente mayor de partos con EG más avanzadas para el HNCH (Lima).

Para el subgrupo de 33 a 36 semanas, está presente el 75.9% de los PPT del HNCH y solo el 71.4% en el HDAC. Lo contrario ocurre en el subgrupo de 25 a 28 sem, con 10.2% para el HDAC y 5.3% para el HNCH ( $P < 0.01$ ).

### Número de Gestaciones

No se encontró diferencia significativa entre los dos hospitales. La proporción de primigestas fue 38.6% para el HDAC y 37.2% para el HNCH; la proporción de multíparas fue 52.4% y 56.3% para el HDAC y el HNCH respectivamente.

### Control Prenatal

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) en esta variable entre los 2 hospitales. Mientras el 26.0% se controlaron en el HDAC, el 52.6% de los PPT recibieron CPN en el HNCH.

### Condiciones Asociadas

No se encontraron diferencias significativas cuando se compararon los siguientes diagnósticos: gestación múltiple, hemorragia del tercer trimestre (HTT), sufrimiento fetal agudo (SFA), mala presentación fetal, cesarea previa, otras enfermedades médicas maternas, y/o problemas fetales.

Se encontraron diferencias significativas en los siguientes diagnósticos:

- a) RPM 1.9% en Huancayo y el 17.5% en Lima ( $P < 0.001$ ).
- b) Eclampsia: 1.1% en Huancayo y 3.5% en Lima ( $P < 0.01$ ).
- c) Preeclampsia. Se encontró diferencia significativa entre los 2 hospitales ( $P < 0.05$ ) con 2.2% en Huancayo, y 11.4% en Lima.

### Labor de Parto (inicio y curso)

Se encontró diferencia entre los 2 hospitales. Hubo mayor frecuencia de labor espontánea en Huancayo, con 79.2% y 61.3% en Lima. Se halló menor frecuencia de partos estimulados (1.3%) e inducidos (1.3%) en Huancayo que en Lima (5.4%, y 7.1% respectivamente).

### Tipo de Parto

El HNCH presentó significativamente mayor frecuencia de partos abdominales 26.3% comparado con el HDAC con 18% ( $p < 0.001$ ).

### Sexo de RN

No se encontró diferencia significativa entre los grupos de estudio.

### Peso del RN

Cuando se agruparon los pesos de los RN con variaciones de 500 gramos se encontraron diferencias significativas en las frecuencias de los grupos de 2000-2499 gr. con 19.4% para el HDAC (Huancayo) y 26.7% para el HNCH (Lima) y en el grupo de 3000-3499 gr. con 17.3% para el HDAC y 11.4% para el HNCH ( $P < 0.01$ ).

Al comparar los promedios de los pesos se encontró que para el HDAC fue de 2353 gr, y en el HNCH de 2260 gr. Sin embargo no existió diferencia significativa (Tabla 1).

Tabla 1.- Distribución por pesos del recién nacido en el Hospital Daniel Carrión de Huancayo (3280 m), y Hospital Cayetano Heredia de Lima (150 m).

Peso (gr)	Huancayo		Lima	
	Casos	%	Casos	%
< 1000	24	4.9	27	5.8
1000-1499	49	9.8	37	7.9
1500-1999	75	15.0	73	15.4
2000-2499	95	19.0	124	26.3*
2500-2599	153	30.6	140	29.4
> 3000	103	20.7	72	15.1*

\* $P < 0.01$

### Apgar de RN

Hubo mayor frecuencia (19.8%) de recién nacidos con Apgar de 4-6 en el HDAC (Huancayo) que en el HNCH (7.8%) de Lima ( $P < 0.01$ ). Al comparar los promedios, el Apgar del HNCH, Lima fue de 7.33 y de 6.42 en el HDAC, Huancayo ( $P < 0.01$ ).

### RCIU

Se observó retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) en el 8.3% de PPT del HDAC, Huancayo y en el 12.6% del HNCH, Lima ( $P < 0.01$ ).

### Bajo Peso al Nacer

Se encontró este diagnóstico en el 48.7%



del HDAC y 55.4% del HNCH (P:NS) (Tabla 1).

### Peso de RN según Edad Gestacional

Se encuentra que para los grupos de EG de 21 a 24 sem, de 25 a 28 sem y de 33-36 sem. no existen diferencias significativas entre los 2 hospitales.

Para el grupo de EG entre 29-32 sem se encuentra que el promedio de peso en el HNCH es significativamente menor que el del HDAC ( $P < 0.05$ ) (Tabla 2).

Tabla 2.- Pesos de los recién nacidos en los hospitales Daniel Carrión de Huancayo (3280 m) y Hospital Cayetano Heredia de Lima (150 m) según edad gestacional.

Edad gestacional (semanas)	Huancayo	Lima
21 - 24	1041±489	838±365
25 - 28	1352±312	1210±528
29 - 32	2162±673	1825±995*
33 - 36	2642±526	2582±517

Los datos son promedios  $\pm$  DS. \* $P < 0.05$

## DISCUSION

### INCIDENCIA

En nuestro país, Passano (19) en 1983 en Puno (3812 msnm) encuentra una incidencia de PPT de 6.21% y Gonzales (20) en 1985 un 12% de PPT en Cerro de Pasco (4340 msnm). En ambos casos la incidencia fue mayor que la calculada para el HNCH, Lima (150 m) que fue del 4.92% entre 1984 y 1987 (21). La cifra promedio nacional para el año 1980 fue de 9.8%, según datos del Ministerio de Salud (8). En el presente estudio la mayor incidencia de PPT encontrada en el HDAC, Huancayo se aproxima a la descrita por Gonzales y pudiera deberse al efecto de la altura y las condiciones que esta conlleva. Esto es coincidente con lo reportado por Vip (12), quien encuentra que a medida que se incrementa la altitud, aumenta la tasa de prematuridad.

### EDAD GESTACIONAL

En EEUU la incidencia promedio de PPT es del 7.5% y aproximadamente el 2 a 3% nacen de las 33 semanas, siendo este

último prupo el responsable del 50% de las muertes perinatales totales (22). Kramer (23) en 1985 reporta una correlación directa entre duración de la gestación y nivel socioeconómico. Hoffman (1) en 1973 encuentra un promedio de EG de una semana mayor para los PPT de gestantes blancas comparadas con las de raza negra.

Teniendo en cuenta que ambos hospitales del presente estudio atienden a grupos socioeconómicos y raciales similares, es probable que la diferencia hallada se deba a la cantidad y calidad del CPN. Es posible también que las condiciones de altura tengan algún efecto sobre esta variable.

### CONTROL PRENATAL

Varios estudios encuentran una correlación inversa entre el CPN y la mortalidad neonatal, siendo la principal causa de ésta el BPN dentro de la que se incluye a los RCIU y PPT (6,16,24,25). Cifuentes en 1987 (16) encuentra que las gestantes que tuvieron menos de 4 CPN y las que tuvieron su primer CPN en el tercer trimestre tenían un riesgo relativo de 2.4 y 2.0 respectivamente de hacer un PPT.

Greenberg (25) reporta que el CPN tenía un mayor impacto sobre la evolución de los embarazos en las mujeres con desventaja social. Aún no se ha precisado el contenido o la cantidad de CPN necesario para la reducción del BPN y la mortalidad neonatal (24). La falta de CPN se relaciona directamente con el bajo nivel socioeconómico y la ausencia de seguro médico.

En este estudio existen diferencias en cuanto a la presencia del CPN en favor del HNCH de Lima (52.6% vs 26%). Esto explicaría en parte porque la frecuencia de PPT en el HDAC casi duplica la del HNCH. Ambos se encuentran por debajo de lo esperado para el país, esto es 88% para Lima y 45% para la Sierra (26). La variación encontrada se explicaría por el grado de instrucción, zona de residencia, región del país y otras variables socioeconómicas y culturales que diferencian la Sierra y la Costa. Según la Encuesta Nacional de Demografía y Salud 1986 (26), el promedio de visitas prenatales en el Perú había aumentado más en la Costa que en la Sierra.



## CONDICIONES ASOCIADAS

Se han identificado múltiples factores que se asocian al PPT entre las que se incluyen condiciones como: bajo nivel socioeconómico, cuidados de salud, enfermedades maternas médicas u obstétricas, edades extremas, consumo de cigarrillo, abortos o PPT previos, embarazo múltiple, RPM, poli y oligoamnios, etc, que se continúa con una larga lista descrita por diversos autores (6,16,17,23).

Grindlay Moore y col. en 1982 (27) encuentran en Colorado (EEUU), una relación directa entre altitud y la proporción de enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo: reporta un 12% a 3100 msnm, 4% a 2410 msnm y 3% a 1600 msnm. Passano (19) en 1983 encuentra que gestantes toxémicas de Puno (3812 msnm) presentan significativamente valores de presión arterial menores que las toxémicas en la Costa. En una revisión hecha por Gonzales (15) encuentra una incidencia de hipertensión inducida por el embarazo similar en tres localidades de altura, Cobriza (2100 msnm), La Oroya (3735 msnm) y Cerro de Pasco (4340 msnm), y que fueron a su vez menores que los registrados a nivel del mar.

En el presente estudio se encuentra que el HNCH, Lima presenta significativamente mayor frecuencia de hipertensión inducida por el embarazo, que es mayor de la esperada para la población gestante en general, la cual se sitúa en el 5% para las preeclampsias y en el 1 por 1000 para las eclampsias (31); la frecuencia de toxemias para el HDAC está por debajo de lo esperado.

En cuanto al RPM se encuentra que está por debajo de las cifras reportadas por otros estudios, con 15.5% en el HNCH que es el que presenta mayor frecuencia comparado con el 34 a 46% en poblaciones indigentes de países desarrollados.

Por otro lado, hay claras diferencias en cuanto a las condiciones asociadas al PPT, en que las dos terceras partes de los PPT en altura son por labor espontánea sin causa aparente contra aproximadamente un tercio de los de Lima. Para intentar explicar estos resultados, se podría plantear lo siguiente:

1.- El HNCH, Lima, por ser centro de referencias para el cono norte de Lima atiende una población de gestantes con mayor frecuencia de complicaciones médicas y obstétricas. En cuanto el año 1982 el 33.6% de gestantes que acudían por primera vez a la consulta prenatal eran de Alto Riesgo Obstétrico (ARO), comparado con el 26.7% del hospital de Policía y el 30% a nivel nacional (28). A su vez el 23.5% de los partos atendidos fueron de ARO (29). En el año 1986 el 35% de partos fueron de ARO y en 1987 aumentó al 39.98% según estadísticas del Departamento de Gineco-obstetricia del HNCH. (30).

Por otro lado si comparamos las complicaciones del embarazo y el parto entre el departamento de Junín, Lima norte y todo el territorio nacional, según el boletín del Ministerio de Salud de 1991 (32) encontramos que:

En 1988, Junín presentó un 16.6% de complicaciones del embarazo y parto, y Lima Norte el 24.9%, siendo la cifra nacional del 22%.

Para el año 1989 Junín presentó un 15.6% de complicaciones, Lima Norte un 32.3% y la cifra nacional fue del 23.7%.

Con estos datos se observa claramente que Lima Norte presenta más frecuentemente embarazo y parto complicados que Junín y que dentro de Lima Norte el HNCH atiende un porcentaje aún mayor de embarazos de ARO. Muy probablemente la condicionante de esta situación sea el factor económico que deprime al país a todos los niveles, pero parece ser que Lima y principalmente sus alrededores son los más afectados.

2.- La baja incidencia de preeclampsia y eclampsia que se presenta en el Hospital de altura estaría de acuerdo con los estudios previos en nuestro país en que se encuentra una reducción en el promedio de presión arterial así como en la frecuencia de hipertensión inducida por el embarazo en la altura comparado con la Costa.

3.- Como se mencionó anteriormente existe una larga lista de factores que se han asociados al PPT, dentro de las cuales hay algunas que se presentan con mayor frecuencia y explican



la mayor parte de los casos de PPT en países desarrollados y en la muestra de Lima; sin embargo la mayoría de los PPT en altura ocurren por trabajo de parto pretérmino espontáneo o sin causa aparente. Este hecho hace suponer que posiblemente en altura existan otros factores diferentes que los encontrados a nivel del mar que condicionen el inicio de la labor pretérmino. La hipoxia parece ser el factor más importante en la producción de los mecanismos adaptativos (14), y podría condicionar la mayor frecuencia de PPT de manera similar como lo hacen las enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo y las enfermedades cardiopulmonares de la madre.

4.- En el HNCH, todos los partos son monitorizados y atendidos por médicos residentes, o internos y externos de medicina debidamente asesorados, a diferencia de los que ocurre en el hospital de altura donde las obstétrices también realizan esta labor. Existe mayor probabilidad de que no se diagnostiquen adecuadamente las patologías médicas u obstétricas o que haya más subregistro de datos en el HDAC.

## LABOR DE PARTO Y PARTO.

En el presente estudio se encuentra que el HNCH, Lima presenta mayor frecuencia de cesáreas que el HDAC, Huancayo, así como mayor frecuencia de inducciones y estimulaciones. En ausencia de diferencias significativas en la frecuencia de cesáreas iterativas entre hospitales lo anterior podría estar explicado por la mayor frecuencia de complicaciones médicas y obstétricas en el HNCH, así como probablemente una mayor tendencia a la intervención en este hospital, en condiciones similares.

## PESO DEL RECIEN NACIDO

Desde mediados de 1940 se ha implicado a la altura como causante de la reducción del peso al nacer (12), y desde entonces numerosos estudios han mostrado una correlación lineal entre la altitud creciente y la reducción del peso al nacer (10, 11, 12, 13, 14, 33, 34). Se estima que hay una reducción de 100 gr. de peso del RN por cada 1000 m de elevación en altura (13).

La mayoría de autores coinciden en

que la hipoxia es el factor más importante en la reducción del peso al nacer en la altura. Se postula que disminuiría la velocidad de los procesos metabólicos necesarios para el crecimiento fetal. Sin embargo es posible que sean otros mecanismos adaptativos en la madre o en el feto las que determinarían la limitación en el crecimiento.

Unger (10) en EEUU 1982 y Beall (33) en el Perú en 1981, encontraron que los RN con BPN en la altura tenían un riesgo de mortalidad infantil menor que los RN con BPN a nivel del mar, y proponen que el peso promedio óptimo del RN en altura es menor que a nivel del mar, en poblaciones bien adaptadas.

Passano en 1983 (19) no encuentra diferencias en los promedios de peso al nacer en grandes alturas y Lévano en 1992 (35) encuentra mayor peso a mediana altura que a nivel del mar.

Por otro lado, varios estudios (36,37, 38) reportan hallazgos similares con respecto al RCIU, que es más frecuente en altitud, y es la que marcaría la diferencia entre los pesos promedios entre altura y a nivel del mar, que empieza a hacerse evidente luego de la semana 35 de gestación.

El presente estudio no encuentra diferencias significativas en el promedio de pesos al nacer entre los dos hospitales. Tampoco hay diferencias en el BPN. Lévano (35) encuentra una caída de 124 gr. en el promedio total de pesos al nacer en el HNCH, Lima en el transcurso de 20 años comparado con lo reportado por Sobrevilla (36) en 1971, y un incremento en el promedio de 101 gr. en el promedio de pesos en el Hospital Honorio Delgado de Arequipa (2200 m) en un período de 15 años comparado con los reportado por Hass (37) en 1977, en el mismo hospital. Un fenómeno parecido podría estar ocurriendo con las poblaciones del presente estudio.

El no hallar diferencias en el promedio de los pesos entre altura y a nivel del mar se debería también a que el RCIU, siendo la causa principal del menor peso del RN en la altura, se manifiesta a finales de la gestación. En esta etapa es máxima la curva de crecimiento fetal, lo cual incrementa la demanda de



oxígeno que se encuentra limitada en la altura.

El RCIU ha sido asociado a múltiples factores, muchos de estos son comunes a los del PPT (4,23,31).

En el presente estudio se ha encontrado mayor frecuencia del RCIU en Lima que en altura. Lo que parece explicar lo hallado es la mayor frecuencia de embarazos complicados, así como el mayor efecto de la crisis económica en Lima que en la población de altura. La variable socioeconómica afecta el estado nutricional de la madre gestante y se ha demostrado una correlación entre nutrición materna y peso del RN.

### APGAR

Se ha demostrado que existe una correlación directa entre el Apgar y la EG (4,31,39). El monitoreo fetal durante el trabajo de parto correlaciona con un mejor resultado en el puntaje Apgar (31). Sobrevilla y col (40) en 1971 encontraron que no habían diferencias en el puntaje Apgar de RN de altura y a nivel del mar.

En el presente estudio se encontró un menor Apgar promedio para el HDAC, Huancaayo. Esto parecería estar en relación a una menor calidad en el monitoreo y atención del parto. La diferencia hallada puede deberse también a la mayor frecuencia de intervenciones en el HNCH, Lima, lo cual mejora el resultado.

### AGRADECIMIENTO

El autor agradece al Sr. Antonio Lam por su apoyo en el análisis estadístico.

El estudio fué financiado parcialmente por el Grant de Desarrollo Institucional del Programa de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud.

### REFERENCIAS

- 1.- Hoffman, H., Bakkeiteig, L. Factores de Riesgo Relacionados con la Aparición de un nacimiento pretérmino. Clin Obst Gyn. 27:689-708.1984.
- 2.- Rush, M., Keirse, M., Howat, P. Contribution of Preterm Delivery to Perinatal Mortality. British Medical Journal, 2,965-968. 1976.
- 3.- Mellwaine, G.M. et al. The Scottish Perinatal Mortality Survey. Br. Med. J.:2:1103
- 4.- Niswander. Manual de Obstetricia. 2a ed, Serie espiral. 289-296. 1987
- 5.- Gonik B., Creasy, R. Preterm Labor: Its Diagnosis and Management. Am J Obstet Gynecol; 154:3-8.1986.
- 6.- Muin, D.M. Epidemiología del parto pretérmino. Clin Obstet Gyn. 3:507-517.1988.
- 7.- Patterns of Birthweight. PAHO.. Scientific Pub No 504. 1987.
- 8.- Minist. Salud Embarazo ARO en el Perú. Dirección General de Salud Materno Infantil. Lima 1980.
- 9.- Main, D.M., Gabhe, S., Richardson, D. Can Preterm Deliveries be Prevented. AM J Obstet Gynecol 1; 151:892-8. 1985.
- 10.- Unger, C., Weiser, J., Mc Cullough, R. et al. Altitude, Low Birth Weight, and Infant Mortality in Colorado; 259:3427-3432. JAN 1988.
- 11.- Notzon, F. et al. Birthweight Distributions in Mexico City and Among US Southwest Mexican Americans: The Effect of Altitude. Am J Public Health.; 82:1014-1017. 1992
- 12.- Vip R. Altitude and Birth Weight. J Pediatr; 111: 869-76.1987.
- 13.- Conlisk, E. The Effect of High Altitude in Birth Weight and Mortality in Bolivia. T.M. Sc. Cornell Un 1987.
- 14.- Sabrevilla, L. Cambios Endocrinológicos en la Vida de la Altura. Diálogo Médico. Año 3(1):37-41,1987.
- 15.- Gonzales, G. Acta Andina: 3-15.1992.
- 16.- Cifuentes, R. Obstetricia de Alto Riesgo. Aspectos Perinatales del Nacimiento de Pretérmino. 113-128.1988.
- 17.- Illy, L., Kaminetsky, H. Parto Prematuro. Obstetricia y Perinatología del Nacimiento Pretérmino. 113-128:1988.
- 18.- Brenner, W., Edelman, D., Hendricks, C. A Standard of Fetal Growth for the United States of America. Am. J Obstet. Gynecol 126:555. 1976
- 19.- Passano. Características de la gestante y el recién nacido en Puno. Tesis Doctoral. 1983.
- 20.- Gonzales G., Ramírez T., Cajahuaman, S. Estudios en Recién Nacidos de Gestantes Añosas de Cerro de Pasco. Diagnóstico 19: 146-149, 1987.
- 21.- Trelles, G. Nacimiento Pretérmino y de Bajo Peso: Epidemiología en el Hospital de Apoyo Cayetano Heredia.



Tesis de Bachiller-UPCH. 1990.

22.- Beck, W., *Obstetric and Gynecology*. 2nd. Edition. Harwal Publication comp. Penn., 1989.

23.- Kramer M. Determinants of intrauterine growth and gestational duration. A methodologic assessment and synthesis. Document 6780 c, 1985.

24.- Kliegman, R. Strategies for the prevention of low birth weight. *Am J Obst Gyn* 162:1073-81. 1990

25.- Greenberg, R. The impact of prenatal care in different social groups. *Am J Obst Gyn* 145:797, 1983.

26.- Marín. Control prenatal en el Perú. Hoy y Mañana. *Rev. Niños* No. 7, 1989.

27.- Moore, L., Hershey, D., Jahnigen, D. The incidence of pregnancy-induced hypertension is increased among Colorado residents at high altitude. *Am. J. Obstet Gynecol*, 144:423, 1982.

28.- Ponce de León, O. Embarazo de alto riesgo. *Diagnóstico* vol 9, No 3, 1982.

29.- Gonzales del Riego, M. y Trelles, J. Diagnóstico y pronóstico de la gestación de alto riesgo. II Jornadas Científicas UPCH Lima-Perú. Resumen No. 10. Dic. 10-15. 1979.

30.- Informe Anual del Departamento de Gineco-Obstetricia HNCH 1988.

31.- Pritchard, J.A. Williams. *Obstetricia*. 2a Ed Salvat Editores 1980.

32.- Ministerio de Salud. Boletín de estadísticas de salud y de población. Perú: 1988-1990. Agosto 1991.

33.- Beall, C. Optimal Birthweights in peruvian populations at high and low altitudes. *Am. J. Phys. Anthropol* 56:209-216. 1981.

34.- Haas, J. et al. Altitude, Ethnic and sex differences in birth weight and length in Bolivia. *Human Biology*. vol 52. No 3:459-477. 1980.

35.- Levano, A. Efecto de la edad materna y de la paridad sobre el trabajo de parto y el producto a nivel del mar y a mediana altura. Tesis de Bachiller UPCH 1992.

36.- Sobrevilla, L. Nacer en los Andes. Tesis Doctoral. UPCH 1971.

37.- Hass, J. Effect of high altitude on body size and composition of newborn in southern Perú. *Hum. Biol.* 49:611-28. 1977.

38.- Hass, J. Maternal-fetal responses to pregnancy as indicators of human adaptability at high altitude. París, Ed. du C.N.R.S. 1981.

39.- Josten, B. et al. Umbilical Cord Blood pH and Apgar scores as an index of neonatal health. *Am J Obstet Gynecol*; 157:843-8. 1987.

40.- Sobrevilla L., Cassinelli, M., Carcelén, A. et al. Tensión de oxígeno y equilibrio ácido-base de madre y feto durante el parto en la altura. *Ginecología y Obstetricia*. vol 17 No 1-2, Abril-Agosto 1971.

## ESTUDIOS ENDOCRINO - METABOLICOS EN VARONES ANCIANOS DE LIMA (150m) Y CUSCO (3,400m)

A.E. Villena

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

**RESUMEN.** El objetivo del presente estudio fue comparar las características endocrino-metabólicas del anciano varón mestizo, peruano nativo del nivel del mar y de la altura (3,400 m). Las determinaciones basales de cortisol, testosterona, TSH, hGH, LH y FSH no fueron significativamente diferentes entre los ancianos de Cusco y Lima. El porcentaje de caída de la glicemia fue de similar magnitud en ambos niveles de altitud a los 30 minutos de la administración de la insulina; la velocidad de recuperación de la glicemia hasta los 120 minutos tendió a ser más lenta en los sujetos de Cusco. La respuesta de hormona de crecimiento (hGH) al estímulo hipoglucémico no mostró diferencia significativa entre los sujetos de Lima y Cusco.

En 10 sujetos de Cusco y 8 de Lima sin patología tiroidea, entre 70-74 años se estudió la respuesta de TSH sérico a la administración EV de 200 ug de TRH. Los niveles basales así como las concentraciones de TSH en cada tiempo estudiado no fueron significativamente diferentes. Los valores de PRL en cada período fueron significativamente inferiores en los ancianos de Cusco ( $P < .001$ ).

La respuesta de LH y FSH a 100 ug de GnRH fue similar en Cusco y Lima. Los sujetos de Cusco evidenciaron significativa mayor respuesta a los 60 minutos de la administración de ACTH, 0.25 mg EV ( $21.4 \pm 1.4$  vs  $17.3 \pm 1.3$  ug/dl). No se encontró diferencia significativa en las concentraciones basales y post HCG (5000 UI, IM) de testosterona en ambos grupos de estudio.

**SUMMARY.** The objective of the present study was directed to compare the endocrine and metabolic characteristics of peruvian aged men of Lima(150m) and Cusco(3400m). Basal levels of serum cortisol, testosterone, TSH, LH and FSH were not statistically different at both levels of altitude. The percentage of decline of serum glucose was of the same magnitude at both levels of altitude 30 minutes after intravenous insulin administration and the velocity of recuperation up to 120 minutes was slower in elderly of high altitude. The response of human Growth Hormone (hGH) to hypoglycemia induced by insulin was not different in subjects of both altitudes.

In 10 subjects from Cusco (3400 m) and 8 from Lima (150 m) without thyroid pathology, aged 70-74 years were studied the response of serum TSH to TRH stimulation (200 ug, iv). Serum basal and post-TRH values of TSH were similar in Lima and Cusco. basal and post-TRH serum prolactin level were lower in Cusco than in Lima ( $P < 0.001$ ).

The response of LH and FSH to 100 ug of GnRH was similar in Lima and Cusco. Aged subjects of Cusco had higher serum levels of cortisol in response to 0.25 mg of i.v. ACTH at 60 minutes of stimulation ( $21.14 \pm 1.4$  vs  $17.3 \pm 1.3$  ug/dl). No differences between altitudes were observed for serum testosterone after hCG (5000 IU, IM) stimulation.

### INTRODUCCION

En el Censo Nacional realizado en 1981, la población de mayores de 65 años en el Perú fue de 4% (1) y se estima que a fines de siglo este porcentaje se habrá duplicado. El Perú es un país andino, en el cual cerca de 8 millones (un tercio de la población total) viven permanentemente por encima de los 2000 m de altura (32), sometidas a hipoxia ambiental crónica, mayor frío y sequedad, mayor radiación atmosférica ionizante y menor contenido

de yodo ambiental, todo lo cual ha determinado que en el organismo se manifiesten una serie de cambios que permitan la adaptación a dicho ambiente.

Investigaciones previas realizadas en el Perú, han demostrado que la vida en la altura tiene algunas ventajas como son las menores prevalencias de diabetes mellitus (2), hipertensión arterial y enfermedad coronaria (3,28); pero también algunas desventajas como retardo



en el desarrollo y crecimiento (4) y anticipación de la menopausia (5). Sin embargo, poco se conoce acerca de la vida del anciano que habita en la altura.

Si el estudio de la fisiología adaptativa a la altura es fascinante, lo es más estudiar el proceso de envejecimiento en la altura, pues en ambas situaciones el oxígeno está profundamente implicado en la regulación de las funciones biológicas.

Mc Farland (6) señala la gran similitud entre los cambios psico-fisiológicos del hombre de nivel del mar sometido a situaciones de hipoxia aguda con el proceso de envejecimiento. Planteó además la hipótesis de que la hipoxia estaba implicada como agente etiológico de la senectud y que tanto en la situación de hipoxia como durante el envejecimiento hay una menor disponibilidad o utilización de oxígeno en el sistema nervioso central.

Leaf (7) motivado por la fama de lugares habitados por longevos visitó el valle de Vilcabamba en Ecuador a una altura de 2,250 m, el área habitada por la población Hunza en Kashmir (entre Pakistán, China y URSS) y la región de las montañas caucásicas de Georgia en la Unión Soviética, por encima de los 2,000 m. Leaf halló que las poblaciones de esas áreas eran muy escasas y fueron muy pocos los longevos, en quienes no pudo documentar sus edades cronológicas. Los ancianos de Vilcabamba mostraban los documentos de sus progenitores pues es tradición en este lugar el culto a la longevidad. En la investigación nutricional que condujo halló que el promedio de ingesta calórica en las poblaciones de Vilcabamba y Hunza oscilaba entre 1200 a 2000 calorías, rompiendo el esquema que se había formado entre baja ingesta calórica y longevidad. Davies (8) mencionó la posibilidad exótica de elementos trazadores en el suelo, en el agua y en la dieta, considerando el hallazgo de cantidades abundantes de oro, hierro, magnesio y cadmio encontradas en Vilcabamba. En 1978, un grupo de investigadores del Instituto Nacional de Envejecimiento de USA realizaron varias visitas a Vilcabamba, concluyendo que la persona más anciana en la comunidad sólo tenía 96 años de edad. Similares visitas al Cáucaso soviético señalaron que la longevidad en este lugar

había sido exagerada, pues investigadores del Instituto de Gerontología de la URSS encontraron que no había personas mayores de 114 años y concluyeron que la longevidad era promovida por el trabajo físico durante el curso de la vida y por algunas características de la nutrición.

En 1984, C. Beall comparando estudios previos entre poblaciones del Himalaya, del Ande y occidentales con relación a las curvas de crecimiento y estatura entre los 5 y 70 años; estudiando la edad de menarquia y menopausia, y comparando la capacidad vital forzada entre poblaciones occidentales y del Himalaya señaló que la edad a la que se alcanza la talla y la función adulta es generalmente más tardía en poblaciones de Himalaya que en las de occidente y en el siguiente orden: primero la menarquia, luego la estatura adulta y finalmente la capacidad vital forzada. Estableció además que la relación entre el crecimiento antes de la madurez y los cambios biológicos que siguen posterior a ésta, parecen diferir entre los distintos sistemas fisiológicos responsables del transporte de oxígeno y los que no están comprometidos en él. Siguiendo la teoría de relación entre el retardo fisiológico del desarrollo de los nativos de altura y el probable inicio tardío del proceso de envejecimiento, Beall hipotetizó que la mayor edad cronológica a la que se alcanzaba la madurez de la función pulmonar en los habitantes del Himalaya indicaría el inicio tardío de la pérdida de su capacidad vital forzada poniendo en ventaja funcional a los habitantes que envejecen en la altura (9).

En nuestro país, en 1981, Piedra y col (10) estudiando el perfil lipídico de una población de 50 obreros de 40 a 60 años de Lima y 50 obreros de 30 a 60 años de La Croya (3,750 m) encontraron niveles más bajos de colesterol, fosfolípidos y beta-lipoproteínas y niveles más elevados de triglicéridos y alfa-lipoproteínas en el grupo de altura. El incremento de lípidos con la edad fue similar en ambas altitudes, pero de menor magnitud en la altura. En 1985, Acosta (11) revisando las fichas clínicas de pacientes de la tercera edad del Hospital La Esperanza de Cerro de Pasco (4,300 m) entre 1980 y 1985, encontró las siguientes condiciones médicas más frecuentes en ancianos de gran altura: insomnio, vértigo, bronquitis crónica, cor pulmonar crónico.



hipertensión arterial y accidentes cerebrovasculares.

En el mismo año 1985, Frisancho (12) señaló algunas características del anciano nativo de Puno (3,800 m) como mayor longevidad, dentadura conservada, policitemia, cardiomegalia fisiológica, dolico-megacolon y dolico-enterón. La patología geriátrica más frecuente en ancianos de altura es la patología abdominal (44.8%) por vólvulos sigmoideos, hernias y patología biliar.

En 1986, Firbas (13) señaló una alta longevidad en la sierra sur peruana (12 longevos de 99 años o más por 10,000 personas) según un análisis del censo nacional peruano de 1972 (14). Indicó además que la proporción de longevos era mayor en la sierra y que había una correlación directa con el menor consumo de calorías, lípidos, azúcares y proteínas.

El objetivo del presente estudio es estudiar en forma comparativa las características endocrino-metabólicas del anciano varón mestizo, peruano nativo del nivel del mar y de la altura (3,400 m).

### SUJETOS Y METODOS

Se estudiaron 49 personas, con edad mediana de 76 años (65-97 años) que residen en el Hogar Canevaro (Lima) y 50 personas, jubiladas del Cusco, con edad mediana de 71 años (65-95 años), previamente seleccionadas según criterio clínico electrocardiográfico, bioquímico (glucemia, colesterol, ácido úrico), antropométrico y tiroideo. Todos los sujetos se encontraron dentro de los límites establecidos como normales. El Índice de Masa Corporal calculado por el peso/talla<sup>2</sup>, el pliegue cutáneo del tríceps y la talla fueron similares tanto en el grupo de Lima como de Cusco, siendo comparables ambos grupos desde el punto de vista antropométrico. Tanto los sujetos de nivel del mar como de altura presentan un estilo de vida similar basado en una actividad física diaria de tipo moderado.

### Condiciones generales del estudio

Todos los sujetos fueron estudiados en ayunas de por lo menos 10 horas y en condiciones basales, para lo cual permanecieron en

posición de decúbito dorsal por lo menos durante 30 minutos antes de la realización de las respectivas pruebas.

Durante la realización de las pruebas de estimulación los sujetos de estudio tuvieron un registro continuo de las funciones vitales y manifestaciones clínicas que pudieran ocurrir; asimismo, durante la prueba de hipoglicemia insulínica se realizó registro electrocardiográfico continuo.

Las respectivas muestras sanguíneas que se extrajeron en cada unidad de tiempo, fueron centrifugadas y las alícuotas de los sueros fueron almacenadas en congelación hasta su ulterior procesamiento bioquímico u hormonal por radioinmunoanálisis y por duplicado.

### Pruebas endocrinológicas dinámicas

1. Evaluación de la reserva funcional pituitaria de hormona de crecimiento.
  - a) Número de sujetos: 9 de Cusco y 10 de Lima de la misma edad (74 años).
  - b) Mantenimiento de vía EV periférica permeable. Solución salina 0.9% con llave de 2 vías.
  - c) Hormona que se inyectó en bolo, por vía EV, en la vena del pliegue del codo, contralateral a la venoclisis: Insulina humana cristalina libre de glucagón (NOVO (R) 0,1 u/Kg de peso corporal.
  - d) Períodos de extracción de sangre venosa del pliegue del codo: 0, 30', 60', 90' y 120'.
  - e) La hormona del crecimiento se midió en suero por radioinmunoanálisis utilizando kits comerciales de Diagnostic Products Co (LA, California). Las muestras fueron procesadas en un sólo ensayo.
  - k) La glucosa se midió en suero utilizando el método de la orto-toluidina. El suero se obtuvo dentro de los 30 minutos de tomada la muestra, y el procesamiento se realizó el mismo día del estudio.
2. Evaluación de la reserva funcional de TSH.



- a) Número de sujetos: 10 de altura y 8 de nivel del mar de la misma edad (74 años).
  - b) Mantenimiento de una vía venosa periférica permeable. Solución salina 0.9% con llave de 2 vías.
  - c) Hormona que se inyectó en bolo, por vía EV, en una vena del pliegue del codo, contralateral a la venoclisis: TRH 200 ug (TRHELEA de ELEA).
  - d) Períodos de extracción de sangre venosa del pliegue del codo: 0, 15', 30', 60', 90', 120', y 180' (minutos).
  - e) En los sueros se midieron los niveles de TSH por radioinmunoensayo utilizando kits comerciales de Diagnostic Products Co (LA, California), y la prolactina se midió utilizando reactivos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud. Las muestras fueron procesadas en un sólo ensayo. Los datos son expresados en mU/l. Se consideran como valores normales las cifras de 170 a 540 mU/l. Las muestras fueron procesadas en un mismo ensayo.
3. Evaluación de la reserva funcional de gonadotropinas
    - a) Número de sujetos: 9 de Cusco, 9 de Lima, de la misma edad.
    - b) Mantenimiento de una vía venosa periférica permeable. Solución salina 0.9% con llave de dos vías.
    - c) Hormona que se inyectó en bolo por vía EV, en una vena del pliegue del codo, contralateral a la venoclisis: LHRH 100 µg (FactrelR de AYERST).
    - d) Períodos de extracción de sangre venosa del pliegue del codo: 0, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos.
    - e) Se midieron los niveles de LH y FSH utilizando reactivos de la OMS. Las muestras fueron procesadas en un mismo ensayo.
  4. Evaluación de la reserva suprarrenal de cortisol.
    - a) Número de sujetos: 10 de altura y 10 de nivel del mar de similar edad (74 años).
    - b) Mantenimiento de una vía EV, periférica permeable, con solución salina 0.9% con llave de 2 vías.
    - c) Hormona que se inyectó en bolo, por vía EV, en la vena del pliegue del codo, contralateral a la venoclisis: ACTH sintético 0.25 mg (Synacthen (R) Ciba).
    - d) Períodos de extracción de sangre venosa del pliegue del codo: 0, 30 y 60 minutos.
    - e) Hormona que se determinó en cada unidad de tiempo: El cortisol se evaluó por radioinmunoensayo utilizando kits comerciales de Diagnostic Products Co. (LA, California). Las muestras fueron procesadas en el mismo ensayo. Como marcador radioactivo se utilizó cortisol marcado con  $I^{125}$ .
  6. Estimulación del testículo con gonadotropina coriónica humana exógena (hCG).
    - a) Número de sujetos: 8 de altura y 10 de nivel del mar de similar edad (74 años).
    - b) Extracción de 10 cc de sangre venosa en condición basal y a las 24 hrs post inyección.
    - c) Inyección intramuscular de 5,000 UI de hCG (Primogonyl (R) de Shering), de acuerdo a los establecido por Jimenez (33) y Kaneku (31) para nuestra población de adultos y ancianos a nivel del mar y de la altura.
    - d) Las muestras fueron procesadas por radioinmunoensayo utilizando como marcador radioactivo, la hormona marcada con  $I^{125}$ , y extracción con segundo anticuerpo, para lo cual se emplearon kits comerciales distribuidos por Diagnostic Products Co (LA, California). Las muestras fueron procesadas por duplicado en un mismo ensayo.

#### Análisis Estadístico

Se aplicaron las siguientes pruebas:

- a) Prueba T de Student para las determinaciones antropométricas, y hormonales basales y para las siguientes respuestas

hormonales dinámicas: hormona del crecimiento, LH, FSH, Cortisol, y Testosterona.

- b) Prueba no paramétrica de Mann-Whitney para las siguientes respuestas funcionales: TSH, PRL. Esto se realizó debido a la gran dispersión de los valores individuales.
- c) Cuando los valores basales difieren entre nivel del mar y la altura se calcula el porcentaje de incremento al estímulo hormonal considerando los valores basales como 100%. En este caso se calculan las diferencias tanto como valores absolutos, como los referidos a magnitud de respuesta utilizando la prueba t de Student.
- d) Se considera que hay diferencia significativa entre nivel del mar y la altura cuando  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

### 1. Estudios generales

#### a) Despistaje de hipotiroidismo mediante $T_4$ determinado por ELISA

En Cusco el 26.6% de los sujetos tuvieron niveles menores de 1.2 ug/dl (límite inferior normal); en Lima sólo el 1.9% tuvieron valores inferiores al rango normal.

Cuando los sueros fueron procesados para TSH por el método inmunoradiométrico (IRMA), sólo el 0.6% de los sujetos estudiados en Cusco (un sólo sujeto) tuvo valores mayores de 10  $\mu$ U/ml (compatible con hipotiroidismo clínico) y el 4.6% de los sujetos del mismo lugar tuvieron valores de TSH entre 5 y 10 uU/ml (compatible con hipotiroidismo subclínico). Por el contrario, ninguno de los sujetos de Lima, considerados como sospechosos de hipotiroidismo mediante la determinación de  $T_4$ -ELISA, tuvo valores anormales de TSH-IRMA.

#### b) Excreción urinaria de yodo y niveles de deficiencia de yodo en los sujetos de Cusco.

En 52 ancianos de la ciudad de Cusco se determinó la excreción urinaria de yodo (EUI)

en orina matutina casual, utilizando un autoanализador Technicon. El promedio de EUI ( $x \pm DS$ ) fue  $6.9 \pm 3$  ug/dl (rango de 0.3 a 16.4), el cual se encuentra por debajo de los límites normales de yoduria (mayor de 8 ug/dl). Sólo el 33.6% de los sujetos estudiados (35/52) tuvieron niveles de excreción normal, mientras que el 66.4 de los sujetos tuvieron algún grado de deficiencia de yodo: leve (28%), moderada (34.6%) o severa (3.8%).

#### c) Determinaciones Hormonales Basales

En un grupo de sujetos de Lima y Cusco sin enfermedad endocrino-metabólica se hicieron determinaciones basales de  $T_3$ ,  $T_4$ , cortisol, testosterona, TSH, hormona de crecimiento (hGH), LH y FSH. Sólo se halló diferencia en los niveles de  $T_4$  determinado por ELISA; los sujetos de Cusco tuvieron niveles significativamente más bajos ( $x \pm ES$ :  $5.9$  vs  $8.9 \pm 0.2$  ug/dl); sin embargo, cuando las mismas alícuotas de suero fueron procesadas para  $T_4$  mediante radioinmunoensayo (RIA) no se halló diferencia en los dos grupos de estudio. Las determinaciones basales de cortisol, testosterona, TSH, hGH, LH y FSH no fueron significativamente diferentes entre los ancianos de Cusco y Lima.

#### d) Niveles séricos de $T_4$ -ELISA en los grupos generales, en sujetos sanos y ensanos de la misma edad

Los niveles de  $T_4$ -ELISA son significativamente más bajos en Cusco tanto en el grupo general ( $x \pm ES$ :  $6.2 \pm 1.9$  vs  $8.9$  ug/dl,  $p < .001$ ), como en el grupo de sujetos sanos ( $x \pm ES$ :  $6.2 \pm 1.8$  vs  $9.2 \pm 1.6$  ug/dl,  $p < .001$ ); esta diferencia desaparece cuando los sujetos de ambos niveles de altitud son comparados en función de su salud y edad (Tabla 2).

### 2. Estudios endocrinológicos dinámicos

#### a) Prueba de Hipoglicemia Insulínica (Insulina Humana 0.1 U/Kg/peso EV).

Todos los sujetos, tanto de Cusco como Lima, evidenciaron la sintomatología de hipoglicemia (neuroglucopénica y adrenérgica) entre los 30 y 60 minutos de la administración de insulina. Mientras que el porcentaje de caída de la glicemia a partir de las concentraciones basales fue de similar magnitud en ambos niveles de altitud a los 30 minutos de la



TABLA 1.- CARACTERISTICAS BIOMEDICAS DEL ANCIANO VARON DE ALTURA Y DE NIVEL DEL MAR: DETERMINACIONES HORMONALES BASALES

	Lima		Cusco	
	X $\pm$ ES	N	X $\pm$ ES	N
T3 (ng/dl)	97.3 $\pm$ 9.1	20	96.9 $\pm$ 5.8**	26
4 Elisa (ug/dl)	8.9 $\pm$ 0.2	150	5.9 $\pm$ 0.5	158
IA (ug/dl) (set. 88 )	6.1 $\pm$ 0.3	30	6.7 $\pm$ 0.5	29
T4 RIA (ug/dl)	7.4 $\pm$ 0.6	16	6.4 $\pm$ 0.3	34
Testosterona (ng/ml)	13.8 $\pm$ 1.1	8	12.1 $\pm$ 1.1	10
TSH IRMA (uUI. ml)	2.5 $\pm$ 0.4	10	2.1 $\pm$ 0.3	8
GH (ng/ml)A	1.5 $\pm$ 0.4	11	2.2 $\pm$ 0.2	47
LH (mUi/ml)	1.3 $\pm$ 0.2	19	1.5 $\pm$ 0.3	29
FSH (mUi/ml)	13.7 $\pm$ 2.1	21	14.2 $\pm$ 1.9	33

\*\* p &lt; .001

TABLA 2.- NIVELES SERICOS DE T4 (ug/dl) DETERMINADOS POR ELISA EN EL GRUPO GENERAL, EN SUJETOS SANOS Y EN SUJETOS DE LA MISMA EDAD

Ciudad	Grupo General	Sujetos Sanos	Sujetos de la misma edad
Cusco	6.2 $\pm$ 1.9 (122)	6.2 $\pm$ 1.8* (77)	8.0 $\pm$ 1.6 (27)
Lima	8.9 $\pm$ 1.8 (122)	9.2 $\pm$ 1.6 (52)	7.6 $\pm$ 1.8 (24)

Los datos son promedios  $\pm$  ES. El número de sujetos se encuentra entre paréntesis.

\* p &lt; .001

TABLA 3 .- Respuesta de Hormona del Crecimiento (ng/ml) a la hipoglicemia insulínica (Insulina Humana 0.1 U/Kg peso) en ancianos de Lima y Cusco

	BASAL	30'	60'	90'	120'
Cusco	0.9 $\pm$ 0.1* (9)	10.3 $\pm$ 3.9 (9)	33.2 $\pm$ 4.2 (9)	18.3 $\pm$ 2.8 (8)	6.4 $\pm$ 1.0 (9)
Lima	1.1 $\pm$ 0.3 (8)	11.9 $\pm$ 1.8 (7)	39.1 $\pm$ 4.9 (7)	18.8 $\pm$ 5.0 (7)	11.6 $\pm$ 3.1 (7)

\* X  $\pm$  ES. P: NS entre altitudes para ninguno de los tiempos estudiados.

administración de la insulina, la velocidad de recuperación de la glicemia a partir de los 30 minutos, y hasta los 120 minutos tendió a ser más lenta en el Cusco. La respuesta de hormona de crecimiento (hGH) al estímulo hipoglicémico no mostró diferencia significativa entre los sujetos de Lima y Cusco, alcanzándose el pico de respuesta en ambos lugares a los 60 minutos (Tabla 3).

b) Respuesta de TSH a la administración EV de TRH.

En 10 sujetos de Cusco y 8 de Lima sin

patología tiroidea, entre 70-74 años se estudió la respuesta de TSH sérico a la administración EV de 200 ug de TRH. Los niveles basales así como las concentraciones de TSH en cada tiempo estudiado no fueron significativamente diferentes, aunque los sujetos de Cusco presentaron niveles relativamente más bajos de respuesta (magnitud porcentual de respuesta). Se observó importante diferencia individual de respuesta en cada grupo de estudio. En ambos grupos el pico de mayor concentración se presentó a los 30 minutos de la administración de TRH (Tabla 4).

TABLA 4.- Respuesta de TSH (nU/ml) A 200 ug DE TRH EV en ancianos de Lima y de Cusco

Tiempo post-TRH (minutos)	Cusco	Lima
0	2.8 $\pm$ 0.4	3.3 $\pm$ 1.0
15	9.1 $\pm$ 0.9	16.4 $\pm$ 5.7
30	11.4 $\pm$ 1.5	17.7 $\pm$ 3.6
60	8.8 $\pm$ 1.0	13.1 $\pm$ 3.7
90	6.8 $\pm$ 0.9	10.4 $\pm$ 2.8
120	5.3 $\pm$ 0.7	8.1 $\pm$ 2.2

P:NS. Los datos son promedios  $\pm$  ES. En Cusco se estudiaron 10 sujetos, y en Lima 8 sujetos.

#### c) Respuesta Prolactina Sérica a la Estimulación con TRH

Fueron estudiados 10 sujetos sanos de Cusco (3300 m) y 8 de Lima (150 m) de similar edad (74 años).

Todos los valores de PRL (Tabla 5) en cada período fueron significativamente inferiores en los ancianos de Cusco ( $P < .001$ ).

#### d) Respuesta de LH sérica a la Administración de 100 ug de LH-RH EV.

Fueron estudiados 9 sujetos de Cusco y 9 de Lima entre 70 - 74 años, sin patología testicular y con niveles normales de testosterona sérica.

Se observó marcada variación individual en la respuesta en ambos grupos, sin encontrarse diferencia significativa en los niveles de LH en cada período estudiado en ambos niveles de altitud. En ambos grupos el pico de mayor concentración de LH se presentó a los 30 minutos de la administración de LHRH (Tabla 6).

#### e) Respuesta de FSH Sérica a la Administración de 100 ug de LHRH (Tabla 7).

También se observó marcada diferencia individual en la respuesta en ambos grupos de estudio, sin encontrarse diferencia significativa de FSH tanto en las concentraciones basales como en las muestras estimuladas en ambos niveles de altitud; sin embargo, la magnitud de respuesta tendió a ser mayor en los sujetos de Lima; alcanzándose el pico de mayor

respuesta en ambos grupos de estudio a los 60 minutos de la administración de LHRH.

#### f) Respuesta de Cortisol Sérico a 0.25 mg de ACTH EV (Tabla 8).

En 10 sujetos sanos de Cusco y 9 de Lima entre 70-74 años se administró, 0.25 mg de ACTH (EV) y se obtuvieron muestras de sangre a los 30 y 60 minutos. No se encontró diferencia significativa en las concentraciones basales de cortisol entre Cusco y Lima. Sin embargo, los sujetos de Cusco evidenciaron significativa mayor respuesta (Tabla 8) a los 60 minutos de la administración de ACTH ( $21.4 \pm 1.4$  vs  $17.3 \pm 1.3$  ug/dl).

#### g) Respuesta de Testosterona Sérica a la administración de 5,000 UI de hCG .

Se estudiaron 8 sujetos sanos de Cusco y 10 de Lima, de edad comparable, quienes recibieron 5000 UI de hCG por vía IM, obteniéndose una muestra sanguínea a las 24 horas de la estimulación.

No se encontró diferencia significativa en las concentraciones basales y estimuladas de testosterona en ambos grupos de estudio (Tabla 9).

### DISCUSION

Son innumerables los estudios que demuestran una menor glicemia en el nativo joven de altura como característica metabólica distintiva del andino. Picón-Reátegui (17) postuló un mayor consumo periférico de glucosa en el nativo joven para explicar su menor glicemia. En nuestro estudio este rasgo distintivo desaparece en el anciano de altura. No encontramos una explicación para este hecho pero podrían estar implicados factores como disminución en el hábito de actividad



Tabla 5.- Niveles De Prolactina (mU/ml) Post TRH (200 mg EV) en Ancianos de Lima (150 m) y Cusco (3300 m)

Minutos post-TRH	Lima (n=8)	Cusco (n=10)
0	576.3 $\pm$ 58.0	89.5 $\pm$ 24.1
15	2207.5 $\pm$ 347.8	389.6 $\pm$ 59.1
30	1919.6 $\pm$ 299.1	431.7 $\pm$ 69.6
60	1436.5 $\pm$ 183.5	299.7 $\pm$ 52.5
90	973.9 $\pm$ 54.3	186.8 $\pm$ 48.5
120	773.3 $\pm$ 64.4	164.1 $\pm$ 34.7

Los datos son promedios  $\pm$  ES. \*  $p < 0.01$  con respecto a los valores de Lima (150 m.)

TABLA 6. RESPUESTA DE LH (mUI/ml) A 100 ug DE LH-RH EV

Minutos post-GnRH	Cusco	Lima
0	7.0 $\pm$ 0.4	6.8 $\pm$ 0.7
15	20.8 $\pm$ 3.9	29.7 $\pm$ 3.7
30	48.8 $\pm$ 4.1	40.9 $\pm$ 3.9
60	21.9 $\pm$ 4.0	31.5 $\pm$ 4.1
90	19.8 $\pm$ 5.0	32.7 $\pm$ 4.9
120	18.8 $\pm$ 3.9	27.6 $\pm$ 3.7

Los datos son promedios  $\pm$  ES. P: NS

TABLA 7. RESPUESTA DE FSH (mUI/ml) A 100 ug DE LH-RH EV

Minutos post-GnRH	Cusco	Lima
0	13.2 $\pm$ 3.7	6.6 $\pm$ 3.6
15	14.8 $\pm$ 2.9	11.1 $\pm$ 2.4
30	16.2 $\pm$ 2.7	13.9 $\pm$ 2.9
60	16.9 $\pm$ 1.9	14.5 $\pm$ 1.7
90	16.5 $\pm$ 2.0	13.1 $\pm$ 1.8
120	16.7 $\pm$ 2.3	13.6 $\pm$ 2.1

Los datos son promedios  $\pm$  ES. P: NS

TABLA 8.- RESPUESTA DE CORTISOL SERICO (ug/dl) A 0.25 mg DE ACTH EV

Tiempo post-ACTH (minutos)	Cusco	Lima
0	12.1 $\pm$ 1.2	13.8 $\pm$ 1.2
30	21.4 $\pm$ 1.8	16.5 $\pm$ 1.5
60	21.4 $\pm$ 1.4	17.3 $\pm$ 1.3

Los datos son promedios  $\pm$  ES. En Cusco y Lima se han estudiado 10 sujetos.

TABLA 9.- Respuesta de Testosterona Sérica (ng/ml) a 5,000 UI de hCG IM

Tiempo post-hCG (24 h)	Cusco	Lima
Basal	2.1 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.4
Post-hCG	5.6 $\pm$ 1.1	5.1 $\pm$ 0.8

Los datos son promedios  $\pm$  ES. P: NS.

física, y/o cambios en el hábito alimentario que merecen ser investigados en los ancianos de altura sin embargo, la frecuencia de diabetes mellitus es menos frecuente en gerontes de altura, indicando algún factor genético implicado. Considerando estudios previos de glicemia a nivel del mar y en la altura (17), en ambas altitudes se aprecia un incremento de la

glicemia con la edad, situación característica del envejecimiento y descrita como disminución de la tolerancia de la glucosa con la edad relacionada primariamente a una reducción de la sensibilidad de los tejidos periféricos a los efectos metabólicos de la insulina (18).

En nuestras investigaciones no alcanza-

mos a evaluar la tolerancia a la glucosa con determinaciones de insulina en los gerontes de altura que habría contribuido a esclarecer esta situación. Al respecto cabe señalar que en nativos jóvenes nativos de gran altura, Sutton reportó niveles más bajos de glicemia y niveles similares de insulina inmunoreactiva en la altura que en nativos de nivel del mar, que le llevó a señalar una mayor sensibilidad de los tejidos periféricos a la acción metabólica de la insulina en el hombre andino (19).

### Determinaciones hormonales basales

Con relación a adultos jóvenes, los ancianos de la altura presentan niveles más bajos de T<sub>4</sub> y más altos de T<sub>3</sub> (21), similares concentraciones de cortisol (22), niveles más bajos de Testosterona, niveles más bajos de hormona de Crecimiento y niveles discretamente más elevados de LH y FSH.

Cabe señalar que el rasgo distintivo de FSH elevado descrito en nativos jóvenes de altura (29) no se observó en ancianos de altura.

Revisando la literatura acerca de los cambios de las concentraciones basales de las distintas hormonas con la edad encontramos alguna similitud con nuestros hallazgos tanto a nivel del mar como en la altura. En relación a la edad se han descrito ausencia de cambio en las concentraciones de T<sub>4</sub>, disminución de los niveles de T<sub>3</sub>, ausencia de cambio o aumento de TSH (21), niveles más bajos de Testosterona (22), ausencia de cambios en los niveles de cortisol (23), ausencia de cambio o disminución de hormona de crecimiento (24) y concentraciones más altas de gonadotrofinas (25).

No encontramos una explicación satisfactoria que explique los niveles más altos de T<sub>3</sub> encontrados en nuestros ancianos de altura y de nivel del mar, en relación a jóvenes de ambas altitudes y que no está de acuerdo con diversos estudios que señalan sistemáticamente disminución de los niveles de T<sub>3</sub> en relación con la edad como consecuencia de una menor conversión enzimática de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub> (21).

Queda por estudiar y establecer la correlación entre las concentraciones de Testosterona y la actividad sexual, pues también se ha

encontrado correlación positiva significativa de estas variables en ancianos, aunque con marcada variación individual y con sobreposición de valores (25).

### Pruebas de reserva funcional pituitaria

Al respecto debemos señalar que en las distintas pruebas dinámicas que se efectuaron para evaluar la reserva funcional de la glándula pituitaria hubo marcada variación individual que determinó que no se encontrara diferencia significativa en la respuesta de las hormonas de la pituitaria anterior entre los ancianos de altura y de nivel del mar.

#### a) Respuesta de hormona de crecimiento

Los ancianos de Cusco exhibieron algún retardo en la recuperación de la glicemia luego de haber alcanzado la concentración más baja por la administración de insulina. Cabe señalar que a diferencia de lo reportado por Picon-Reátegui (17) quien señaló que los adultos jóvenes de altura tienen buena tolerancia a la hipoglicemia al no presentar sus manifestaciones clínicas, los ancianos de Cusco y Lima manifestaron en forma florida los síntomas de hipoglicemia tanto adrenérgicos como neuroglucopénicos entre los 30 y 60 minutos de la administración de insulina. Este hallazgo indicaría una pérdida de tolerancia a la hipoglicemia con la edad tanto en altura como a nivel del mar.

La respuesta de hormona de crecimiento fue de magnitud similar en ambos lugares de estudio. La respuesta secretoria de hormona de crecimiento luego de la estimulación pituitaria indirecta con la hipoglicemia inducida por insulina ha sido reportada como reducida o sin cambio en personas ancianas (24).

Montjoy estudiando adultos jóvenes de Cerro de Pasco, encontró mayor respuesta de hormona de Crecimiento al estímulo hipoglicémico en relación a los adultos jóvenes de Lima (26).

#### b) Respuesta de tirotrófina y prolactina

Aunque no se encontró diferencia significativa en la respuesta TSH luego de la estimulación con TRH entre los ancianos de ambas altitudes; los gerontes de Cusco exhiben la



tendencia a presentar menor respuesta de TSH en cada tiempo estudiado. La respuesta secretoria de TSH a la administración intravenosa de TRH ha sido reportada como disminuída, inalterada o incrementada en varones ancianos (21).

Solis, estudiando adultos jóvenes nativos de Cerro de pasco (4,340 m) y Tarma (3000 m), no halló diferencia en la respuesta de TSH a la estimulación endovenosa con 200 ug de TRH con respecto a adultos jóvenes de Lima, sin embargo al evaluar la respuesta tiroidea al estímulo de TSH endógeno encontró mayor respuesta de  $T_3$  a los 180 minutos post TRH en los nativos de altura que le sugirió una mayor sensibilidad de la tiroides al TSH endógeno (27). En nuestro estudio paralelamente a la determinación de TSH durante la prueba de TRH también determinamos las concentraciones de  $T_4$  y  $T_3$  hasta los 180 minutos y no hallamos cambio en los niveles séricos de dichas hormonas en cada unidad de tiempo estudiado.

En las muestras estimuladas con TRH también hicimos determinaciones de Prolactina sérica sin encontrar diferencia significativa en la respuesta de prolactina al estímulo con TRH tanto en altura como a nivel del mar. Al respecto se ha reportado respuesta variable de prolactina al estímulo de TRH como inalterada, incrementada y retardada en varones ancianos sanos (24). Solis, al estudiar la respuesta de Prolactina al estímulo con TRH en Tarma (3,000 m.) y Cerro de pasco (4,300 m.) en adultos jóvenes encontró menores niveles basales y respuesta disminuída de prolactina a TRH en relación a adultos jóvenes de Lima (27).

#### c) Respuesta de gonadotrofinas

No se halló diferencia en la respuesta de gonadotrofinas al estímulo endovenoso de LHRH en ancianos de Cusco y Lima. Sin embargo la magnitud de respuesta de FSH tiende a ser menor en los ancianos de Cusco. Al respecto se ha descrito que la respuesta de FSH y LH a LHRH disminuye en ancianos varones aún cuando no parece haber una disminución significativa en el número de receptores pituitarios a GnRH con la edad (24).

Coyotupa, estudiando adultos jóvenes de C. de Pasco y Lima encontró que la respuesta de LH a LHRH fue mayor a nativos de nivel de mar y en forma simultánea la respuesta de FSH fue mayor en nativos de altura mientras que la respuesta de testosterona al estímulo endógeno estuvo retardada en los nativos de altura (29), mientras que Molina y col estudiando un grupo de adultos jóvenes de Cusco y Lima, a quienes administró GnRH en forma pulsátil no halló diferencia en la respuesta de LH, FSH y testosterona en ambas ciudades (30). En nuestro estudio no observamos cambios en las concentraciones de testosterona durante la prueba de estimulación con LH RH hasta los 180 minutos.

#### Reserva funcional suprarrenal

Los ancianos nativos de altura evidenciaron mayor respuesta de cortisol a los 60 minutos de la administración intravenosa de ACTH. Se ha reportado que la respuesta de cortisol al estímulo con ACTH no sufre cambio con relación a la edad (23).

Moncloa al estudiar la respuesta de cortisol a 1 y 20 unidades de ACTH en infusión en nativos jóvenes de Cerro de Pasco y Lima no encontró diferencia en la respuesta de cortisol a 20 unidades de ACTH en ambos niveles de altitud, sin embargo, con 1 unidad de ACTH el grupo de altura presentó una menor excreción de 17 hidrocorticosteroides y postuló que los nativos de altura secretarían mayores cantidades de ACTH para mantener una tasa de secreción de cortisol similar al del costero (22).

Se puede señalar que los ancianos de altura tienen mejor reserva funcional suprarrenal y un aparente retardo en la depuración metabólica de cortisol en relación a los ancianos de Lima.

#### Reserva funcional testicular

No se halló diferencia en la respuesta de testosterona al estímulo con hCG entre los gerontes de Cusco y Lima. Kaneku, estudiando varones de 60 años de Cerro de Pasco y Lima con respecto a hCG tampoco encontró diferencia significativa (31). Aunque los estudios sobre la respuesta de testículo al estímulo

con hCG en ancianos es controvertido, la mayoría de estudios señalan que la capacidad secretora máxima o el número total de células de Leydig declinan con la edad (25).

Considerando todas las pruebas endocrinas en conjunto se puede señalar que las funciones pituitaria, tiroides, suprarrenal y testicular de los ancianos de la altura son similares a la de los gerontes de nivel del mar y muestran los cambios hormonales descritos con relación a la edad.

### AGRADECIMIENTOS

El presente estudio se realizó con un Grant de la Fundación Sandoz para Estudios Gerontológicos (Basilea - Suiza).

El autor agradece al Dr. Roger Guerra-García por haber obtenido el donativo de la Fundación Sandoz y al Dr. Gustavo Gonzales por su apoyo en la corrección y análisis del manuscrito.

### REFERENCIAS

1. República del Perú VI Censo Nacional de Población, 1981.
2. Solís, J., Guerra-García, R. Prevalencia de diabetes mellitus en hospitalizados de las grandes alturas. Arch. Biología Andina. Vol 9, #1-4 pag. 21-30, 1979.
3. Ruiz, L. Epidemiología de la hipertensión arterial y de cardiopatía isquémica en las grandes alturas. Tesis doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima 1973.
4. Frisancho, R.: Growth and morphology at high altitude. En: "Man in the Andes" Paul Baker and Michael Little, Hutchinson Inc. 1976.
5. Coyotupa, J., Gonzales, G.F., Zorrilla R., y Col. Menarquía y menopausia en la altura. Ginecología y Obstetricia (Lima) 1992.
6. Mc Farland R. The problems of aging at altitude, Manuscrito presentado al Symposium sobre biología de población de altura. Pan American Sanitary Bureau Washington D.C. Nov. 1987.
7. Leaf, A. Every day is a gift when you are over 100. National Geographic Magazine, 143,93, 1973.
8. Davies, D. "The centenarians of the Andes" p. 113

London: Barrie and Jenkins. 1975.

9. Beall, C.: Aging and Growth at High Altitudes in the Himalayas. In J.R. Lukacs (ed) 1984. The people of south Asia. The Biological Anthropology of India, Pakistan and Nepal. Plenum Press, New York and Lond. pp 365-385.

10. Piedra A., Marticorena E. Muro M y col Lípidos en individuos normales de altura y de nivel del mar a propósito del proceso de envejecimiento en la altura. Arch. biol. Andina. UNMSM 11: Enero-Diciembre, 1981 pp 20-25.

11. Acosta, F. Características de la senectud en la altura. Abstracto publicado en el libro de resúmenes del Tercer Congreso Nacional de medicina de la Altura, Cerro de Paseo, Octubre 1985, pp 92.

12. Frisancho, D. Cirugía Geriátrica en la altura. Resumen publicado en el libro de resúmenes del Tercer Congreso nacional de Medicina de la Altura, Cerro de paseo, Octubre 1985, pp 97.

13. Firbas, J.: Nutrition and longevity in Peru. Age, vol. 9,25,pp. 25, 1986.

14. Pesantes, MA, Guerra-García, R., kruger H, arias Stella, J. IX Congreso Panamericano de Endocrinología, Quito-Ecuador, nov 27-dic 1, 1978, pag 77. Resumen 138.

15. Reynafarge, C. Physiological patterns: hematological aspects. In life at High Altitude Scientific Publication #140, 32 Washington: Pan American Health Organization, 1966.

16. Davis, C.E., Frantz, I.D, Herms, G et al. Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations. The Lipid Research Clinicas Program Prevalence Study. Circulation, 2:302-315, 1980.

17. Picón-Reátegui, E. Efecto de la exposición crónica a la altura sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Arch. Biol. And. vol 1, #5 pag.:255-285, 1966.

18. DeFronzo, R.A. Glucose intolerance in aging. Evidence for Tissue insensitivity to glucose. Diabetes 28:1095-1101, 1979.

19. Sutton J y Gannendia F. Variaciones Hormonales durante el esfuerzo físico en la altura. Arch. Biol. Andina 7 (2): Jul/Dic 83-91.

20. Sime, F. Ventilación Humana en hipoxia crónica. Etiopatogenia de la Enfermedad de Monge o desadaptación crónica a la altura. Tesis Doctoral UPCH. Lima-Perú 1973.

21. Jeffreys, P., Farnam, H., Hoffenberg, R. et al:Thyroid function tests in the elderly. Lancet, 1:924-927, 1972.

22. Hannan, S., Tsitouras, P. Reproductive hormones in aging men. Measurement of sex steroids, basal luteinizing hormone, and Leydig cell response to human chorionic gonadotropin, J. Clin. Endocrinol Metab. 51:35, 1980.



22. Moneloa, F., Pretell, E. Cortisol Secretion rate, ACTH and methopyrapone tests in high altitude native residents. *J. Clin Endocrinol Meth* 24:915-918, 1964.
23. Blichert-Toft, B., Blichert -Toft, M. Adrenal cortical function in the aged assessed by the rapid corticotropin test. *Acta Endocrinol (Copenh)* 64:410, 1970.
24. Blackman, M. Pituitary Hormones and Aging. *Endocrinology and Metab Clinics of NA*. Vol 16, No.4 pp 981-989, 1987.
25. Panyiolis, D, Tsitouras, M: Effects of age on testicular function. *Endocrinology and metabolism Clinics* Vol 16, #4, December 1987. pp 981-989, 1987.
26. Montjoy, C y Llerena, I: Growth hormone levels in people living in the chronic hypoxia of high altitude. 57 at Annual Meeting. *endocrine Soc.* Junio 18-20 1975. Abst 485.
27. Solis, J.; Guerra-García, R.; Acosta, F. Evaluación del eje hipofiso-tiroideo en hombres nativos hormonales de Altura y su comparación con nativos del nivel del mar. *IX Jornadas Peruanas de Endocrinología*. Huancayo - Perú, 1981.
28. Marticorena, E., Sereverino J. y Chavez A. Presión arterial sistemática en el nativo de altura. *arch. Inst. Biol. Andina* 2, 18, 1987.
29. Coyotupa, J. Llerena, L.; Guerra-García, R.: Respuesta a LH-RH en hombres normales de altura y de nivel del mar. *VII Jornadas Peruanas de Endocrinología*, Ica Perú, Oct. 29-Nov.2, 1977. pag 70. Resumen 42.
30. Molina G., Castillo N., Ugarte N. y Gannendia F. Respuesta hipofiso-gonadal a la infusión pulsátil de Gn-RH en la altura. *I Congreso Peruano de Endocrinología* Lima-Perú, Nov 21-25, 1985.
31. Kaneku, L., Crespo, I., Coyotupa, J., Guerra-García, R. Respuesta endocrina del testículo en adultos jóvenes de Cerro de pasco (4340 m) y Lima (150 m) a la inyección única de 5000 UI de HCG. *IX Jornadas Peruanas de Endocrinología*, Huancayo-Perú 1981.

## MENOR EFICACIA DE LA LACTANCIA MATERNA COMO METODO CONTRACEPTIVO EN LAS POBLACIONES DE ALTURA: ROL DE LA PROLACTINA

G.F. GONZALES

Instituto de Investigaciones de la Altura y Departamento de Ciencias Fisiológicas.  
Universidad Peruana Cayetano Heredia.  
Apartado 1843. Lima, Perú.

**RESUMEN.** El presente estudio se ha llevado a cabo para determinar la tasa de embarazos durante la lactancia materna a nivel del mar y en la altura; así como los niveles de prolactina sérica durante la lactancia materna, y cuanto se modifican éstos niveles de prolactina con la suplementación de la leche.

La duración de la lactancia materna es similar en Lima, Cusco y C. Pasco (11.4 meses), mientras que la paridad aumenta en función de la altitud en mujeres de la misma edad y que no usan métodos contraceptivos.

El porcentaje de mujeres que se embarazan durante la lactancia se incrementa conforme se incrementa la altitud de residencia, siendo la probabilidad de embarazarse 6 veces más alta en Cerro de Pasco (4,340 m.) que en Lima (150 m.).

La lactancia materna exclusiva es más frecuente en C. de Pasco (71%) que en Lima (55%), mientras que las frecuencias de lactadas diurnas y nocturnas es similar a nivel del mar y en la altura. El intervalo entre el primer y el segundo nacimiento es menor a medida que se incrementa la altitud de residencia.

### INTRODUCCION

Desde hace siglos, las mujeres han observado una protección natural contra los embarazos por medio de la lactancia materna. A esto se suma los beneficios inmunológicos, psicológicos, y nutritivos (WHO, 1992).

La amenorrea producida por la lactancia prolonga el intervalo entre los nacimientos (Rosner y Schulman, 1990), existiendo sin embargo, variación en la duración de esta infertilidad durante la lactancia entre diferentes poblaciones (Diaz y col, 1982; 1991; Shaaban y col, 1990; van Look, 1988). Las causas de estas diferencias aún no son completamente conocidas (Singh y Ferry, 1984).

**SUMARY.** The present study was carried out to determine the rate of pregnancies during breastfeeding at sea level and at high altitude, and serum prolactin levels during breastfeeding and after supplementation.

Length of breastfeeding was similar at Lima (150 m), Cusco (3,400 m) and Cerro de Pasco (4,340 m) (average: 11.4 months), whereas parity increased as it increase altitude of residence, when age and use of contraceptives were controlled.

Percentage of women becoming pregnant during breastfeeding was higher as a function of altitude of residence. Probability to become pregnant in Cerro de Pasco is six times higher than in Lima.

Exclusive breastfeeding was more frequent at Cerro de Pasco (71%) than at Lima (55%), whereas day and night frequencies of lactation was similar at sea level and at high altitude. The interval between the first and the second birth was lower as altitude of residence it increased.

En 1988 un grupo multidisciplinario reunido en Bellagio, Italia revisó la evidencia científica y establecieron un consenso acerca de las condiciones bajo las cuales se puede usar la lactancia como un método seguro y efectivo de planificación familiar. Se concluyó que la lactancia materna proporciona más de un 98 por ciento de protección contra el embarazo durante los primeros seis meses después del parto, si la madre usa la lactancia exclusivamente o casi exclusivamente para alimentar a su hijo y si no experimenta sangrado vaginal después de los 56 días post parto (Kennedy y col, 1989). Es por ello importante determinar la longitud de la amenorrea durante la lactancia en los diferentes grupos poblacio-



nales. Es necesario citar que la reanudación de la menstruación no implica necesariamente el regreso de la ovulación o de la fecundidad. Después del parto, algunas mujeres pueden experimentar varios sangrados menstruales sin ovulación, mientras que otras se embarazan antes del reinicio de la menstruación (Rivera y col, 1988).

Los mecanismos por los cuales la lactancia materna disminuye la fertilidad es aún poco entendida. Se presume que la prolactina juega un rol importante, ya que esta hormona aumenta durante el embarazo y permanece elevada durante la lactancia materna. Sin embargo de acuerdo a estudios recientes, otros factores como una disminución en los niveles de hormona luteinizante (LH) y una alteración en la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) son también importantes en la supresión de la función ovárica (Gray y col. 1990; Díaz y col. 1992).

La interrupción de la ovulación dura varios meses después del parto; en algunas poblaciones puede durar un año o más. Por ejemplo, en Java dura 19 meses, en Taiwan de 10 a 11 meses, y cuatro meses en la zona urbana de Colombia. Estas diferencias al parecer están determinadas por la duración de la lactancia materna, aunque es probable que otros factores influyan sobre las mismas (Gonzales, 1993). Aunque la amenorrea post-parto es un indicador importante de la infertilidad de la lactante, éste marcador puede tener algunos sesgos que pueden llevar a error. Por ejemplo, una mujer que da de lactar y está en amenorrea durante la encuesta puede estar embarazada sin saberlo, y con ello sobreestimando la duración de la amenorrea por la lactancia materna (Gonzales y col, 1993).

Aunque en numerosos países se ha estudiado la prevalencia de embarazos durante la lactancia materna, no existen datos de la prevalencia en poblaciones que radican en las alturas. En estudios preliminares realizados por nuestro grupo se encontró que la tasa de embarazo es mayor en la altura que a nivel del mar durante la lactancia materna (Gonzales, 1993; Roman y col, 1991). Los estudios de reproducción

humana en la altura son importantes en nuestro país tanto por el hecho que el 30% de la población reside en alturas por encima de los 2000 m, porque la prevalencia de lactancia materna es aún alta en nuestro país, de tal manera que entre los 10 y 11 meses de edad el 76 por ciento de los niños todavía se encuentra lactando (INEI, 1992), porque la prevalencia de uso de métodos anticonceptivos modernos es del 33% entre las mujeres unidas (INEI, 1992), muy por debajo de lo observado a nivel nacional y porque la tasa global de fecundidad (TGF) en la altura está entre las más altas del país (Gonzales, 1993; INEI, 1992), lo cual se asocia a una alta tasa de mortalidad materna (Chirinos y Guerra-García, 1990) e infantil (Edmonston y Andes, 1981).

La falla ovárica observada durante la lactancia materna parece deberse a la hiperprolactinemia observada durante el puerperio (Glasier, 1989). Los niveles de prolactina pueden aumentar normalmente durante la noche, y después de la succión. Por lo que la frecuencia de succión, particularmente en la noche es importante para inhibir la función ovárica (Díaz y col, 1989).

Estudios recientes demuestran que los niveles de prolactina en suero son menores en mujeres nativas de la altura que menstruan regularmente, y durante el embarazo en comparación con los observados en mujeres nacidas a nivel del mar (Quintana y col, 1991; Gonzales, 1992; Gonzales y Carrillo, 1993). No se sabe sin embargo si los niveles de prolactina sérica son diferentes en las mujeres que dan de lactar en la altura en comparación con aquellas de nivel del mar.

El motivo del presente estudio es determinar la tasa de embarazos durante la lactancia materna a nivel del mar y en la altura; así como los niveles de prolactina sérica durante la lactancia materna, y cuanto se modifican estos niveles de prolactina con la suplementación de la leche.

Este estudio es original y forma parte de la línea de trabajo de nuestro Instituto en el área de la reproducción humana en la altura iniciada en la década

del sesenta (Sobrevilla y col, 1965; Encuesta de Fecundidad, 1973; Guerra-García, 1984; Gonzales, 1993).

## MATERIAL Y METODOS

### Delineamiento General

Esta investigación es de corte transversal y se ha realizado en aquellas madres lactantes que acuden a los Centros de Salud para vacunar a sus hijos. El estudio se ha llevado a cabo en:

- Lima, a 150 m sobre el nivel del mar
- Huánuco, a 2200 m sobre el nivel del mar
- Cusco, a 3400 m sobre el nivel del mar
- Cerro de Pasco, a 4340 m sobre el nivel del mar.

El estudio se ha llevado a cabo a través de un cuestionario, y a través de una extracción de sangre de la vena del pliegue del codo para la evaluación de los niveles de prolactina sérica.

El estudio se ha dividido en dos partes, la primera orientada a determinar la prevalencia de embarazos durante la lactancia materna, y la segunda a determinar los niveles de prolactina en suero de madres lactantes de nivel del mar y de la altura.

### Prevalencia de Embarazos durante la lactancia materna

#### Población de estudio:

Se estudiaron un total de 236 mujeres entre 20 y 35 años de edad que se encontraban dando de lactar a sus hijos en forma exclusiva.

LUGAR	ALTURA	N
LIMA	(150 m):	92
CUSCO	(3400 m):	62
CERRO DE PASCO	(4340 m):	82

#### Criterios de Inclusión:

Los criterios para incluir a una mujer dentro del grupo de estudio fueron:

- 1.- No uso de métodos contraceptivos

- 2.- Paridad  $> 1$

- 3.- Lactancia materna exclusiva por más de 6 meses

#### Variables de estudio:

Se evaluarán:

- 1.- El tipo de lactancia después del último parto: Materna exclusiva, mixta, sólo artificial.
- 2.- La frecuencia de lactadas durante el día y la noche en función de la altitud de residencia.
- 3.- Porcentaje de mujeres que alguna vez se embarazó durante la lactancia materna exclusiva.
- 4.- Intervalo entre el penúltimo y último hijo

Estas variables se analizarán en función de la altitud de residencia.

#### Material

Se utilizó como instrumento un cuestionario estructurado con preguntas abiertas y cerradas.

El cuestionario ha sido dividido en 4 secciones:

Sección 1: Tiene el propósito de obtener información relacionada a las características socioculturales de la madre.

Sección 2: Da información acerca de las prácticas de lactancia y el tiempo en que se inicia la suplementación.

Sección 3 : Provee información acerca de la amenorrea durante la lactancia y el periodo de abstinencia sexual.

Sección 4: Provee información acerca de la fecundidad.

### Niveles de Prolactina durante la lactancia materna

#### Lugares de Estudio:

Se estudiaron un total de 156 mujeres entre 20 y 35 años que están dando lactancia materna, mixta o exclusiva dentro de los doce meses post-parto. El estudio se ha realizado en las siguientes zonas:



Lima (150 m): 51 lactantes (32 con lactancia materna exclusiva)

Huánuco (2200 m): 63 lactantes (36 con lactancia materna exclusiva).

Cerro de Pasco (4340 m): 42 lactantes (33 con lactancia materna exclusiva).

### Criterios de Inclusión:

Los criterios para la inclusión de una mujer en el estudio es:

- 1)  $\leq 12$  meses post-parto
- 2) Tener lactancia materna exclusiva, mixta o artificial.
- 3) Ser residente en cada una de las zonas de estudios por lo menos 10 años.

### Muestra de sangre

A cada una de las mujeres incluídas en el estudio se les ha tomado una muestra de sangre de la vena del pliegue del codo entre las 9.00 y 10.00 am en condiciones de ayuna y con reposo de por lo menos 30 minutos, con un tiempo mínimo post-succión de 2 horas y un máximo de 3 horas. La muestra obtenida es centrifugada a 3000 RPM por 10 minutos y el suero es congelado a - 20 C hasta la determinación hormonal.

### Medición Hormonal:

Las muestras de suero fueron analizadas para prolactina por radioinmunoensayo utilizando la hormona marcada con iodo-125 como marcador radioactivo. Los reactivos fueron donados por el Programa de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud.

### Ubicación de los grupos

Las muestras obtenidas serán distribuidas según:

#### a) Tiempo post-parto:

- 1.- 0- < 3 meses
- 2.- 3- < 6 meses
- 3.- 6- < 9 meses
- 4.- 9- < 12 meses

### b) Tipo de lactancia

- 1.- Materna exclusiva
- 2.- Materna mixta
- 3.- Artificial exclusiva

Estas variables han sido evaluadas en función de la altitud de residencia.

### Análisis estadístico:

Se han obtenido las frecuencias de todas las variables bajo estudio. Los análisis estadísticos se realizaron en función de las variables analizadas.

Se utilizaron las pruebas del chi cuadrado, Análisis de Covarianza Múltiple (MANCOVA), y análisis de regresión. En los casos donde se comparen las medias y desviaciones standard se utilizan la prueba t de Student o análisis de varianza.

La base de datos y el análisis estadístico de los datos se han realizado en una computadora personal AT-386 con un disco duro de 80 MB. La base de datos se realizó utilizando el programa DBase III, y el análisis estadístico utilizando un programa estadístico: SPSSPC-DE.

## RESULTADOS

### LACTANCIA Y ALTITUD

En encuestas realizadas en 94 madres de Lima (150 m), 62 madres de la ciudad de Cusco (3400 m), y 82 madres de la ciudad de Cerro de Pasco (4340 m), se pudo observar que entre las mujeres que han tenido un hijo dentro de los doce últimos meses y que no usan contraceptivos al momento de la encuesta, la duración de la lactancia materna resulta ser similar en las tres zonas estudiadas, mientras que la paridad aumenta a medida que aumenta la altitud de residencia (Tabla 1). Para una misma edad, como por ejemplo 26 años, una mujer nativa de la costa que no usa contraceptivos tiene 2.3 hijos, en tanto que en Cerro de Pasco (4340 m) tiene 4.4 hijos.

En la tabla 2 se puede observar que el porcentaje de mujeres que refieren que se

embarazaron durante la lactancia materna es mayor a medida que aumenta la altura de residencia ( $P < 0.05$ ). En Cusco (3400 m) las mujeres se embarazan durante la lactan

cia 4 veces más frecuentemente que en Lima (150 m), mientras que en Cerro de Pasco (4340 m) es 6 veces más frecuente.

Tabla 1.- Promedios de edad, duración de la lactancia materna y paridad en mujeres nacidas a diferentes altitudes del Perú, que tuvieron su último parto dentro de 12 meses, y que no son usuarias de contraceptivos.

Lugar	Altitud (m).	Edad (años)	Duración de la lactancia	Paridad
Lima	150	26.9	11.7	2.3
Cusco	3400	28.6	10.9	3.5*
C. Pasco	4340	28.0	11.7	4.4*

\* $p < 0.05$  con respecto a los valores en Lima (150 m). No se observó diferencias entre las edades estudiadas, ni en la duración de la lactancia.

Tabla 2.- Porcentaje de mujeres que se embarazaron durante la lactancia materna en Lima, Cusco y C. de Pasco.

Lugar	Altitud (m)	Total de Mujeres	% de embarazos
Lima	150	92	6.4
Cusco	3400	62	24.2*
C. Pasco	4340	82	37.8*

\* $P < 0.05$  con respecto a Lima (150 m).

En la tabla 3 se distribuyen porcentualmente a las madres de Lima, Cusco y Cerro de Pasco de acuerdo al tipo de lactancia que usan después del último parto. La lactancia materna es significativamente más frecuente en la altura de Cerro de Pasco que a nivel del mar ( $P < 0.05$ ), no

observándose diferencias entre Lima (150 m) y Cusco (3400 m).

La incidencia de uso de lactancia artificial (biberones) es baja en la muestra de las tres ciudades estudiadas, oscilando entre 2.2% y 6.5%.

Tabla 3.- Tipo de lactancia después del último parto en Lima, Cusco y Cerro de Pasco.

Lugar	Altitud m	Materna	Mixta	Artificial
Lima	150	55.3	43.5	2.2
Cusco	3400	66.1	29.0	6.5
C. Pasco	4340	70.7*	26.8	2.4

La frecuencia de lactadas maternas durante el día fue de  $4.9 \pm 2.5$  veces en Lima (Promedio  $\pm$  desviación standard),  $5.5 \pm 2.6$  en Cusco y  $4.8 \pm 1.8$  en C. Pasco, sin diferencias significativas; del mismo modo la frecuencia de lactadas nocturnas fue similar en Lima 3.2 veces,

Cusco 2.8 veces y C. Pasco 3.2 veces ( $P: NS$ ).

En la tabla 4 puede observarse que el intervalo entre el primer y el segundo nacimiento es menor a medida que se incrementa la altitud de residencia ( $P < 0.05$ ).



Tabla 4.- Intervalo entre el primer y el segundo nacimiento en mujeres de Lima (150 m), Cusco (3400 m) y Cerro de Pasco (4340 m).

Lugar	Altitud m	Casos	Espacio entre nacimientos años
Lima	150	51	3.8 ± 0.36
Cusco	3400	61	3.1 ± 0.29
C. Pasco	4340	112	2.7 ± 0.15*

Los datos son promedios ± error standard. \*p<0.05 con respecto al valor en Lima.

**EMBARAZO DURANTE LA LACTANCIA EXCLUSIVA: EFECTO DE LA ALTURA Y DE LA ETNICIDAD.**

La duración de la lactancia materna exclusiva se va incrementando conforme aumenta la altitud de residencia (Tabla 5).

En la figura 1 se observa el porcentaje de mujeres que se embarazan durante la lactancia materna exclusiva, siendo éste mayor a medida que se incrementa la altitud de residencia.

En la figura 2 se aprecia el porcentaje de mujeres quechuas (definidas

Tabla 5.- Duración de la lactancia materna exclusiva en Lima, Cusco y Cerro de Pasco

Lugar	Altitud (m)	Duración años
Lima	150	0.13
Cusco	3400	0.53
Cerro de Pasco	4340	0.97

P<0.05 entre los tres lugares (ANOVA).

por apellidos) y no quechuas que embarazan durante la lactancia materna exclusiva. Independiente de la etnicidad, el porcentaje de embarazos durante la lactancia materna exclusiva se incrementa en función de la altura. Esto mismo se observa cuando se definen a las quechuas por el aspecto facial (Figura 3).

Para un mismo rango de edad, el número de hijos que tiene una madre que da lactancia exclusiva es de 2.5 ± 0.7 (promedio ± DS) en Lima, 3.0± 1.4 en Cusco y 4.0 ± 1.2 en Cerro de Pasco (P=0.04 por ANOVA), siendo significativa la diferencia entre Cerro de Pasco y Lima

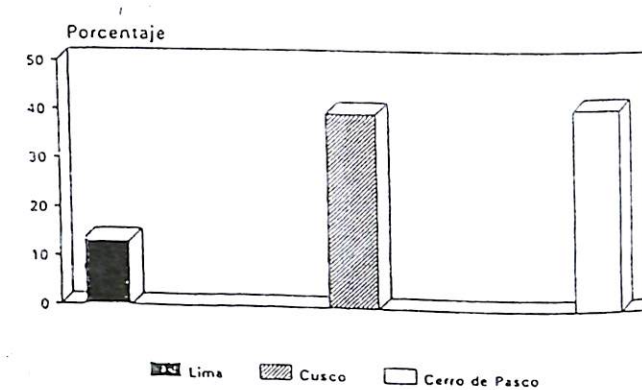


Fig.1.- Porcentaje de mujeres que se embarazan durante la lactancia materna.

( $P < 0.05$ , prueba de Duncan). No se encontró diferencias significativas en el número promedio de hijos entre madres quechuas y no quechuas.

### NIVELES DE PROLACTINA EN SUE-RO DE MADRES LACTANTES DE NIVEL DEL MAR Y DE LA ALTURA

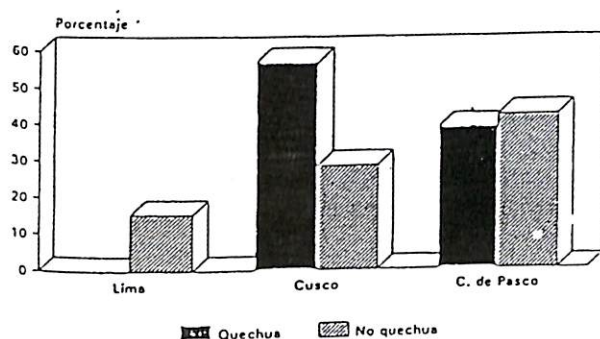


Fig. 2.- Porcentaje de mujeres quechuas y no quechuas que embarazan durante la lactancia materna exclusiva.

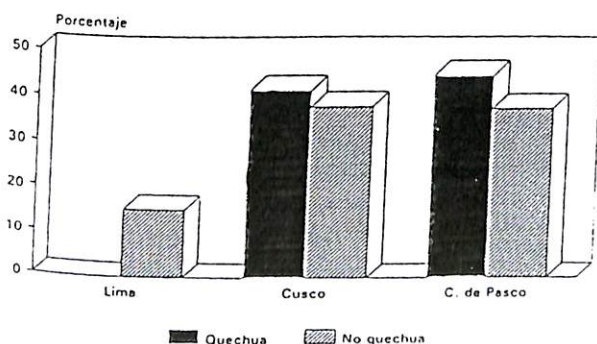


Fig. 3.- Porcentaje de mujeres quechuas y no quechuas que embarazan durante la lactancia materna exclusiva.

### 1.- Niveles de Prolactina Sérica en Madres con Lactancia Materna Exclusiva y Mixta

Como se observa en la figura 4 tanto en Lima (150 m), como en Huánuco (2200 m), y Cerro de Pasco (4340 m), los

niveles de prolactina sérica no se modifican por el tipo de lactancia ( $P: NS$ ), mientras que son menores por efecto de la altitud de residencia ( $P=0.01$ ).

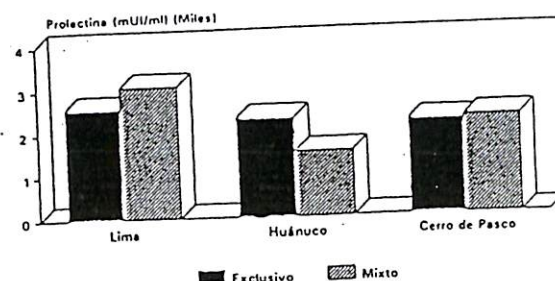


Fig. 4.- Niveles de prolactina en madres durante la lactancia en Lima, Huánuco y Cerro de Pasco.

Debido a la ausencia de diferencias en los niveles de prolactina entre madres que dan lactancia materna exclusiva y aquellas que dan lactancia mixta (materna + suplementos) se juntaron los datos de ambos grupos; es así que se verifica que los niveles de prolactina sérica disminuyen en función de la altitud de residencia ( $P=0.0-05$ , ANOVA).

### 2.- Niveles de Prolactina Sérica en Madres con Lactancia Materna: Efecto del tiempo de Lactancia.

En la figura 5 se observan los valores de prolactina sérica en madres durante la lactancia según tiempo de lactancia.

En las tres ciudades estudiadas, los niveles de prolactina se muestran similares durante los tres primeros trimestres de lactancia después del parto, mientras que en el cuarto trimestre se observa una disminución notable en los niveles de prolactina sérica.

Los niveles de prolactina sérica en Huánuco y Cerro de Pasco son significativamente menores que en Lima durante los dos primeros trimestres de lactancia materna post-parto. En el cuarto trimestre, los niveles de prolactina sérica son similares entre Lima y Huánuco y menores en Cerro



de Pasco.

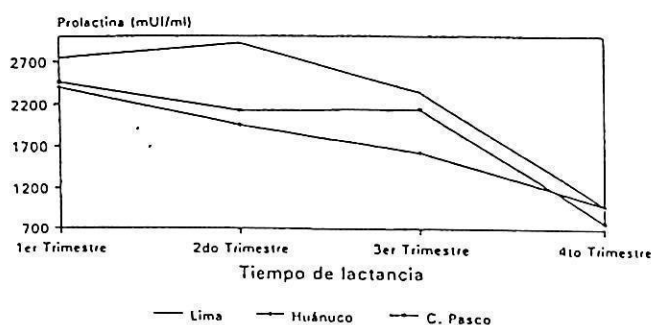


Fig. 5.- Prolactina en madres durante la lactancia en Lima, Huánuco y Cerro de Pasco.

### DISCUSION

Por el año 1200, durante el Imperio Incaico, la población peruana era de dos millones aproximadamente, y creció a una tasa de 0.03% anual hasta llegar a ser 5'200,000 habitantes en 1500. Esta tasa anual se mantuvo en 0.03% hasta 1800 y se eleva gradual y significativamente a partir de 1876 (0.4%), siendo de 1.37% en 1940, 2.87% en 1972, 2.63% en 1985 (Wicht, 1986; Ministerio de Salud, 1991) y 2.0% en 1992 (INEI, 1992). Esta alta tasa de crecimiento se basa particularmente en una elevada Tasa Global de Fecundidad (TGF), que a su vez es característicamente elevada en la sierra (Vallenas 1984). En 1992, la TGF en la sierra es de 4.9 hijos por mujer, por encima de los 2.1 hijos por mujer observados en Lima Metropolitana (INEI, 1992).

Aunque la Tasa Global de Fecundidad obedece a estructuras sociales y culturales, ésto no explica completamente las altas cifras encontradas en las poblaciones de altura, donde el factor biológico influenciado por el factor ambiental (hipoxia, baja presión barométrica, frío) puede jugar un rol importante. Así, una alta TGF puede deberse a las siguientes causas:

- 1.- Inicio temprano de la maternidad (embarazo en adolescentes).
- 2.- Espacio intergenésico corto (intervalo

entre un parto y el siguiente embarazo).

3.- Término tardío de la maternidad (embarazo en añosas).

4.- Larga vida reproductiva (menarquia temprana y menopausia tardía).

El inicio temprano de la maternidad está reflejado por el inicio de la pubertad. Las mujeres que inicien más tempranamente su pubertad estará en mayor riesgo de presentar un embarazo durante la adolescencia.

El inicio de la maduración sexual se hace más tardío a medida que se incrementa la altitud de residencia (Coyotupa, 1986; Coyotupa y col, 1987; Freyre, 1983; Greksa, 1990; Góñez, Villena y Gonzales, 1993). La vida reproductiva de una mujer comienza cuando el tracto reproductivo adquiere la capacidad de madurar un oocito, y liberarlo hacia la trompa, y tener un útero con capacidad adecuada para la implantación. En términos generales se acepta que la capacidad reproductiva se adquiere con la aparición de la primera menstruación (menarquia), resultando este dato en un parámetro importante para definir la longitud de la vida reproductiva, es decir el período en que una mujer tiene posibilidad para engendrar un nuevo ser.

En el Perú la edad en que ocurre el primer embarazo difiere entre poblaciones, probablemente debido a factores socioculturales; así, la maternidad temprana es elevada en la selva, siendo de 21.3% en Loreto, 21.9% en Ucayali, 20.6% en San Martín y 19.1% en Huánuco, mientras que en Lima la maternidad en adolescentes corresponde al 7% de los embarazos, en Tacna al 10.4% y en Tumbes al 11.1%, mientras que en la altura es el 13.3% en Pasco, 12% en Junín y Cusco, y 9.4% en Puno (Mercado, 1986). Los datos de la Encuesta de Fecundidad (Del Valle y Sobrevilla, 1973; Encuesta de Fecundidad, 1973) realizada en Cerro de Pasco (4340 m) por el Instituto de Investigaciones de la Altura revelan que sólo el 7% de los embarazos ocurren en adolescentes.

En los hospitales públicos la incidencia de embarazos en adolescentes es de 14.4% en Lima, 16% en Cerro de Pasco



(Gonzales, 1993) y 23% en la selva (Wilhelm y col, 1991).

Estos datos sugieren que la mayor Tasa Global de Fecundidad en la altura no puede explicarse por una mayor tasa de embarazos en adolescentes. Esto puede deberse al hecho de que la menarquia ocurre más tardíamente en la altura que a nivel del mar, y los patrones de conducta sexual se asocian mucho a la llegada de la pubertad, por lo que las posibilidades de mantener actividad sexual durante la adolescencia es menor en la altura que a nivel del mar.

La diferencia entre la edad de menopausia y la edad de menarquia determina la longitud de la vida reproductiva, es decir el número de años en que una mujer tiene posibilidad de tener un embarazo, que a su vez está asociado a la posibilidad de que un ovocito en metafase II ovule. En la altura se ha demostrado que la menopausia es más temprana que a nivel del mar, que ratifica lo encontrado previamente por Coyotupa y col (1987) en Cerro de Pasco; con esto se obtiene que la longitud de vida reproductiva está notablemente disminuida en Cerro de Pasco en 5 años con respecto a Lima.

Existe una relación lineal inversa entre altitud y edad de menopausia; así, a medida que aumenta la altitud disminuye la edad en que se presenta la menopausia, mientras que la Tasa Global de Fecundidad aumenta con la altura; así, en Lima es de 4.2 hijos por mujer, en Arequipa (2200 m) es de 5.4, en Junín (3200 m) es de 6.6, en Cusco (3310 m) es de 6.8 hijos por mujer, y en Cerro de Pasco (4340 m) es de 8.5 hijos por mujer (Witch, 1986; Vallenar, 1984). Nuestros datos corroboran los datos obtenidos en el censo de 1981. A la edad de 27 años en Lima la paridad es de 2.3 y al término de su vida reproductiva es de 3.4 partos, mientras que en Cerro de Pasco a los 28 años la paridad es de 4.4 y al término de la vida reproductiva es de 8.6 partos (Gonzales y col, 1993).

De acuerdo a los datos de paridad y de longitud de vida reproductiva se obtiene que en Cerro de Pasco a 4340 m las mujeres tienen un hijo cada 3.6 años, mientras que en Lima es de 1 hijo cada 11 años

(Gonzales y col, 1993).

Para verificar estos resultados se realizó un estudio en madres entre 19 y 29 años y que no usan contraceptivos hormonales. En Cusco (3400 m) una mujer que tiene su primer hijo a los 24.2 años tiene a los 28.6 años una paridad de 3.5 hijos lo que equivale un embarazo cada 15 meses, y en Cerro de Pasco donde la edad al primer hijo fue de 21.2 años y a los 28 años la paridad fue de 4.4 se aprecia que hay un embarazo cada 18 meses, mientras que en Lima fue de 1 embarazo cada 21 meses. Esto indicaría que la alta TGF en la altura estaría explicada por un período intergenésico corto. Lo importante de estas diferencias es que no puede ser explicada por uso de contraceptivos pues ambos grupos el de nivel del mar y el de la altura fueron seleccionadas de aquellas madres que nunca usaron métodos contraceptivos no naturales.

Un hecho interesante de estos resultados es que contrario a lo esperado se observa una alta paridad a pesar de una corta longitud de vida reproductiva, lo que descartando los factores socio-culturales, sugeriría que en la altura hay una mayor eficiencia reproductiva que a nivel del mar.

Nuestros hallazgos de una longitud de vida reproductiva corta en la altura y sobre todo en poblaciones por encima de los 4000 m de altura tiene particular importancia desde el punto de vista demográfico.

La valoración de la Tasa Global de Fecundidad (TGF) está basada en el número de hijos que una mujer tendría durante su vida reproductiva, definida ésta entre 15 y 49 años (Campbell, 1986). Por lo tanto la TGF es el número de hijos que tendría una mujer a lo largo de 34 años de vida reproductiva. La vida reproductiva en Cerro de Pasco (4340 m) es de 30.6 años y con una paridad promedio de 8.6 hijos por mujer (Gonzales, 1993) valor mayor que lo referido en las encuestas de población (INEI, 1992), por lo que los datos que se presentan en los análisis demográficos de las Encuestas de Fecundidad estarían subestimando la verdadera TGF en la altura. Esto es relevante sobre todo cuando se pretenden desarrollar o establecer programas o políticas de



planificación familiar en las poblaciones de altura. En conclusión la TGF verdadera sería mayor que la mencionada.

Esta misma observación puede aplicarse para los otros indicadores de fecundidad que emplean un período de vida reproductiva de 15 a 49 años.

El análisis de los datos del intervalo entre el primer y segundo hijo en mujeres de Lima (150 m), Cusco (3400 m) y Cerro de Pasco (4340 m) demuestra que el espacio intergenésico disminuye conforme aumenta la altitud de residencia. La mediana del intervalo entre nacimientos a nivel nacional es de 30.6 meses, en Lima de 39.9 meses y en la sierra de 29.2 meses (ENDES, 1992).

La importancia de este hallazgo no es sólo académico, ni contributorio de una población de altura biológicamente diferente a una de nivel del mar. Estos hallazgos tienen una importante implicancia en Salud Pública particularmente como directamente vinculados a la morbi-mortalidad infantil (Chirinos y Guerra-García, 1990; Edmonston y Andes, 1981).

Estudios basados en muy diversos tipos de datos, tomados de poblaciones cultural y socialmente diversas, muestran sistemáticamente una relación negativa entre los intervalos intergenésicos cortos y las posibilidades de sobrevivencia del niño (Singh y Ferry, 1984; National Research Council, 1990). Los resultados del estudio de Hoberaft (1987) demuestran que el riesgo promedio de muerte de los niños nacidos a menos de dos años del hermano anterior, en relación con el de los que nacen después de intervalos más largos, es 1.8 veces mayor aproximadamente en el primer año y de 1.3 en los niños de 1 a 2 años.

La lactancia y la abstinencia después del parto son los factores tradicionales más importantes que ayudan a prolongar los intervalos entre nacimientos. La lactancia materna exclusiva retarda la reanudación de la ovulación (McNeilly, 1977; Huffman y col, 1987) y esto alarga dichos intervalos intergenésicos. Igualmente, la abstinencia sexual postparto, que puede durar más de

un año en ciertas poblaciones (Singh y Ferry, 1984), influye poderosamente en la duración del intervalo entre nacimientos en algunos países. Esto sin embargo no es el caso para las diferentes poblaciones del Perú. De acuerdo a los datos del análisis de la Encuesta de Fecundidad (INEI, 1992), el período de abstinencia post-parto fue similar en Lima (2.3 meses) y en las poblaciones de la sierra (2.4 meses) cuando se controla la variable nivel educacional. En términos generales a mayor nivel educacional disminuye el período de abstinencia sexual tanto a nivel del mar como en la altura, pero comparativamente no existe diferencias entre nivel del mar y altura (Gonzales y col, 1993).

En el presente estudio hemos tratado de determinar si la lactancia materna, uno de los factores que contribuye a alargar el período intergenésico protege de la misma manera en la altura que a nivel del mar. Para esto hemos estudiado poblaciones de nivel del mar y de la altura que no usan contracepción y se ha establecido el porcentaje de mujeres que han salido gestando durante la lactancia materna. Este estudio llevado a cabo en Lima (150 m), Cusco (3400 m), y Cerro de Pasco (4340 m) demuestra primeramente que la duración de la lactancia materna es similar en todas estas poblaciones estudiadas siendo en promedio de 11.5 meses. Un primer alcance de este resultado es que la protección contra un nuevo embarazo debería ser similar a nivel del mar y en la altura, sin embargo los resultados demuestran algo diferente, que un mayor porcentaje de madres tienen un nuevo embarazo durante la lactancia en la altura.

Los resultados del presente estudio revelan que la tasa de embarazos durante la lactancia es más alta en la altura que a nivel del mar, a pesar de que la frecuencia de lactadas y la duración de la lactancia materna exclusiva es mayor en la altura. Esta observación refuerza el hallazgo de que la infecundidad durante la lactancia difiere entre poblaciones (Díaz y col, 1988; Rivera y col, 1988; Howie y McNeilly, 1982).

El presente estudio comprueba que la altura es un factor ambiental que influyen-



cia en la infecundidad durante la lactancia disminuyendo la eficacia que tiene este método natural para regular la fertilidad. Este hallazgo había sido reportado previamente por nosotros (Gonzales, 1993). A diferencia del estudio anterior que incluía a mujeres con lactancia materna exclusiva y mixta, el presente se realizó sólo en aquellas con antecedentes de embarazo durante la lactancia materna exclusiva.

Si bien es cierto que la lactancia materna es un efectivo método contraceptivo natural, ésta debe ser exclusiva y ser usada tanto en el día como en la noche (Díaz y col, 1989). Según nuestros datos la lactancia materna exclusiva es más común en la altura que en Lima (150 m).

Por otro lado la frecuencia de lactadas durante el día (8 am-8 pm) como durante la noche (8 pm-8 am) es similar en Lima como en la altura.

Considerando que en la altura como a nivel del mar se establecen grupos poblacionales con diferente componente étnico (Cotlear y col, 1987), se trató de determinar si el factor étnico sería el responsable de la diferencia en la prevalencia de embarazo durante la lactancia en la altura. Nuestros resultados demuestran que cuando se comparan las prevalencias de embarazo durante la lactancia materna exclusiva en mujeres con característica quechua y aquellas con característica hispana, no existen diferencias por efecto del factor étnico, por lo que se deduce que las diferencias en la prevalencia de embarazos durante la lactancia materna es un efecto dependiente de la altura de residencia.

La lactancia materna es un excelente método natural que permite prolongar el período intergenésico, al prolongar el período anovulatorio del post-parto (Gray y col, 1990; Kennedy y Visness, 1992). En base a los datos de la Encuesta Nacional de Población (ENDES, 1986, INEI, 1992), así como encuestas propias realizadas en madres de la ciudad de Lima (150 m), de la ciudad de Cusco (3400 m), de la ciudad de Cerro de Pasco (4340) y de la ciudad de Iquitos en la selva del Perú (Gonzales y col, 1993), que han tenido un hijo dentro de los

últimos doce meses y que no usan contraceptivos al momento de la encuesta, se demuestra que la paridad se incrementa conforme aumenta la altitud de residencia. A los 26 años una mujer nativa de la costa tiene 2.3 hijos y en la selva es de 3.1 hijos, en tanto que en Cerro de Pasco a 4340 m fue de 4.4 hijos (Gonzales y col, 1993).

Considerando que en la selva la maternidad empieza tempranamente en relación a la altura (INEI, 1992), se estaría demostrando que el mayor número de hijos en la altura sería debido a un menor intervalo intergenésico probablemente como consecuencia de que la lactancia no esté protegiendo a la mujer de altura como lo hace a nivel del mar, y/o que la eficiencia reproductiva esté incrementada en la altura. Esto se basa en el hecho de que la duración de la lactancia fue similar en las cuatro zonas estudiadas. Este mismo resultado se obtiene cuando se evalúa la Encuesta Nacional de Población (ENDES 1986, INEI, 1992).

Se ha determinado que para que la eficacia de la lactancia materna como contraceptivo sea mayor, ésta debe ser exclusiva o casi exclusiva (Kennedy y Visness, 1992). Nuestros datos revelan que el 55.3% de las madres de Lima usan lactancia materna exclusiva, mientras que en Cusco fue el 66.1% y en Cerro de Pasco el 70.7%. Esto indicaría que la mujer de altura estaría más protegida contra un nuevo embarazo debido a que tienen una duración promedio de lactancia materna de 11.5 meses, siendo el mayor porcentaje de ellas usuarias de lactancia materna exclusiva; sin embargo a pesar de estas condiciones el número de mujeres que se embarazan durante la lactancia es mayor en la altura.

Se considera que la prolactina es la hormona que en la lactancia inhibe la ovulación, y su secreción se incrementa con la succión del pezón, y es mucho mayor durante la noche. Los resultados de nuestro estudio demuestran que la frecuencia de lactadas en el día y en la noche son similares tanto para Lima como para Cusco y Cerro de Pasco.

En resumen, basados en los datos



obtenidos de nuestros estudios se demuestra que la eficiencia reproductiva está notablemente incrementada en la altura a pesar de ciertas condiciones adversas tales como el inicio más tardío de la menarquia y la aparición más temprana de la menopausia, y que la maternidad temprana es similar en magnitud que la observada a nivel del mar (Gonzales y col, 1993). La alta Tasa Global de Fecundidad en la altura estaría explicada por un espacio intergenésico muy corto como resultado de que la lactancia materna exclusiva que siendo más frecuente en la altura no protege a la mujer contra un nuevo embarazo en la misma forma como lo haría a nivel del mar.

Tratando de explicar la menor eficacia de la lactancia materna en la altura como método contraceptivo demostramos que esta podría deberse a los menores niveles de prolactina sérica observados en la altura (Gonzales, 1992; Gonzales y Carrillo, 1993).

La hiperprolactinemia es una condición observada en el puerperio y es responsable de la inhibición ovárica durante la lactancia (Díaz y col, 1989; Howie y col, 1982; Glazier y col, 1984; Gray y col, 1992; Stern y col, 1986). La alta prevalencia de gestación durante la lactancia a pesar de una mayor prevalencia de lactancia materna exclusiva en las ciudades de altura podría estar influenciada por los valores bajos de prolactina observados en las mujeres de estas regiones (Gonzales, 1992).

Los resultados del presente estudio demuestran que los niveles de prolactina sérica durante el puerperio son menores en la altura que a nivel del mar, lo que explicaría el porque las mujeres de altura pueden embarazar durante la lactancia materna.

Este menor nivel de prolactina no es debido al tipo de lactancia pues se observa tanto durante la lactancia materna exclusiva como en la lactancia materna mixta (con suplementos alimenticios). A diferencia de lo observado por Díaz y col (1989), nosotros en un mayor número de casos no encontramos diferencias significativas en los niveles de prolactina sérica dentro de los primeros 6 meses post-parto; en cambio si

observamos una caída significativa de los niveles de prolactina entre los 9 y 12 meses post-parto. Esto probablemente sea debido a diferencias en las características de la lactancia, puesto que en otros países la suplementación de la leche ocurre al cabo del tercer mes del parto (Díaz y col, 1989; Kennedy y Visness, 1992), en tanto que en nuestro país la frecuencia de uso de lactancia materna es mayor aún a los 6 y 9 meses post-parto.

No se ha podido apreciar diferencias entre los niveles de prolactina de las madres con lactancia materna exclusiva y lactancia materna mixta, probablemente porque el patrón de lactancia materna sea bastante adecuada lo que mantiene niveles elevados de prolactina.

Es interesante notar que a nivel del mar, las mujeres después del parto reinician su menstruación con niveles elevados de prolactina, sugiriendo que la hiperprolactinemia no es lo suficientemente adecuada para suprimir la ovulación y por ende la menstruación. Se ha sugerido que una menor producción de GnRH, una menor respuesta de las gonadotropinas a la GnRH, la presencia de hiperprolactinemia, y diferencias sutiles en las prácticas de la lactancia materna que podrían en conjunto influir en la disminución de la fertilidad durante la lactancia (Glazier, 1989). En las mujeres de altura se observa claramente que el reinicio de las menstruaciones se asocia con niveles bajos de prolactina sérica. Esto pues está indicando que en nuestro medio la prolactina es más elevada a nivel del mar que en la altura, tal como hemos demostrado previamente en mujeres bajo otras condiciones (Gonzales y Carrillo, 1993).

Considerando que la alta tasa global de fecundidad está determinada por el espacio intergenésico y que la lactancia materna no sería tan eficiente como método contraceptivo natural en la altura se plantea la necesidad de establecer políticas de planificación familiar basados en métodos más eficientes.

Se requieren de más estudios para determinar en que momento del post-parto las mujeres de altura que emplean lactancia



materna exclusiva reinician los ciclos ovulatorios y por lo tanto están expuestos a un nuevo embarazo.

### AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a la Dra Carmen Góñez, Dr Carlos Carrillo, Dra Eliana Ojeda, Sr Milward Ubilluz, Sr Marco Aliaga, y Sr Iván Ortíz por su contribución al desarrollo del presente estudio.

Este estudio fue financiado en parte por el Grant de Desarrollo Institucional del Programa de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud.

### REFERENCIAS

- 1.- Campbell AA (1986) Manual para el análisis de la fecundidad. OPS. Pub. Cient. 494. Washington, USA. 106 pp.
- 2.- Chirinos J., Guerra-García, R (1990) Mortalidad Materna: Enfermedad Hipertensiva del embarazo a nivel del mar y en la altura. VI Jornadas Científicas UPCH, Lima. Abst 68
- 3.- Cotlear D., Martínez H., León J., Portugal J (1987) Perú: La población migrante. Ed. AMIDEP. Lima. 283 pp.
- 4.- Coyotupa J (1986) Maduración sexual en la altura y a nivel del mar. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú.
- 5.- Coyotupa J., Gonzalez S., Zorrilla R., Ramírez T., Gonzales GF., Guerra-García R (1987) Edad de la menarquía y de la menopausia en la altura de Cerro de Pasco. IV Congreso Nacional de Medicina de Altura. Huánuco-Perú. Abst. 2
- 6.- Del Valle D., Sobrevilla LA (1973) Cambios de la Fecundidad en Cerro de Pasco. Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia. 161 pp.
- 7.- Diaz S., Peralta O., Juez G y col (1982) Fertility regulation in nursing women: I. The probability of conception in full nursing women living in an urban setting. *J. Biosoc. Sci.* 14: 329-341
- 8.- Diaz S., Serón-Ferre M., Peralta O, y col (1989) Circadian variation of basal plasma prolactin, prolactin response to suckling and length of amenorrhea in nursing women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 68: 946-955.
- 9.- Diaz S y col (1991) Contraceptive efficacy of lactational amenorrhea in urban Chilean women. *Contraception* 43:335-352.
- 10.- Diaz S., Serón-Ferre, M., Croxatto H y col. (1992) Neuroendocrine mechanisms of lactational infertility. In: *Proceedings of the 9th International Congress of Endocrinology, Nice.*
- 11.- Edmonston B., Andes N (1981) Variaciones de la Mortalidad Infantil en diferentes comunidades del Perú: Un estudio epidemiológico social. Amidep (ed). 31 pp.
- 12.- Encuesta de Fecundidad en la Ciudad de Cerro de Pasco (1973). Centro de Investigaciones Sociales por Muestreo. Lima, Perú. 139 pp.
- 13.- Encuesta Nacional de Población (1986) ENDES. Instituto Nacional de Estadística del Perú.
- 14.- Freyre E (1983) Crecimiento corporal y secuencia de la maduración sexual del adolescente: Tablas de Normalidad. *Diagnóstico (Perú)* 12: 28-36
- 15.- Glasier A (1989) The physiology of lactation. *Int. J. Gynecol. Obstet. suppl.* 1:11-12.
- 16.- Glasier A., McNeilly AS., Howie PW (1984) The prolactin response to suckling. *Clin Endocrinol.* 21:109-116
- 17.- Gonzales GF (1993) Determinantes biomédicos de la fertilidad en la altura. En: *Reproducción Humana en la Altura*. Gonzales GF eds. IIA, Lima. pp.73-87
- 18.- Gonzales GF, y Carrillo C (1993) Low prolactin levels in women at high altitude. *Int. J. Obstet. Gynecol.* (En prensa).
- 19.- Gonzales GF (1992) Fisiología y Patología de la Reproducción en la altura. *Acta Andina* 1:3
- 20.- Gonzales GF., Carrillo CE., Villena A., Alarcón I (1993) Factores biomédicos que determinan la fertilidad en la altura. *Acta Andina* 2: 141-160.
- 21.- Góñez C., Villena A., Gonzales GF (1992) Serum adrenal androgens in Peruvian children at sea level and at high altitude. *Journal of Endocrinology* (enviado para publicación).
- 22.- Greksa LP (1990) Age of menarche in Bolivian girls of European and Aymara ancestry. *Annals of Human Biology* 17:49-53
- 23.- Gray RH., Campbell OM., Apelo R y col. (1990) Risk of ovulation during lactation. *Lancet* 335:25-29
- 24.- Guerra-García R (Ed) (1984) Problemas Poblacionales Peruanos. Ed. Amidep, Lima. 402 pp.
- 25.- Hoberaft J (1987) Does Family Planning Save Children's Lives? Paper prepared for the International Conference on Better Health for Women and Children through Family Planning, Nairobi, October 5-9
- 26.- Howie P., McNeilly A., Houston M., Cook A., Boyle H (1982) Fertility after childbirth: Postpartum ovulation and menstruation in bottle and breastfeeding mothers. *Clinical Endocrinology* 17: 323-332



- 27.- Howie PW., McNeilly AS (1982) Effect of breast-feeding patterns on human birth intervals. *J. Reprod. Fertil* 65:545.
- 28.- Huffman S., Chowdhury A., Allen H and Nahar L (1987) Suckling pattern and postpartum amenorrhea in Bangladesh. *Journal of Biosocial Science* 19: 171-179.
- 29.- INEI (1992) República del Perú. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 1991/1992. INEI, PRISMA, y Macro International Inc. eds. 254 pp.
- 30.- Kennedy KI., Visness CM (1992) Contraceptive efficacy of lactational amenorrhea. *Lancet* 339:227
- 31.- Kennedy K., Rivera R., Mc Neilly A (1989) Consensus statement in the use of breastfeeding as a Family Planning method. *Contraception* 39:477-496.
- 32.- McNeilly AS (1977) Physiology of lactation. *Journal of Biosocial Science*. Suppl. 4:5-21
- 33.- McNeilly AS., Howie PW., Houston MJ., Cook A (1982) Fertility after childbirth: adequacy of postpartum luteal phases. *Clinical Endocrinology* 17:609-616
- 34.- Mercado H (1986) La familia y el niño en el Perú. En: *Problemas Poblacionales Peruanos II*. Ed. AMIDEP. Lima-Perú. pp.273-352.
- 35.- Ministerio de Salud. Programa Nacional de Planificación Familiar. Lima, 1991.
- 36.- National Research Council (1990) Anticoncepción y Reproducción: Consecuencias para la salud de mujeres y niños en el mundo en desarrollo. Ed. Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 114 pp.
- 37.- Pérez A., Vela P., Masniek GS., Potter RG (1972) First ovulation after childbirth: the effect of breast feeding. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 114:1041-1047.
- 38.- Quintana L., Coyotupa J., Ramirez T., Carrillo C., Gonzales GF (1991) Prolactinemia en mujeres de la altura y de nivel del mar. *Ginecología y Obstetricia* (Lima-Perú). 88-94
- 39.- Rivera R., Barrera M., Kennedy K., Bhiwandiwalla P., Ortiz E (1988) Breast-feeding and ovulation in Mexico. *fertility and Sterility* 49:5.
- 40.- Roman V., Gonzales GF., Carrillo C., Ojeda E., Tapia R y Zapana M (1991) La eficacia de la lactancia materna como método contraceptivo natural en la población de altura. XII Reunión de la Asociación Latinoamericana de Investigaciones en Reproducción Humana. Caracas, Venezuela. Abst. 97.
- 41.- Rosner AE., Schulman SK (1990) Birth interval among breast-feeding women not using contraceptives. *Pediatrics* 86:747
- 42.- Singh S., Ferry B (1984) Biological and traditional Factors that Influence Fertility: Results from WFS Surveys. *World fertility Survey Comparative Studies No 40*. Voorburg, Netherlands:International Statistical Institute.
- 43.- Shuaban M., Kennedy K., Sayed G., Ghaneimah S., y Abdel-aleem A (1990) The recovery of fertility during breastfeeding in Assiut. Egypt. *J. Biosoc. Sci.* 22: 19-32
- 44.- Sobrevilla LA., Donayre J., Moncloa F., Guerra-García, R (1965) Población y Altitud. Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima.
- 45.- Stern JM., Konner M., Herman T., Reichlin S (1986) Nursing behavior, prolactin and postpartum amenorrhea during prolonged lactation in american and Kung mothers. *Clin. Endocrinol.* 247-258
- 46.- Vallenar S (1984) Demografía del Centro según los datos censales de 1981. *El Centro Peruano: Realidad Poblacional*. Ed. AMIDEP, Lima-Perú. pp.39-63
- 47.- Van Look, PFA (1988) Methods for the Natural Regulation of Fertility. In: *Research in Human Reproduction. Biennial Report 1986-1987*. World Health Organization. Chapter 14. pp. 243-264
- 48.- Wicht JJ (1986) Realidad demográfica y crisis de la Sociedad Peruana. En. *Problemas Poblacionales Peruanos*. Ed. AMIDEP, Lima-Perú. pp. 7-115
- 49.- Wilhelm J., López, G., Gil K., Donayre M., Arévalo J., Ramirez C., Carrillo C., Gonzales GF. (1991). La edad materna como factor de riesgo en el embarazo en la selva del Perú. *Diagnóstico* 28:80-84
- 50.- WHO (1992) Breastfeeding and child-spacing. *Facts about Infant Feeding*. 2:1-4.

## ESTUDIO SOBRE LA MENOPAUSIA EN EL PERU

G.F. Gonzales y C. E. Carrillo

Instituto de Investigaciones de la Altura, y Departamento de  
Ciencias Fisiológicas  
Universidad Peruana Cayetano Heredia. Apartado 1843. Lima, Perú.

**RESUMEN.** El presente estudio ha sido desarrollado para determinar ciertas características de la menopausia en el Perú, con particular énfasis en las poblaciones nativas y residentes de las grandes alturas.

La edad de la menopausia en la altura es más temprana que a nivel del mar, siendo menor la misma a medida que se incrementa la altitud de residencia.

La sintomatología durante la menopausia es similar a nivel del mar y en la altura. Tanto a nivel del mar como en la altura se observa una disminución en los niveles basales de serotonina en sangre total, con la menopausia.

La administración de implantes dérmicos de 17- $\beta$ -estradiol a mujeres menopáusicas de nivel del mar y de la altura resulta en un retardo en la elevación máxima del estradiol sérico en las mujeres de la altura y una recuperación de los niveles basales más tardíos que a nivel del mar.

Estos resultados demuestran que las poblaciones de altura constituyen un grupo particular en relación a las características de la menopausia y su respuesta frente al estrógeno. Se hacen necesarios nuevos estudios que permitan determinar otros fenómenos asociados a la menopausia como son las enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis.

**SUMMARY.** The present study has been developed to determine certain characteristics of menopause in Perú, with particular emphasis in native populations of high altitude.

Age at menopause was earlier at high altitude than at sea level. Age at menopause is inversely related to altitude of residence.

Symptomatology during menopause is similar at sea level and at high altitude. At sea level as at high altitude, there was a reduction of blood serotonin levels by effect of menopause.

Administration of dermal implants of 17-B-estradiol resulted in a delay in the peak of serum estradiol at high altitude and a late recovery of basal values than that observed at sea level.

These results demonstrated that populations at high altitude are particular in relation to certain characteristics of menopause and her response to estrogen. Further studies are needed to determine other phenomena associated to menopause as cardiovascular diseases and osteoporosis.

## INTRODUCCION

Desde el nacimiento ocurre el crecimiento de múltiples folículos los cuales llegan a la atresia debido a la falta de niveles adecuados de la hormona folículo estimulante (FSH) (Peters, Byskov y Grinstead, 1980). Con la pubertad, mensualmente, de los múltiples folículos que crecen, uno de ellos llega a madurar completamente, mientras que el resto de folículos que empezaron a crecer se atresian (Gosden, 1987). Esta atresia folicular ocurre en la niñez, durante el embarazo, y el uso de contraceptivos, y de la velocidad con que ocurra la atresia folicular se va a determinar el inicio de la menopausia (Richardson, Senikas y Nelson, 1987).

La menopausia es la etapa de la vida en que cesa la función ovárica y se acompaña de un cortejo sintomático que pueden agruparse en vasomotores, emocionales, sexuales,

músculo-esqueléticos (Ballinger y col, 1987; Bohler y Greenblatt, 1974; Jensen y col, 1990; Meldrum y col, 1981; Utian, 1972). En la post-menopausia se incrementa como consecuencia del cese de la función ovárica, la osteoporosis (Nilas y Christiansen, 1989; Rozenberg y col, 1990; Zylstra y col, 1989) y el riesgo de morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular (Gordon y col, 1978; Matthews y col, 1989; Vermeulen, 1990).

El estudio de la menopausia es de importancia debido a que la población senil femenina es mayor que la masculina debido a la mayor tasa de mortalidad de los varones y segundo a que la esperanza de vida en la mayoría de países incluido el nuestro se ha incrementado considerablemente por lo que un número mayor de mujeres se encontrarán en la etapa post-menopáusica (Gonzales y col, 1993), con el cortejo sintomático y el incre-



mento de la morbi-mortalidad que esto representa.

La menopausia ocurre en promedio durante la quinta década de vida y puede diferir en la edad de su presentación entre poblaciones. Así en nuestro medio se ha demostrado que la menopausia se presenta más tempranamente en las poblaciones de altura que las de nivel del mar (Coyotupa y col, 1991).

Previamente a la menopausia existe un estado de gran variabilidad de los intervalos intermenstruales que se conoce como perimenopausia. Durante esta fase o estado perimenopáusico se pueden observar diversos cambios hormonales (Judd, 1976; Musey y col, 1987; Vermeulen, 1987; Orentreich y col, 1984; Cauley y col, 1989; Gonzales, 1991). Las mujeres de edades entre 40 y 50 años que presentan ciclos regulares no son consideradas como perimenopáusicas y sus patrones hormonales son similares a los observados en las mujeres adultas jóvenes (Metcalf, 1988).

Las mujeres durante la transición perimenopáusica pueden presentar alargamiento de los intervalos menstruales asociados con un aumento en la producción de estrógenos. Estos niveles elevados de estrógenos parecen estar relacionados con la hemorragia uterina disfuncional (Abe y col, 1983).

Como eventos asociados a la menopausia se encuentra al síndrome menopáusico que se caracteriza por los bochornos, depresión y disminución en la libido (Utian, 1972). Poco se conoce aún sobre la fisiopatología de éste síndrome; la evidencia actual sugiere que la serotonina puede estar implicada en estos signos y síntomas (Gonzales, 1980; Gonzales y col, 1982; Guicheney y col, 1988; Guicheney y Marcel, 1984; Coppen y col, 1976).

Los niveles de serotonina sanguínea se encuentran reducidos en las mujeres postmenopáusicas en relación a las que menstrúan regularmente (Gonzales, 1980). Los niveles bajos de serotonina sanguínea se relacionan con síntomas depresivos en la menopausia (Guicheney y col, 1988). No se conoce aún si los menores niveles de serotonina sanguínea durante la menopausia es consecuencia del cese de la función ovárica o un efecto del

envejecimiento.

La serotonina periférica se encuentra mayormente ligada a las plaquetas (Passonen, 1965). El estradiol estimula *in vitro* la captación de serotonina por las plaquetas (Ehrenkranz, 1976), luego bajo condiciones normales, el estradiol puede aumentar el contenido de serotonina en sangre total aumentando su captación por las plaquetas, por lo que resulta que los niveles de serotonina sanguínea son mayores en mujeres que en varones (Gonzales, 1980).

En los últimos años ha quedado claramente establecido que el reemplazo hormonal con estradiol sólo o combinado con progestágenos es fundamental en el tratamiento de la menopausia, particularmente para la prevención de la osteoporosis, y disminuir la morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular (Aedo y col, 1990; Koster, 1990; Casper y Alapin-Rubillovitz, 1985).

Actualmente se tiene disponibilidad de 17- $\beta$ -estradiol en forma micronizada para ser administrada por vía oral, o en "parches" para ser administrada transdermalmente. La desventaja del estradiol micronizado es que el estradiol se convierte en estrona en la mucosa del intestino delgado por acción de la 17- $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenasa, lo que establece una relación estradiol/estrona séricos  $< 1$ . La ventaja de la administración transdermal es que mantiene niveles constantes de la hormona en sangre, reduce la frecuencia de dosificación de la hormona, se termina la liberación de la hormona retirando el parche, el sistema controla la tasa de liberación de la hormona y minimiza la variabilidad de la absorción, y el estradiol puede actuar en tejidos no hepáticos sin un metabolismo previo. En nuestro medio aún no existen estudios relacionados a la dinámica del estradiol por la aplicación del implante de 17- $\beta$ -estradiol. Esto es necesario puesto que se ha demostrado que las poblaciones de altura parecen tener un diferente metabolismo de los esteroides circulantes que a nivel del mar (Gonzales, 1983; Gonzales, 1992).

El motivo del presente estudio es determinar la edad de la menopausia en poblaciones residentes a diferentes altitudes del Perú; las características sintomáticas de la

menopausia a nivel del mar y en la altura, su relación con los niveles de serotonina sanguínea, y la farmacocinética de la administración del implante transdermal de 17- $\beta$ -estradiol a nivel del mar y en la altura.

## MATERIAL Y METODOS

### SUJETOS

#### 1. Edad de Menopausia

El estudio se ha llevado a cabo en Lima, Cusco y Cerro de Pasco.

Para la valoración de la edad de menopausia se estableció como criterio una amenorrea de más de 12 meses, presencia de síntomas vasomotores, y niveles de FSH y LH en suero  $\geq 50$  mUI/ml.

A las mujeres entre 35 y 60 años que cumplían con este requisito se les preguntaba sobre la edad en que le vino la última menstruación, y se calificó a dicha edad como de la menopausia.

#### 2. Sintomatología de la Menopausia a Nivel del mar y en la altura

Se han estudiado 44 mujeres post-menopáusicas de Lima (150 m) y 48 de Cerro de Pasco (4340 m) en quienes se han evaluado la frecuencia de presentación de bochornos, palpitaciones, sudoración y nerviosidad.

#### 3. Administración transdermal de estrógenos

Cinco mujeres post-menopáusicas de nivel del mar y 5 de Cusco (3400 m) se aplicaron dos parches transdermales de 17- $\beta$ -estradiol (Estraderm, CIBA-GEIGY, Lima) conteniendo 0.025 mg/d de estradiol cada uno de ellos (0.050 mg/d en total por paciente). La aplicación se realizó en la región dorsal. A las 0, 4, 8, 24, 48 y 72 horas de la aplicación del parche se extrajeron muestras de sangre venosa, cuyos sueros fueron utilizados para la determinación de estradiol por radioinmunoensayo.

## ANALISIS HORMONALES

Los niveles de serotonina fueron determinados en sangre total (fracción plaque-

taria + fracción libre) por un método fluorométrico descrito por Geeraerts y col (1974) con las siguientes modificaciones:  $\text{HClO}_4$  (4N) en lugar de sulfato de zinc (10%) y NaOH (1 N). La fluorescencia de la muestra fue medida con un espectrofluorómetro Aminco-Bowman a 540 nm después de una excitación a 295 nm.

El coeficiente de variación intra-ensayo fue de 4% y el inter-ensayo de 6% y el rango normal para mujeres que menstrúan regularmente es en nuestro laboratorio de 110 a 250 ng/ml (Gonzales, 1980).

El estradiol sérico fue determinado sin extracción por radioinmunoensayo. Se usó como marcador radioactivo la hormona marcada con  $^{125}\text{I}$ . El ensayo se realizó utilizando kits comerciales (Diagnostic Products Co, LA, California). Las variaciones intra- e interensayo fueron 4% (50-500 pg/ml) y 4.7%. La sensibilidad del método fue 1.4 pg/ml. El antisuero es altamente específico para estradiol con muy baja reacción cruzada con otros esteroides naturales.

## ANALISIS ESTADISTICO.

Los datos obtenidos en forma de frecuencia son comparados entre nivel del mar y la altura por la prueba del Chi cuadrado.

Los datos continuos (paramétricos) son comparados como medias y desviación standard utilizando análisis de varianza, y la diferencia entre dos medias por la prueba de Rangos de Duncan.

Se consideró significativa una diferencia entre nivel del mar y la altura cuando  $p \leq 0.05$ .

## RESULTADOS

### 1. EDAD DE LA MENOPAUSIA A NIVEL DEL MAR Y EN LA ALTURA

La edad de menopausia, o fecha de la última menstruación en la vida de la mujer, que representa el cese de la función reproductiva ha sido evaluada en Lima (150 m), Cusco (3400 m) y Cerro de Pasco (4340 m) encontrándose que la edad de presentación es menor a medida que se incrementa la altitud de residencia (Tabla 1).



Tabla 1. Edad de la menopausia en mujeres de Lima, Cusco y Cerro de Pasco.

LUGAR	ALTITUD (m)	N	EDAD DE MENOPAUSIA
Lima	150	28	48.4 $\pm$ 0.75
Cusco	3,400	43	45.5 $\pm$ 0.67*
Cerro de Pasco	4,340	57	42.6 $\pm$ 0.39**

Los datos son promedios  $\pm$  ES.

\*P < 0.05; \*\*P < 0.01 con respecto a los resultados en Lima.

## 2. SINTOMATOLOGIA DE LA MENOPAUSIA A NIVEL DEL MAR Y EN LA ALTURA

Los síntomas más frecuentes de la menopausia fueron la nerviosidad, la

palpitación y la sudoración en mujeres residentes de nivel del mar, y la nerviosidad y los bochornos en la altura. Comparativamente no se encontró diferencia estadística en cada una de las sintomatologías entre nivel del mar y la altura (tabla 2).

Tabla 2. Sintomatología de la menopausia a nivel del mar y en la altura

SINTOMAS	LIMA (150 m)			C. DE PASCO (3440 m)		
	N	n	%	N	n	%
Bochornos	44	29	66.0	48	32	66.7
Palpitaciones	44	30	68.2	48	26	54.2
Sudoración	44	30	68.2	48	26	54.2
Nerviosidad	44	33	75.0	48	34	70.8

N: Número total de menopáusicas estudiadas.

n: Número de mujeres con la sintomatología.

%: Porcentaje de mujeres con la sintomatología.

## 3. NIVELES DE SEROTONINA SANGUÍNEA EN MUJERES MENOPAUSICAS Y EN AQUELLAS QUE MENSTRUAN REGULARMENTE.

La serotonina sanguínea fue similar en

mujeres que menstrúan regularmente en Lima (150 m) y en C. de Pasco (4340 m) (Tabla 3). En ambas altitudes ocurre una disminución en los niveles de serotonina en sangre total con la menopausia (Tabla 3).

Tabla 3.- Niveles de serotonina sanguínea (ng/ml) en mujeres jóvenes y en menopáusicas de Lima (150 m) y C. de Pasco (4340 m)

GRUPO	LIMA		CERRO DE PASCO	
	N	ng/ml	N	ng/ml
NORMALES	19	145.5 $\pm$ 6.4	36	197.4 $\pm$ 11.62
MENOPAUSICAS	11	88.3 $\pm$ 9.1**	11	156.9 $\pm$ 14.9*

Los datos son promedios  $\pm$  error standard.

N= número de sujetos

\* p < 0.05

\*\* p < 0.01

Esta disminución de la serotonina con la menopausia parece depender mayormente del

cese de la función ovárica, pues en aquellas mujeres mayores de 45 años con ciclos mens-

truales normales, los niveles de serotonina en sangre total fueron mayores que en aquellas

del mismo rango de edad pero sin función ovárica (Tabla 4).

Tabla 4.- Niveles de serotonina en sangre total en mujeres mayores de 45 años residentes de altura (4340 m) con y sin menopausia.

GRUPO	EDAD ACTUAL		SEROTONINA SANGUINEA ng/ml
	N	AÑOS	
NORMALES MENOPAUSIA	9	47.0 $\pm$ 2.2	153.7 $\pm$ 25.5
	6	48.5 $\pm$ 2.5	85.8 $\pm$ 24.0*
	15	53.4 $\pm$ 4.5	93.2 $\pm$ 30.1*

Los datos son el promedio  $\pm$  ES.

N es el número de sujetos.

\*  $p < 0.01$  con respecto a los valores en mujeres que menstruan normalmente

#### 4. ADMINISTRACION TRANSDERMAL DE ESTROGENOS

La aplicación del parche transdérmico en la región dorsal incrementó los niveles de estradiol sérico con un valor máximo a las 24 horas tanto en Lima (150 m) como en Cusco (3400 m) (Fig. 3). A nivel del mar los niveles se mantienen hasta las 48 h a partir del cual disminuyen siendo a las 72 h los niveles de estradiol sérico similares a los basales. En Cusco, los niveles de estradiol sérico se mantienen elevados a las 72 h.

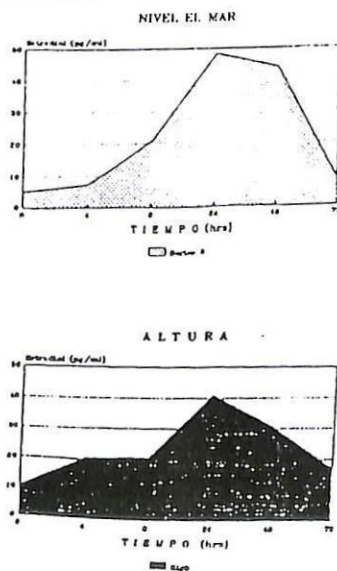


Fig. 1.- Niveles de estradiol sérico por la administración transdermal de 17  $\beta$ - estradiol en mujeres nativas de nivel del mar y de la altura (3400 m).

#### DISCUSION

##### Edad de la menopausia

El estudio de la menopausia en la altura en nuestro país es de importancia en primer lugar debido a que 30% de la población peruana que representa cerca de 8 millones de habitantes viven por encima de los 2000 m sobre el nivel del mar, en muchos casos bajo condiciones de vida precarias, y en segundo lugar porque aunado al factor hipoxia y bajo nivel socioeconómico prevalentes en la altura se agregaría el factor edad que podría potenciar el efecto de las otras variables. Varias de las investigaciones realizadas en nuestro Instituto han demostrado que con la edad se afecta la tolerancia a la altura, y que en muchos casos se desencadenarían fenómenos de desadaptación a la altura [Monge, 1989].

La edad de presentación de la menopausia que puede ser considerado como un marcador biológico de la llegada de la senectud en la mujer puede constituir un evento que puede afectar emocionalmente a la mujer pues es de carácter objetivo.

En la altura hemos demostrado que la menopausia ocurre a una edad más temprana que a nivel del mar, que ratifica lo encontrado previamente por Coyotupa y col [1987;1991]



en Cerro de Pasco; así, de acuerdo a nuestros resultados existe una relación lineal inversa entre altitud y edad de menopausia; así, a medida que aumenta la altitud (150 m, 3400 m y 4340 m) disminuye la edad promedio en que se presenta la menopausia. Esta diferencia en la edad de la menopausia parece deberse a un fenómeno dependiente de la altitud de residencia y no al nivel socioeconómico puesto que los grupos de estudio pertenecieron todos al mismo nivel socioeconómico. Nuestro instituto está llevando a cabo un estudio epidemiológico orientado a determinar las causas del inicio más temprano de la menopausia en la altura.

La edad de la menopausia difiere entre diversas poblaciones y se han atribuido a muchos factores biológicos como causa de su presentación. Así se ha descrito que la edad de menopausia es más tardía en aquellas mujeres con mayor número de hijos (Metcalf, 1988). Los resultados de nuestros estudios revelan que la edad de menopausia en la altura a 4340 m sobre el nivel del mar fue 3 años menor que a nivel del mar, a pesar de que la paridad fue 2.5 veces mayor en la altura [Coyotupa y col, 1987; 1991; Gonzales y col, 1993], lo que descarta esta posibilidad.

Una primera implicancia de estos hallazgos es desde el punto de vista demográfico. La valoración de la Tasa Global de Fecundidad (TGF) que es el número de hijos que una mujer tendría durante su vida reproductiva, está definida en base a una vida reproductiva entre 15 y 49 años. Como la edad del cese de la vida reproductiva es menor que 49 años en la altura, la valoración de la TGF en estas poblaciones estaría subestimada al tener una mayor población de mujeres en el denominador, sin chance de embarazo por haber ya llegado a la menopausia. Esto es relevante sobre todo cuando se pretenden desarrollar o establecer programas o políticas de planificación familiar en las poblaciones de altura. En conclusión la TGF verdadera sería mayor que la mencionada. Esta misma observación puede aplicarse para los otros indicado-

res de fecundidad que emplean un período de vida reproductiva de 15 a 49 años.

La segunda implicancia de una menopausia más temprana es que el periodo de post-menopausia sería más prolongada en la altura si se mantiene el ritmo del incremento en la esperanza de vida, que en las dos últimas décadas ha prolongado la vida en 10 años (INEI, 1992). Esto significa que la mujer de la altura estaría en mayor riesgo de presentar las manifestaciones adversas de la menopausia cuales son la osteoporosis y el incremento de las enfermedades cardiovasculares (de Aloysio y col, 1988; Vermeulen, 1990).

Es muy conocido el hecho de que las enfermedades cardiovasculares en mujeres jóvenes y adultas jóvenes es menos frecuente que en varones y esto es generalmente atribuido a un efecto protector de las hormonas sexuales femeninas. En la menopausia el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta considerablemente apoyando la idea de que los estrógenos juegan un rol protector (Gordon y col, 1978). Las concentraciones séricas de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y triacilglicéridos se incrementan significativamente como consecuencia de la menopausia y todos estos incrementos se producen dentro de los seis meses del cese de los periodos menstruales. La lipoproteína de alta densidad disminuye significativamente como consecuencia de la menopausia pero este decline ocurre progresivamente en los dos años que preceden el cese de las menstruaciones. Además, las concentraciones séricas de colesterol y de la lipoproteína de baja densidad (LDL) aumentan por efecto de la edad. Los triacilglicéridos y la lipoproteína de alta densidad (HDL) se incrementan influenciados por la menopausia natural [Jensen y col, 1990] o quirúrgica [Farish y col, 1990]. Corrigiendo las variables que puedan interferir con el efecto de la menopausia, tales como la edad, el índice de masa corporal y el hábito de fumar se encuentra que el colesterol total, la lipoproteína de baja densidad (LDL), los triglicéridos, la apolipoproteína B, y la presión arterial sistólica



permanecen altas en la post-menopausia y resultarían del efecto del cese de la función ovárica (Bonithon-Kopp, 1990). La menopausia natural no afecta los niveles de glucosa plasmática o insulina sérica (Matthews y col, 1989).

Tal vez uno de los mayores problemas que ocasiona la menopausia es la disminución en el contenido de calcio en el hueso, lo que condiciona la osteoporosis. La resorción ósea empieza a aumentar durante los años de la perimenopausia, con una aceleración de la pérdida de mineral óseo con la menopausia. Estos cambios están relacionados con la disminución en los niveles de estrógenos (Nilas y Christiansen, 1989).

Si bien es cierto que la disminución de la función ovárica indefectiblemente conduce a una descalcificación de los huesos, también es cierto que factores externos pueden influenciar en el contenido del mineral óseo. Así, una mujer que camina una hora adicional al día tiene una densidad ósea en el cuello del fémur similar al de una mujer cuatro años más joven y que no realiza actividad física (Zyltra y col, 1989).

La raza también es importante en este fenómeno; así la raza negra es menos propensa a la osteoporosis y a las fracturas (DeSimone y col, 1989), mientras que es más frecuente encontrarlo en la raza blanca y en la asiática. La obesidad también defiende en cierto modo de la osteoporosis (De Simone y col, 1989), probablemente por que el tejido adiposo puede convertir androstenediona en estrona, un estrógeno.

Datos específicos sobre el metabolismo óseo en la post-menopausia tardía son escasos. Entre los estudios realizados se pueden observar que el Contenido de Minerales en el Hueso (BMC) disminuye con la edad, y que existe una elevada resorción ósea en 2/3 de los pacientes. El contenido mineral del hueso, los parámetros de recambio óseo (calcio/creatinina urinaria, osteocalcina), y los

niveles de 1,25-dihidroxi-vitamina D correlacionan positivamente con los niveles de dehidroepiandrosterona y su sulfato (Taelman y col. 1989). Estos datos apoyan la teoría de que los andrógenos adrenales juegan un rol en el metabolismo del calcio del hueso. Aún no se han realizado estudios sobre la osteoporosis en las poblaciones de altura, por lo que se amerita su estudio.

### Sintomatología de la menopausia a nivel del mar y en la altura

La vida en las grandes alturas condiciona modificaciones morfo-fisiológicas que hacen al nativo de altura diferente al de nivel del mar. Hormonalmente se describen diferencias entre nativos de nivel del mar y de la altura (Gonzales, 1983; Gonzales y col, 1991). La edad de la menopausia se presenta más tempranamente en la altura, sin embargo los síntomas de la menopausia fueron similares a nivel del mar y en la altura. En ambos lugares la sintomatología más frecuente fue el nerviosismo, seguido por los bochornos. En la menopausia quirúrgica también se observa en alta frecuencia el nerviosismo y los bochornos (Carrillo y col, 1991). En Italia se ha descrito que la nerviosidad se presenta en el 68% de los casos, los bochornos en el 61%, la sudoración en el 61%, y las palpitaciones en el 55% de los casos (de Aloysio y col, 1989), cifras similares a lo observado en nuestro estudio.

Varios investigadores creen que muchos de los signos y síntomas de la menopausia son debidos a una disminución de los opioides endógenos asociados con el cese de la función ovárica (Casper RF., Alapin-Rubillovitz S, 1985; Casper RF., Yen SSC, 1985; Schurz B. y col. 1988). Existe evidencia de que B-endorfina contribuye a la inhibición tónica de la secreción de LH durante el ciclo reproductivo normal (Ferin, van Vugt y Wardlaw, 1984). El cese de la función ovárica se asocia a una disminución en los niveles de B-endorfina séricos (Tepper y col, 1987), peritoneales y del líquido folicular (Petraglia y col,



1985), una pérdida de los efectos inhibitorios de B-endorfina exógena sobre la secreción de gonadotropina (Reid, Quigley y Yen, 1983), y una elevación de la secreción pulsátil de LH (Yen y col, 1972).

Existen ciertas evidencias de que las B-endorfinas pueden ser parcialmente responsables de los bochornos. Al inicio del bochorno se encuentran bajos niveles de endorfina que se incrementan hasta después de transcurrido 15 minutos del inicio del bochorno (Tepper y col. 1987).

Inicialmente se pensó que la LH era la responsable de los bochornos que se presentan en la menopausia, sin embargo el hecho de encontrar bochornos en aquellas mujeres con hipofisectomía descartó esta posibilidad (Mel-drum y col. 1981).

Se ha postulado que uno de los mecanismos para la producción de los bochornos durante la menopausia sería un decline inicial en la concentración de estrógenos ováricos que conduciría a una disminución en la producción de B-endorfinas en el sistema nervioso central, que ocasionaría una pérdida de la inhibición de la actividad adrenérgica, resultando en un aumento de la actividad alfa adrenérgica central que a su vez estimularían las neuronas de GnRH y el centro termoregulador hipotalámico conduciendo a una elevación de LH y a los bochornos (Seifer y Collins, 1990).

Las endorfinas actúan como neuromoduladores modificando la actividad de los neurotransmisores, particularmente de la serotonina (Gonzales, 1986; 1986a; 1988), por lo que ésta amina puede tener algún rol preponderante en la sintomatología de la menopausia, particularmente durante el periodo del climaterio, que abarca del inicio del estado perimenopáusico hasta los doce meses posteriores al inicio de la menopausia ([Hideler y col, 1989; Ballinger, Browning y Smith, 1987; Gonzales, 1993).

### Niveles de serotonina sanguínea en mujeres menopáusicas

El síndrome menopáusico es caracterizado por bochornos, depresión y disminución de la libido, sin embargo poco se conoce acerca de los mecanismos fisiopatológicos que expliquen estos síntomas. Algunos autores han propuesto a las catecolaminas como las responsables del síndrome menopáusico ([Bohler y Greenblatt, 1974), sin embargo no ha sido posible detectar diferencias en los niveles de catecolaminas circulantes entre mujeres menopáusicas y aquellas que menstrúan regularmente. Otro compuesto que podría producir los síntomas de la menopausia es la serotonina.

Los niveles de serotonina sanguínea se encuentran disminuidas en las mujeres menopáusicas y en aquellas con ooforectomía bilateral (Gonzales, 1980), (Guicheney y col, 1988; Gonzales y Carrillo, 1993). Los niveles de serotonina sanguínea durante la post-menopausia (natural o quirúrgica) fueron similares a los registrados en varones (Gonzales, 1980) sugiriendo que los estrógenos pueden jugar un rol en determinar los niveles de serotonina sanguínea. En efecto, nuestro estudio también demuestra que los niveles de estradiol sérico correlacionan significativamente con los niveles de serotonina sanguínea, que se restauran a valores normales después del tratamiento con estrógenos, sugiriendo una relación causa-efecto entre la serotonina y los estrógenos (Gonzales y Carrillo, 1993).

La serotonina circulante en sangre se distribuye en libre y ligada a las plaquetas, siendo la fracción libre la biológicamente activa. Los estrógenos aumentan la captura de serotonina por las plaquetas disminuyendo así, la fracción libre. En ausencia de estrógenos como ocurre en la menopausia, la captura de serotonina por las plaquetas se haya disminuída y por lo tanto se incrementa la fracción libre a pesar de que la concentración en sangre total disminuye. Esto significa que en la menopausia se incrementaría la actividad serotoninérgica.



Una mayor actividad serotoninérgica se ha observado en diversas condiciones clínicas tales como la depresión (Kaplan y Mann, 1982; Coppen y col, 1976), bochornos faciales en varones (Page y McCubbin, 1953); asimismo se observa una menor actividad sexual en ratas a quienes se les administra serotonina (Gonzales y col, 1982), y como se ha referido anteriormente, la depresión, los bochornos y la disminución en la libido son característicos del síndrome menopáusico. De acuerdo a esto es posible asumir que la serotonina puede ser uno de los compuestos responsables, a través de la disminución en los niveles séricos de estrógenos, de la fisiopatología de estos síntomas. Los estudios en nuestro laboratorio han demostrado que el tratamiento con estrógenos mejoran tanto los síntomas de la menopausia como los niveles en sangre total de la serotonina.

En la depresión (Kaplan y Mann, 1982) y en mujeres post-menopáusicas que tienen depresión [Guicheney y col, 1988] se han demostrado que el contenido de serotonina plaquetaria se encuentra disminuida, por lo que se deduce que la serotonina puede jugar un rol en la etiopatogenia del síndrome menopáusico.

#### Farmacocinética de la administración transdermal de 17- $\beta$ -estradiol

La farmacocinética del estraderm aún no ha sido extensivamente estudiada (Powers y col, 1985; Haas y col, 1988). Los escasos estudios revelan que los niveles de estradiol después de 4 horas de aplicación de los parches conteniendo 17- $\beta$ -estradiol (estraderm) en dosis de 0.025, 0.05 y 0.10 mg/día se elevaron a 30 pg/ml, 70 y 100 pg/ml respectivamente (Powers y col, 1985). Estos valores difieren significativamente a lo observado en el presente estudio donde a las 4 horas de la aplicación de los parches se incrementan a 8 pg/ml a nivel del mar y 20 pg/ml en la altura. Estas diferencias pueden deberse a factores raciales. Así por ejemplo, la absorción de nitroglicerina transdermal es menor en negros

que en blancos, debido al mayor grosor del estrato córneo (Zwicke y col, 1986). Esta misma situación puede estar ocurriendo en nuestro grupo poblacional donde existe un alto mestizaje con una predominancia étnica quechua importante, particularmente en las poblaciones de altura, y las nativas a nivel del mar que viven en barrios marginales.

En las poblaciones caucásicas se ha demostrado que el nivel máximo de estradiol después de la aplicación del parche ocurre a las 8 horas y que se mantienen hasta las 72 horas con niveles de 40 y 75 pg/ml para parches de 0.05 y 0.10 mg/d respectivamente (Powers y col, 1985); éste resultado es también diferente al observado en nuestro estudio donde el valor máximo del estradiol se obtiene a las 24 horas tanto a nivel del mar como en la altura en valores que van de 40 a 50 pg/ml de estradiol sérico con parches de 0.05 mg/d. A nivel del mar, los niveles de estradiol se reducen dramáticamente a las 72 h a niveles pre-tratamiento en tanto que en la altura aún permanecen elevados. Esta observación de una mayor disponibilidad del estradiol en el organismo del nativo de altura ya ha sido descrita previamente para otros esteroides (Gonzales, 1993) y parece ser una característica del nativo de altura que merece ser tomado en cuenta cuando se establezca la dosificación necesaria para los diversos esteroides que se usan en la práctica médica, en la que se incluye el estradiol.

En resumen, el presente estudio demuestra que la edad de la menopausia es más tardía en la altura, que la sintomatología de la menopausia es similar a nivel del mar y de la altura, y que el síndrome menopáusico parece estar asociado a la disminución en los niveles de la serotonina sanguínea, cuyos menores valores se revierten con la administración de estrógenos. Igualmente se describe que la farmacocinética de los parches transdermales de estradiol es diferente en mujeres peruanas que en caucásicas y diferente en mujeres de la altura que de nivel del mar.



### AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al Dr Juan Coyotupa, Dra Carmen Góñez, Dra Eliana Ojeda por su colaboración en el desarrollo del presente estudio.

Este estudio recibió apoyo financiero del Programa de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud y del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONCYTEC, Perú).

### REFERENCIAS

- 1.- Abe T., Yamaya Y., Wada Y., Suzuki M (1983) Pituitary-ovarian relationships in women approaching the menopause. *Maturitas* 5: 31-37.
- 2.- Aedo AR., Landgren BM., Diczfalussy E (1990) Pharmacokinetics and biotransformation of orally administered oestrone sulphate and oestradiol valerate in postmenopausal women. *Maturitas* 12: 333-343.
- 3.- Ballinger CB., Browning MC., Smith AH (1987) Hormone profiles and psychological symptoms in perimenopausal women. *Maturitas* 9:235-251.
- 4.- Bohler CS., Greenblatt RB (1974) The pathophysiology of the hot flush. In the *Menopausal Syndrome*. Medicom Press, New York pp. 29-38
- 5.- Bonithon-Kopp C., Scarabin P., Darne B., Malmejac A., Guize L (1990) Menopause-related changes in lipoproteins and some other cardiovascular risk factors. *Int. J. Epidemiol.* 19:42-48.
- 6.- Carrillo C., Gonzalez del Riego M., Gonzales GF (1991) Menopausia post-ooforectomía: Correlato clínico endocrinológico. XII reunión de la Asociación Latinoamericana de Investigaciones en Reproducción Humana, Caracas. Abst. 31
- 7.- Casper RF., Yen SSC., Wilker M (1979) Menopausal flushes and the pulsatile release of luteinizing hormone. *Science* 205: 823.
- 8.- Cauley JA., Gutai JP., Kuller LH., LeDonne D., Powell JG (1989) The epidemiology of serum sex hormones in post-menopausal women. *Am. J. Epidemiol.* 129:1120-1131.
- 9.- Casper RF., Alapin-Rubillovitz S (1985) Progestins increase endogenous opioid peptide activity in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 60: 34
- 10.- Casper RF., Yen SSC (1985) Neuroendocrinology of menopause flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 22:293
- 11.- Chakravarti F, Collins WP, Newton JR, Oram BH, Studd JW. Endocrine changes and symptomatology after oophorectomy in premenopausal women. *Brit. J. Obst. Gynecol* 1977; 84:769-775
- 12.- Coppen A., Turner P., Rowsell AR., Padagham C (1976) 5-hydroxytryptamine in the whole blood of patients with depressive illness. *Postgrad. Med.* 52: 156.
- 13.- de Aloysio D., Vilecco AS., Fabiani AG., Mauloni M., Altieri P., Miliffi L., Bottiglioni F (1988) Body mass index distribution in climacteric women. *Maturitas* 9:359-366.
- 14.- de Aloysio D., Fabiani AG., Mauloni M., Bottiglioni F (1989) Analysis of the climacteric syndrome. *Maturitas* 11: 43-53
- 15.- De Simone DP., Stevens J., Edwards J., Shary J., Gordon L., Bell NH (1989) Influence of body habitus and race on bone mineral density of the midradius, hip, and spine in aging women. *J. Bone Min. Res.* 4: 827-830
- 16.- Ehrenkranz JR. Effect of sex steroids on serotonin uptake in blood platelets. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1976; 83:420-428
- 17.- Farish E., Fletcher CD., Hart DM., Smith ML (1990) Effects of bilateral oophorectomy on lipoprotein metabolism. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 97:78-82
- 18.- Ferin M., van Vugt D., Wardlaw S (1984) The hypothalamic control of the menstrual cycle and the role of endogenous opioid peptides. *Recent Prog. Horm Res* 40: 441
- 19.- Geeraerts F, Schimpfessel L, Crockaert R. A simple routine method to preserve and determine blood serotonin. *Experientia*. 1974; 30:837-838
- 20.- Gonzales GF. (1980) Blood levels of 5-hydroxytryptamine in human beings under several physiological situations. *Life Sci*; 27: 647-650
- 21.- Gonzales GF (1983) Endocrinología en las grandes alturas. *Rev ANBIOP (Perú)* 2:9-66
- 22.- Gonzales GF (1986) Neuroendocrinología. *Rev ANBIOP (Lima)* 3 (1) 44-70
- 23.- Gonzales GF (1986a) Neuroendocrinología. II parte. *Rev ANBIOP (Lima)* 3(2): 68-82
- 24.- Gonzales GF (1988) Fisiopatología del eje hipotálamo-hipofisario.

- mo-hipofisiario. Diagnóstico 21: 176-180
- 25.- Gonzales GF (1992) Fisiología y Patología de la Reproducción en las grandes alturas. *Acta Andina*: 1: 1-13.
- 26.- Gonzales GF (1993) Menopausia en la altura. En: *Reproducción Humana en la Altura*. GF. Gonzales (eds). Ediciones IIA, Lima. pp. 57-72.
- 27.- Gonzales GF., Mendoza L., Ruiz J., Torrejon J (1982) A demonstration that 5-hydroxytryptamine administered peripherally can affect sexual behavior in male rats. *Life Sci.* 31: 2775.
- 28.- Gonzales GF; Carrillo CE., Villena A., Alarcón I (1993) Factores biomédicos que determinan la fertilidad en la altura. *Acta Andina* 2: 141-160.
- 29.- Gonzales GF., y Carrillo C (1993) Blood serotonin levels in post-menopause women: Effects of age and serum estradiol levels. *Maturitas* 17:23-29
- 30.- Gordon T., Kannel WB., Hjortland MC., McNamara PM (1978) Menopause and coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 89:157-161
- 31.- Gosden RG (1987) Follicular status at the menopause. *Human Reprod.* 2: 617-621
- 32.- Guicheney P, Leger D, Barrat J, Trevoux R, De Ligniere B, Roques P, Garnier JP, Boyer P, Grenier J, Dreux C. (1988) Platelet serotonin content and plasma tryptophan in peri- and postmenopausal women: variations with plasma oestrogen levels and depressive symptoms. *Eur J Clin Invest.* 18: 297-304
- 33.- Guicheney P, Marcel D. (1984) Decrease platelet serotonin content in ovariectomized female rats. *Endocrinology*; 114:2412-2414
- 34.- Haas S., Walsh B., Evans S., Krache M., Ravnkar V., Schiff I (1988) The effect of transdermal estradiol on hormone and metabolic dynamics over a six week period. *Obstet Gynecol* 71:671.
- 35.- INEI (1992) Encuesta demográfica y de Salud Familiar 1991/1992. Lima, 253 pp.
- 36.- Jensen J., Nilas L., Christiansen C (1990) Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 12:321-331
- 37.- Judd HL (1976) Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obst Gynecol.* 19:775
- 38.- Kaplan R., Mann J (1982) Altered platelet serotonin uptake kinetics in schizizophrenia and depression. *Life Sci.* 31: 583
- 39.- Koster A (1990) Hormone replacement therapy: use patterns in 51 year old Danish women. *Maturitas* 12: 345-356
- 40.- Matthews KA., Meilahn E., Kuller LH., Kelsey SF., Caggiula AW., Wing RR (1989) Menopause and risk factors for coronary heart disease. *New Engl. J. Med.* 321:641-646
- 50.- McKinlay SM, Jeffrey M. The menopausal syndrome. *British J. Prev. Soc. Med.* 1974; 28:108-115
- 51.- Meldrum DR., Erlik Y., Lu JRH., Judd HL (1981) Objectively recorded hot flushes in patients with pituitary insufficiency. *J. Clin Endocrinol. Metab* 52:684
- 52.- Metcalf MG (1988) The approach of menopause: a New Zealand study. *N. Z. Med. J.* 101:103-106
- 53.- Miller-Bass K., Adashi E (1990) Current status and future prospects of transdermal estrogen replacement therapy. *Fertil. Steril.* 53:961-974
- 54.- Monge C., León-Velarde F., Arregui A (1989) Increasing prevalence of excessive erythrocytosis with age among healthy high altitude miners. *New Engl. J. Medicine.* 321:1181
- 55.- Musey VC, Collins DC., Musey PI, Martino-Saltzman D, Preedy JRK (1987) Age related changes in the female hormonal environment during reproductive life. *Am J Obst Gynecol* 157:312
- 56.- Nilas L., Christiansen C (1989) The pathophysiology of peri- and postmenopausal bone loss. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 96:580-587
- 57.- Orentreich N., Brind JL., Rizer RL., Vogelmann JH (1984) Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 59:551
- 58.- Paasonen MK. Release of 5-hydroxytryptamine from blood platelets. *J. Pharm Pharmacol.* 1965; 17: 681-
- 59.- Page IH., McCubbin JW (1953) Variable arterial pressure response to serotonin in laboratory animals and man. *Circulat. Res.* 1: 354.
- 60.- Peters H., Byskov AG., Grinsted J (1980) Crecimiento folicular en los ovarios fetales y prepuberales de la mujer y otros primates. En *Clínica Endocrinológica: Endocrinología Reproductiva.* 6(3). Salvat Ed. pp. 1-18
- 61.- Petraglia F., Segre A., Facchinetti F., Campanini D., Ruspa M., Genazzani AR (1985) B-endorphin and met-enkephalin in peritoneal and ovarian follicular fluids of fertile and post-menopausal women. *Fertil. Steril.* 44:615



- 62.- Powers MS., Schenkel L., Darley PE y col (1985) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17- $\beta$ -estradiol: comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am. J. Obst. Gynecol.* 152:1099.
- 63.- Reid RL., Quigley ME., Yen SSC (1983) The disappearance of opioidergic regulation of gonadotropin secretion in post-menopausal women. *J. Clin Endocrinol. Metab* 57:1107
- 64.- Richardson SJ., Senikas V., Nelson JF (1987) Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 65:1231-1237
- 65.- Rozenbeg S., Ham H., Bosson D., Peretz A., Robyn C (1990) Age, steroids and bone mineral content. *Maturitas* 12: 137-143.
- 66.- Schurz B., Wimmer-Greinecker G., Metka M., Heymanek G., Egarter Ch., Knogler W (1988) B-endorphin levels during the climateric period. *Maturitas* 10:45
- 67.- Seifer DB., Collins RL (1990) Current concepts of B-endorphin physiology in female reproductive dysfunction. *Fertil Steril* 54: 757-771
- 68.- Shideler SE., DeVane GW., Kalra PS., Benirschke, K., Lasley BL (1989) Ovarian-Pituitary hormone interactions during the perimenopause. *Maturitas* 11:331-339.
- 69.- Taelman P., Kaufman JM., Janssens X., Vermeulen, A (1989) Persistence of increased bone resorption and possible role of dehydroepiandrosterone as a bone metabolism determinant in osteoporotic women in late post-menopause. *Maturitas* 11: 65-73.
- 70.- Tepper R., Neri A., Kaufman H., Schoenfeld A., Ovadia J (1987) Menopausal hot flushes and B-endorphins. *Obstetr. Gynecol.* 70:150
- 71.- Utian WH. The true clinical features of the post-menopause and oophorectomy and their response to oestrogen therapy. *South African Med J.* 1972; 46: 732-737
- 72.- Vermeulen A (1987) Adrenal androgens and aging. Edited by AR Genazzani, JHH Thijssen, PK Siiteri. Nueva York, Raven Press, p. 207
- 73.- Vermeulen A (1990) Plasma lipid and lipoprotein levels in obese post-menopausal women: effects of a short term low-protein diet and exercise. *Maturitas* 12:121-126
- 74.- Yen SSC., Tsai CC., Naftolin F., Vanderberg G., Ajabar L (1972) Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab* 34:671
- 75.- Zwicke DL., Niazi I., Reeves WC., Wagel SS (1986) Reduced transcutaneous nitroglycerin absorption in blacks. *Circulation* 74 (suppl II):543, 1986
- 76.- Zylstra S., Hopkins A., Erk M., Hreshchysyn MM., Anbar M (1989) Effect of physical activity on lumbar spine and femoral neck bone densities. *Int. J. Sport Med.* 10: 181-186.

## POBLACION ANDINA DE SEXO FEMENINO EN CHILE Y ALGUNOS DE SUS CONOCIMIENTOS SOBRE REPRODUCCION HUMANA

F. Caba

Universidad de Tarapacá, Facultad de Ciencias,  
Dpto. Biología y Salud.  
Arica - Chile

**RESUMEN.** Estudio realizado en las Comunas de Putre, Camarones, General Lagos y Pueblo de Putre en las provincias de Arica y Parinacota, Chile en 89 mujeres andinas en edad fértil, en que del 71.4% al 95% fueron mujeres casadas o con vida consensual, núcleo familiar preferentemente constituido por 4 a 6 personas, donde el padre es el principal responsable de mantener el hogar.

La caracterización reproductiva dio como riesgos más frecuentes: una menarquía entre 11 y 13 años, menstruaciones en ciclos regulares con duración de 3 días y dismenorrea frecuente, en más del 50% de la muestra.

La paridad es de alrededor de 4 hijos, sin abortos inducidos. Lactancia prolongada de alrededor de 13 meses para las tres comunas y 9 meses para el pueblo de Putre.

Se obtuvieron bajos porcentajes de usuarias de métodos anticonceptivos. Dentro de éstos, el más usado fue el dispositivo intrauterino (D.I.U). De 2 a 4 hijos es el número esperado de la mayor parte de mujeres encuestadas, en porcentajes que van del 75.0% al 81.0%.

El mayor riesgo atribuido a una relación coital promiscua es el conflicto familiar y no el riesgo de contagio con una enfermedad sexualmente transmisible, que es mencionado sólo en un bajo porcentaje de mujeres.

La sexualidad de la pareja se presenta sin libido femenino en porcentajes que llegan al 71.5%.

La iniciativa en la proposición del coito se considera privativa del hombre en elevados porcentajes y plantean como condición para mantener una actividad sexual a la unión estable del matrimonio.

En relación con el nivel de conocimiento sobre reproducción, pudo determinarse déficit, preferentemente en la precisión del contenido, encontrándose cierto manejo en lo general, especialmente en relación con la fisiología reproductiva.

### INTRODUCCION

La población andina contemporánea en Chile mantiene vigentes una serie de patrones culturales, muchos de los cuales provienen de una fuerte influencia aymara, situación cultural que la hace étnicamente distinta a la comunidad que conforma la mayor parte del territorio nacional.

Estas comunidades cuentan desde hace más de 20 años con atención de salud programada en rondas médicas periódicas en que el equipo de salud se desplaza para satisfacer las demandas de atención. En el pasado las rondas

**SUMMARY.** This study has been carried out in villages of Putre, Camarones, General Lagos, and Pueblo de Putre, located in the provinces of Arica and Parinacota, Chile in 89 andean women in reproductive life. From these, 71.4% to 95% were married or in sexual union. The family was constituted by 4-6 people. The father is the head of the family. Age at menarche was 11-13 years. Length of menses was 3 days, and dysmenorrhea was induced abortion. Length of breastfeeding was 13 months for Prevalence of contraception was low. The most used method was the intrauterine device. The desired number of children was 2-4 (75%-81%). The high risk for extra-marital sexual intercourse was affair with the family but not sexual transmitted disease. Sexuality was without female libido in 71.5% of cases. A great proportion of women considered that initiative for sexual intercourse is a prerogative of men. The knowledge on sexuality is very scarce in most part of the population.

rondas eran semestrales y actualmente han llegado a ser bimestrales.

La condición geográfica con alturas que exceden los 1,500 m., clima frío y lluvioso, accesos difíciles sumado a la dispersión de los poblados, no permite la existencia de Centros de Atención Primaria implementados en forma permanente, por lo cual esta falencia se suple 1) con postas rurales como las que existen en las localidades de Putre, Visviri y Belén y 2) con las rondas médicas.



Dentro de este contexto, éste estudio tuvo como propósito recoger información que permitiera trazar un perfil de algunas características de esta población y de los conocimientos sobre reproducción humana que ellos manejan. Los datos que se conocen al respecto son escasos y su utilidad es insoslayable para programar mejor las acciones de salud, especialmente de las actividades educativas.

Son objetivos del presente estudio determinar algunas características socio-culturales y biológicas de la familia en población andina de las provincias de Arica y Parinacota e identificar algunos conocimientos sobre reproducción humana en esta población.

### MATERIAL Y METODOS

Este es un estudio descriptivo de corte transversal, basado en la aplicación de una encuesta individual que permitió recopilar datos sobre las características socio-culturales, y algunos conocimientos sobre reproducción en la población femenina andina.

El universo corresponde a las mujeres en edad fértil que concurren a las rondas rurales del Servicio de Salud de Arica, en las Comunas de Putre, Camarones y General Lagos.

La muestra quedó constituida por 89 mujeres que aceptaron voluntariamente responder al instrumento. De éstas, 32 fueron del pueblo de Putre, 20 de la Comuna de Camarones, 21 de la Comuna de Putre y 16 de la Comuna de General Lagos.

Se aplicó una encuesta-cuestionario en entrevista individual por estudiantes de obstetricia previamente entrenados. Su duración promedio fue de 30 minutos, manteniéndose un ambiente adecuado para el proceso de comunicación.

El procesamiento de los datos fue digital mediante tarjetas y los resultados se llevaron a tablas de distribución y gráficos de porcentajes por comunas. El pueblo de Putre se analizó separadamente de su comuna, debido a que su condición de capital de la provincia de Parinacota establece diferencias de recursos, densidad de población, y urbanización, entre otros.

## RESULTADOS

### Características Socio-Culturales de la Población Estudiada:

En las Comunas de Putre, Camarones y General Lagos se encontró que el rango de edad, va desde 17 a 47 años, la mayor frecuencia se observa en el rango entre 23 y 35 años, con un promedio de 28 años, sin diferencias significativas con Putre en que el promedio de edad es de 32 años.

#### Estado Civil de la Madres:

En todas las comunas estudiadas el porcentaje de mujeres casadas son superiores al 71%. Se destaca Camarones en que el porcentaje alcanza el 95% de la muestra.

#### Familia:

El número total de personas que componen el núcleo familiar va de 2 a 13 personas. Encontrándose las mayores frecuencias entre 4 y 6 personas por familia.

En todas las comunas estudiadas, el sustento del hogar está dado en mayor porcentaje sólo por el padre.

#### Nivel Educativo de la Madre:

El nivel de instrucción predominante en la madre es la enseñanza básica incompleta. No se observaron mujeres con educación universitaria.

#### Caracterización Reproductiva de la Madre:

**Menarquia:** La edad de inicio de la menstruación se presentó con mayor frecuencia en el rango de 11 a 13 años con porcentajes de 50% (Comuna de General Lagos) a 76.2% (Comuna de Putre).

**Menstruación:** La mayor frecuencia en la duración de la menstruación es de 3 días, observándose esto en porcentajes que van desde un 40% (Comuna de Camarones) a un 61.9% (Comuna de Putre). El ritmo es regular en porcentajes superiores al 62% de las mujeres y presentan dismenorrea en porcentajes superiores al 50%.

**Paridad:** La muestra de las 3 Comunas presentó un promedio de 3.9 hijos por mujer, en tanto en el pueblo de Putre se encontró un promedio de 5.1 hijos.

**Abortos:** El porcentaje de abortos fue muy bajo; de 0.0% a 3.6% del total de embarazos del grupo estudiado y todos fueron declarados como espontáneos.

#### Lactancia:

**Duración:** La lactancia se mantiene en promedio durante 12.8 meses en las 3 comunas y 9.4 meses en el pueblo de Putre. La mayores frecuencias se concentran alrededor de los 9 meses en las 3 comunas y 5 meses en el pueblo de Putre (Tablas 1 y 2).

TABLA 1.- Tiempo de lactancia: Comunas de Putre, Camarones y General Lagos.

Meses de Lactancia	frecuencia	hi	yi	yi fi
1-4.9	4	0.08	2.95	11.80
5-8.9	6	0.11	6.95	41.70
9-12.9	21	0.40	10.95	229.95
13-16.9	10	0.19	14.95	149.50
17- 20.9	7	0.13	18.95	132.65
21-24.9	5	0.09	22.95	114.75

Promedio de duración de la lactancia fue de 12.8 meses

Tabla 2.- Tiempo de lactancia: Pueblo de Putre

Meses de Lactancia	frecuencia	hi	yi	yi fi
1-4.9	5	0.16	2.95	14.75
5-8.9	11	0.35	6.95	76.45
9-12.9	9	0.29	10.95	98.55
13-16.9	4	0.13	14.95	59.80
17-20.9	1	0.03	18.95	18.95
21-24.9	1	0.03	22.95	22.95

El promedio de duración de la lactancia fue de 9.4 meses

**Regulación de la Fecundidad:** Manifestaron ser usuarias de métodos anticonceptivos (M.A.C). desde un 23.9% (Comuna de Putre) a un 44.0% (Pueblo de Putre). De éstas se observó que el método más usado son los dispositivos intrauterinos (D.I.U) en porcentajes que oscilan entre 36.4% (Comuna de Putre) y un 77.8% (Comuna de Camarones).

Al preguntarse por el número de hijos que desearían tener, las mayores frecuencias se dieron en el rango de 2 a 4 hijos con porcentajes que van desde un 73.0% a un 81%.

#### Sexualidad:

**Riesgo de la conducta sexual promiscua:** El mayor problema que se asigna a esta conducta

es el de crear conflicto familiar en porcentajes que van desde un 34.4% (P. de Putre) a un 68.7% (C. de General Lagos). Se asignan en peligro de contagio con enfermedad sexualmente transmisible (E.T.S) en porcentajes que van desde un 4.8 % (Comuna de Putre) a un 40.6% (P. de Putre).

Se observaron bajos porcentajes que consideran que la promiscuidad expone a problemas con la familia, embarazos no deseados y riesgo de contagio con una E.T.S., éstas son: 5%, 6.2% y 9.5% en las comunas y un 21.9% en el Pueblo de Putre.

**Actividad Sexual:** El promedio de edad de inicio de la vida sexual es de 18.5 años en las 3 comunas y de 17 años en el P. de Putre.



La frecuencia de la actividad sexual en las mujeres con vida sexual activa en mayor porcentaje es de 1 vez por semana: estos porcentajes van desde 43.7% (P. de Putre) a un 60.0% (C. de Putre).

El apetito sexual no está presente en porcentajes que oscilan entre el 71.5% (C. de Putre) y el 20% (C. de Camarones).

Llegan al orgasmo desde un 31.3% (C. de General Lagos) a un 100% (C. de Putre).

Estiman que la iniciativa en el acto coital la puede presentar la mujer, en porcentajes que sólo van desde un 6.3% (C. de General Lagos) a un 14.3% (C. de Putre). Una excepción a esta tendencia es la C. de Camarones en que un 65.0% opina, de esta manera.

**Condiciones para tener relaciones sexuales:** La alternativa que presentó las mayores frecuencias fue que era necesario casarse para tener actividad sexual en porcentajes que oscilan entre 43.4% (Comuna de General Lagos) y 59.4% (P. de Putre).

### Fisiología Reproductiva

**Genitales externos:** Identifican correctamente los genitales externos, los orificios de salida de orina, menstruación y heces fecales, el 18.7% de las mujeres de C. de General Lagos, y el 37.5% en P. de Putre.

**Vagina:** Un Porcentaje elevado de mujeres reconocen que un mismo orificio permite la salida de la menstruación, del feto y la introducción del pene: 71.9% (P. de Putre) a un 90.4% (C. de Putre), excepto en la Comuna de General Lagos en que lo reconoce el 25% de las encuestadas. En una pregunta abierta sobre el nombre del órgano que permite la salida de la menstruación, los porcentajes de mujeres que responden correctamente van desde un 0.0% (C. de General Lagos) a un 35% (C. de Camarones).

En cuanto al nombre del órgano que permite la introducción del pene, aumenta discretamente el porcentaje de respuestas correctas: 19.0% (C. de Putre) a 40% (C. de

Camarones).

**Utero:** Al preguntar en forma general donde se ubica el feto en el cuerpo de la madre, porcentajes superiores al 60%, señalan que es un -órgano especial-. Ante la pregunta directa sobre el nombre de este órgano, porcentajes que van desde un 38% (C. de General Lagos) a un 45% (C. de Camarones) responden correctamente.

**Causa del embarazo:** Porcentajes superiores al 62.0% de las mujeres encuestadas reconocen que es necesario el contacto genital para que haya embarazo.

La alternativa más precisa que se usó fue "la relación sexual fuera del periodo menstrual" y ésta fue seleccionada en porcentajes que van desde un 38% (C. de Putre) a un 56.2% (P. de Putre). Hace excepción la C. de General Lagos en que este porcentaje solo alcanza a un 6.2%.

**Síntomas de Embarazo:** Porcentajes superiores al 65% de la muestra de los 4 grupos, reconocen como síntoma de embarazo, la presencia de amenorrea.

**Síntomas de Parto:** Porcentajes superiores al 67.0% reconocen que el trabajo de parto se inicia con contracciones uterinas seguidas.

### DISCUSIÓN

Las características del grupo estudiado corresponden a lo esperado para una población femenina en edad fértil de la región andina chilena (1). El hombre es el Jefe de la Familia y debe responder por su sustento, alimentación y vestuario (4). Esta afirmación es consistente con lo enunciado en este trabajo. En el mismo texto se señala que estos pueblos otorgan importancia al matrimonio civil y religioso.

El número de hijos también es consecuente con los requerimientos que se plantean a la vida de trabajo agrícola y ganadero propio de estas poblaciones, que utilizan la mano de obra de la familia para recabar mayores ingresos económicos.

La caracterización reproductiva,

también es muy consistente con el tipo de población estudiada. Los nacimientos se espacían con frecuencia por la lactancia prolongada y el difícil acceso al control de salud hace difícil el uso de métodos anticonceptivos, así mismo el valor cultural que se asigna a los hijos, explica el que no se recurra al aborto como medio de regulación de la fecundidad.

La sexualidad se ve condicionada por un fuerte machismo que limita la expresión de estos sentimientos en las mujeres, cuyo rol principal es el ser trabajadoras y sumisas.

Respecto a los conocimientos sobre sus órganos reproductivos se encontró que si bien no conocen en forma precisa la anatomía y fisiología reproductiva tienen nociones generales sobre estas materias.

En conclusión, los resultados del presente estudio demuestran que ésta población presenta patrones culturales referentes a la reproducción que son diferentes a lo observado en las ciudades de Chile, consolidando en éstas poblaciones el matrimonio como un sustento fundamental en el desarrollo de la familia.

## REFERENCIAS

- 1.- CAMPUSANO, J.: "Estudio Descriptivo de la Situación de Lactancia Materna, Desarrollo Psicomotor y Desnutrición en el Niño Menor de 2 años de la Población Altiplánica de Arica", Educación Continua, Hospital "Dr. Juan Noé Crevani, Arica-Chile, 1988.
- 2.-VAN FESSEL, J.J.M.M.: "Holocausto al Proceso. Los aimaras de Tarapacá". Edit. Centros de Estudio y Documentación Latinoamericanos; Amsterdam-Holanda. 1980.
- 3.- Universidad de Tarapacá, Instituto de Antropología y Arqueología. "Culturas de Arica". Edit. Dpto. de Extensión Cultural del Ministerio de Educación, Santiago-Chile. 1985.
- 4.- KROLL G. y col.: "Antecedentes sobre la Familia Aimara y su Rol de Socialización a un Proceso de Cultura" Universidad de Tarapacá, Instituto de Antropología y Arqueología, Arica-Chile. 1986.
- 5.- Programa de Información sobre Población.  
- Population Reports. "El efecto de los Programas de P Planificación Familiar en la Fecundidad. Serie I N° 29. Universidad de Johns Hopkins, U.S.A. 1985.



## VIDA INSTITUCIONAL

### CONTRIBUCION ECUATORIANA AL CONTROL DEL BOCIO ENDEMICO

Dr. R. Fierro Benítez

#### ANTECEDENTES

##### PRIMERA PARTE

Una encuesta realizada a nivel nacional por el Instituto Nacional de Nutrición a finales de la década de los años 50, demostró que el bocio endémico era en nuestro país un grave problema de la Salud Pública. Fué la base para que entre nosotros se iniciaran estudios sistemáticos sobre este capítulo de la biopatología andina (1), a tiempo que también se abordaba el tema de su profilaxis (2). Hasta entonces nada había hecho el país para combatir lo que denominamos "el gran mal andino", pese a que sus consecuencias devastadoras eran conocidas y desde muy antiguo (3-5); a pesar de las voces admonitivas de médicos ecuatorianos de la talla de Gualberto Arcos (6), y de que habían transcurrido cerca de 40 años en que, luego de las contundentes observaciones de Marine (7). En Suiza se utilizó con éxito la yodación de la sal para consumo comunitario, como método de prevención del bocio y del cretinismo endémicos (8). La situación de nuestro país, en este aspecto, no era singular: hasta los años cincuentas eran contados los países que habían implementado medidas profilácticas, tanto que de frente a la gravedad extrema que de un problema que afectaba a millones de personas en el mundo, la Organización Mundial de Salud consideró de su obligación abordar frontalmente el problema que lo calificó de prioritario dentro de la Medicina Social (9). Pese a cuanto se hizo, magras fueron las respuestas de los países interesados: pocos fueron los países que yodizaron la sal. Es así que dicha Organización inició la búsqueda de medidas profilácticas alternativas en la década de los años sesenta. En nuestro continente la Organización Panamericana de la Salud contribuyó a tal empeño de manera decisiva, y estimuló a los investigadores biomédicos a iniciar estudios

pilotos para lograr tal fin. Es en estas circunstancias que se inicia nuestra presencia en el campo de la salud pública mundial.

Hasta los años cincuentas lo que no admitía duda era que el bocio endémico (prevalencia mayor de 10 por ciento), en la mayor parte de la región altoandina, se debía a la carencia crónica de yodo en la alimentación. El primero en definir tal relación fué el científico francés M. Boussingault, a quien a los inicios del siglo XIX hizo observaciones históricas en los territorios del Nuevo Reino de Granada, o Nueva Granada, del cual formábamos parte (10). Tal definición pudo hacerlo en base a la observación de que los pueblos que consumían la sal proveniente de "las salinas yodíferas de los andes" no presentaban bocio, a diferencia de quienes utilizaban la sal proveniente "de la mar del Sur" (del Océano Pacífico), carente de yodo. Aparte de este hecho consagrado, otros aspectos relacionados con la deficiencia de yodo no habían sido definidos aún con propiedad. Tanto que en los textos de mediados del presente siglo no era clara la diferenciación entre cretinismo e hipotiroidismo, por ejemplo.

También en este tema nuestra contribución se hizo presente. En efecto, estudios efectuados contemporaneamente por investigadores australianos, belgas, holandeses (11-13) y por ecuatorianos (14-15) situaron el problema: el cretinismo endémico era un síndrome diferente al hipotiroidismo, y se describieron tres variedades: el cretinismo endémico neurológico, el cretinismo endémico mixedematoso y el cretinismo endémico mixto, una mezcla de neurológico y mixedematoso (16-17). El prevalente en la región andina, y de acuerdo a nuestros estudios, plenamente confirmados después, era el neurológico (14-15), siendo el



mixedematoso extremadamente raro entre los pueblos altoandinos. Pero había algo más, mucho más, en las comunidades serranas estudiadas por los ecuatorianos a partir de 1962 y que se desenvolvían en carencia crónica de yodo. Aparte del bocio y del cretinismo endémicos, identificamos otros trastornos: deficiencia mental severa en sujetos por otra parte aparentemente normales; sordomudez en sujetos también aparentemente normales; franco retardo del desarrollo neuromotor en niños que también podía considerárseles en otros aspectos; y lo más importante de todo: que la deficiencia mental en las comunidades con bocio y cretinismo cubría un amplio espectro que iba desde los casos extremos de retardo mental hasta la subnormalidad que la presentaban porcentajes altamente significativos de los sujetos aparentemente normales (18,19). Es lo que denominamos "RETARDO MENTAL ENDEMICO" (20). Estos hallazgos, especialmente el último, conmocionaron a la comunidad científica internacional. Tanto que este descubrimiento fue citado en el "Textbook of Medicine" de Beeson y Moder-mott, antiguo Cécil (21), y en el tratado de Endocrinología de J.L. De Groot (22), como de nuestra autoría. También fuimos nosotros los primeros en iniciar, en 1981, un programa piloto de tamización de hipotiroidismo neonatal. Los resultados demostraron prevalencia de esta variedad de hipotiroidismo muy superiores a los reportados en los países desarrollados (23). Por otra parte, y desde los inicios de nuestras investigaciones biopatológicas fuimos categóricos en insistir que lo que estábamos evidenciando se debía no tan solo a la deficiencia de yodo sino a la concurrencia de la malnutrición proteica-energética severa en que también se debatían las poblaciones estudiadas (2-5,14,15,18,19,21-25). Estas observaciones, también fueron complicando el problema a escala mundial, una vez que prácticamente no había área en el mundo que sufriera de deficiencia de yodo y que contemporaneamente no padeciera también de malnutrición.

## SEGUNDA PARTE

Es en estas circunstancias, dentro del mencionado marco de referencia, que llegó a nuestro conocimiento que McCullagh en 1963 (21) y Hennessy en 1964 (28) habían empleado

por vía intramuscular, como método de profilaxis del bocio endémico en comunidades altamente endemizadas de Nueva Guinea. Dicho método se comprobó ser efectivo y seguro en cuanto a que no se demostraron efectos adversos. Se trataba de una alternativa con la cual podía corregirse la deficiencia de yodo de manera rápida, y de esta manera tratarse y prevenirse el bocio endémico y otros desórdenes debidos a carencia crónica del halógeno. Lo señalado cobraba especial significado para aquellas áreas del mundo en las que la endemia bociosa era severa, y no se veía en el inmediato futuro posibilidades reales de que se contara con programas eficientes de yodación de la sal. La administración de aceite yodado de depósito partía de la base que el yodo que ingresaba al organismo en cantidades considerables se almacenaba en el tejido adiposo desde donde la glándula tiroidea se hacía de "materia prima" para biosintetizar sus hormonas. Las experiencias de McCullagh y Hennessy no llegaron a determinar la vida útil de tal procedimiento profiláctico: es decir, el lapso que mediaba entre la administración del aceite yodado y el retorno a las cifras basales de la excreción urinaria de yodo, parámetro recíproco de la ingesta.

Con estos antecedentes, en 1966, con los auspicios de la Organización Panamericana de la Salud, fuimos los primeros en utilizar, a escala comunitaria, el nuevo método. Se trataba de iniciar un programa llamado a establecer numerosos elementos de conocimiento, lo cual conduciría a que los organismos internacionales y las autoridades nacionales de salud utilizarán el aceite yodado de depósito en grandes masas poblacionales que se hallaban en riesgo, tanto en América como en Asia y África. Lo cual al presente es una realidad, y una aportación ecuatoriana a la Salud Pública internacional.

Cuando iniciamos el programa, nuestro país no contaba con sal yodada. Es tan solo en 1969 que el Congreso Nacional expide la ley por la cual se obliga a que la sal para consumo humano sea yodada. Sin embargo hasta 1978 el país no había logrado implementar apropiadamente dicha medida profiláctica. Hasta 1981 más del 50 por ciento de la población campesina continuaba en deficiencia de yodo. Es tan solo en los últimos seis años que el programa nacional de yodación de



la sal ha entrado en una etapa de eficiencia, en base al control adecuado, tanto a nivel de fábrica como de consumidor. Pese a ello, al menos un 15 por ciento del campesinado serrano no consume sal yodada, de acuerdo a nuestras observaciones más recientes.

El presente trabajo de investigación se refiere únicamente a los efectos de la corrección de la deficiencia crónica de yodo, por medio de la administración intramuscular de aceite yodado, sobre los desordenes relacionados con tal deficiencia.

## EL PROGRAMA: MATERIAL Y METODOS

El programa lo iniciamos en Marzo de 1966, en dos comunidades campesinas serranas: Tocachi y La Esperanza (29-31). Por aquel entonces estas dos poblaciones, vecinas, eran similares en cuanto a aislamiento, composición étnica, grado de deficiencia de yodo y condiciones socio-económicas (malnutrición-proteico-energética, ingreso anual per cápita, privación cultural, etc.). Presentaban similares prevalencia de bocio y de cretinismo endémicos. Aquel mes de Marzo de 1966, la población total de Tocachi fue tratada por medio de administración intramuscular de aceite yodado (Ethiodol); La Esperanza, permaneció como población control. Todas las mujeres de edad fértil y los niños que habían nacido en Tocachi fueron reinyectados o inyectados en 1970, 1974, 1978, 1982, 1986 y 1991. Todos los niños que fueron naciendo con posterioridad a la iniciación del programa fueron examinados a tiempo del nacimiento y a edades claves del desarrollo: tanto su crecimiento físico como su maduración neuromotora fue estudiada hasta que cumplían 5 años de edad (32-33). Esta parte del programa concluyó en 1973. Aquel año, la capacidad intelectual de los niños que tenían de 3 a 7 años de edad fue estudiada (34). En 1981 iniciamos el subprograma relacionado con el despistaje del hipotiroidismo neonatal (35). También en 1981, en los sujetos que habían nacido de Octubre de 1966 a 1973 (y que tenían, por consiguiente de 8 a 15 años) los efectos del aceite yodado sobre el desarrollo psiconeurológico fue estudiado por medio de pruebas previamente adaptadas y estandarizadas (34,36-41) y por la evaluación de la escolaridad y el rendimiento escolar. En Octubre de 1987 efectuamos un estudio de segui-

miento de todos aquellos sujetos a quienes se les evaluó en 1981, en términos de ocupación y migración.

También la prevalencia del bocio ha sido evaluada periódicamente en ambas comunidades. La última encuesta, sobre la población total, tuvo lugar en 1991. La clasificación empleada desde 1966 fue recomendada por la Organización Panamericana de la Salud (42), en cuya definición participamos.

A partir de 1988, nuestros esfuerzos se han orientado a dilucidar ciertos aspectos de la utilización del aceite yodado de depósito que permanecían ignorados. Tal los efectos de la malnutrición sobre su "vida útil", ya reportado (43), y la excreción de yodo por leche materna cuando el aceite yodado es administrado oral o intramuscular, así como también su "vida útil" cuando se lo administra por esas vías a niños menores de tres años. Estas dos últimas investigaciones se hallan concluidas y en proceso de tabulación y análisis de los resultados.

## EL PROGRAMA: RESULTADOS

### PRIMERA PARTE

Para la interpretación de los resultados obtenidos hasta 1973, es decir en niños de hasta 7 años de edad, se utilizó la siguiente clasificación: a) "Niños tratados tempranamente" (NTT): aquellos nacidos de madres a quienes se les trató antes del segundo trimestre del embarazo o antes de la concepción; b) "Niños tratados tardíamente" (NTTar.): aquellos nacidos de madres que fueron tratadas en cualquier momento a partir del 2do trimestre del embarazo en adelante, y c) "Niños no tratados" (NNT): son los niños que nacieron en la población control a partir de 1966.

Los resultados pueden resumirse como sigue: En niños tratados tempranamente: 1) Se previno el bocio y la sordomudez; 2) Mejoró significativamente la función motora gruesa y la actividad refleja, en relación a los NNT; 3) Tanto en los NNT como en los NTTar y en los NNT el desarrollo neuromotor, globalmente considerado, se halló retardo en relación a los estándares utilizados (32, 33, 40-46); 4) No se halló un solo caso de lo que denominamos "retardo neuromotor global



grave" (45) tanto en NTT como en los NT-Tar. El 2 por ciento de los NNT presentaron dicho cuadro: retardo profundo en todas las cuatro grandes áreas del desarrollo neuromotor (personal-social, maduración refleja, lingüística y motora). Seis de los diez niños que presentaron tal retardo fallecieron antes de los dos años de edad. La capacidad mental de los cuatro niños supervivientes se halló severamente retrasada (QI menor de 40), y fueron diagnosticados de cretinos endémicos. Uno de estos cuatro niños presentó además hipotiroidismo; con la particularidad que tanto su madre como los padres de ella eran también hipotiroideos (47); 5) El crecimiento físico fue similar en los tres grupos de niños, y 6) En los tres grupos, el rendimiento intelectual en términos de su capacidad mental fue modesta a juzgar por los Cuocientes Intelectuales (QI) logrados. Con las siguientes matizaciones: En los NTT: a) Cuando la distribución de los valores de los Cuocientes Intelectuales (QIs) fueron graficados, la curva resultante mostró una clara tendencia hacia la normalidad, y b) No se halló un solo caso con deficiencia mental profunda (QI menor a 50); En NTTar.: a) La curva mostró una clara tendencia en dirección a la deficiencia mental; b) 8 por ciento de ellos presentaron QIs menores a 50 (deficiencia mental profunda) (es decir se dieron casos de retardo mental severo sin sordomudez), y c) El espectro de la capacidad intelectual fue extenso, y cubría todas las categorías mentales, al igual que ocurría entre los NNT (48-50).

## SEGUNDA PARTE

En 1981, en niños que habían nacido de Octubre de 1966 a Octubre de 1973 (cuando ellos tenían de 8 a 15) los resultados fueron los siguientes (aquí el término "Niños Tratados" (NT) se refiere a aquellos que nacieron de madres que fueron tratadas antes de la concepción o durante el primer trimestre del embarazo; y Niños no Tratados (NNT) aquellos que nacieron en la población control en el mismo lapso: 1) El porcentaje de NNT que salieron de la escuela por incapacidad mental fue mayor en más del doble que el de los NT (13.3% vs. 5.4%); 2) El rendimiento escolar fue mejor en los NT en términos del grado de escolaridad al que llegaron, años repetidos, calificaciones obtenidas, etc.; 3) No se hallaron diferencias significativas entre los NT y

los NNT en cuanto a los resultados obtenidos con los tests de Terman-Merrill, Wechsler y Goodenough; 4) Los NT fueron mucho más capaces que los NNT con el Test de Bender, El cual evalúa la integración de las funciones sobre la base de items viso-motores. Igual diferencia se obtuvo con el Test de Goddard, el cual básicamente evalúa el desarrollo psicomotor; 5) Los NT fueron algo más aptos con el Test de Raven. Tanto en los NT como los NNT el rendimiento escolar fue deficiente, especialmente en lectura, escritura y matemáticas, sin embargo los NNT presentaron un menor rendimiento en dichas áreas. Los problemas hallados no pudieron atribuirse a dislexia o disgrafía, sino a un retardo global acompañado de un bajo nivel de comprensión de lo que los niños leían o escribían, bajo nivel de abstracción y generalización, deficiente vocabulario, inestabilidad motora y, lo que más impresiona, una memoria muy débil (51, 52).

## TERCERA PARTE

En cuanto al subprograma relacionado con la búsqueda (screening) del hipotiroidismo neonatal, no se halló un solo caso de hipotiroidismo entre los niños tratados tardía o tempranamente. La prevalencia del hipotiroidismo neonatal entre los niños no tratados fue del 1.68%. Además, el 3.5% de las madres de la población no tratada presentó también hipotiroidismo. Dos de las ocho mujeres diagnosticadas como hipotiroideas tuvieron 2 niños que fueron también hipotiroideos (53).

## CUARTA PARTE

En la encuesta realizada en 1986, es decir luego de 20 años de iniciado el Programa, los resultados se resumen en la tabla 1 (54): Es decir: en tanto la población no tratada, La Esperanza, la prevalencia de bocio se redujo en un 15%, en la tratada, Tocachi, reducción fue del 75%. Sin embargo el dato más significativo lo obtuvimos comparando las prevalencias en sujetos mayores y menores de 20 años.

Los resultados constan en la tabla 2

Es decir los sujetos de hasta 20 años de edad constituyen un universo libre de bocio endémico. Lo cual se incluye, por su significación, en un hecho histórico dentro de los



Tabla 1.- Prevalencia de Bocio(%) en Tocachi y la Esperanza, Ecuador

AÑO	TOCACHI	LA ESPERANZA
1966	69.7	52.8
1986	17.5	44.8

Tabla 2.- Tamaño de la tiroides en Tocachi, 1986

GRADO	Menores 20 años	Mayores 20 años
0a	65.2	51.2
0b	29.3	11.2
I	5.4	29.7
II	---	6.1
III	---	1.0
BOCIO	5.4	36.9

anales de la biopatología andina.

#### QUINTA PARTE

En Octubre de 1987 efectuamos un estudio de seguimiento de quienes habían nacido bajo el programa de Octubre, 66 a Octubre, 72 (sujetos de hasta 21 años). un mayor porcentaje de las personas tratadas ingresaron a escuelas técnicas, al colegio y a la universidad. El número de artesanos fue igualmente mayor entre los tratados. La psicomotricidad también fue mayor en ellos, y la diferencia con los no tratados fue significativa ( $p < 0.05$ ). Igualmente la integración de funciones, en base a ítems viso-motores, fue netamente superior en los tratados. Dicha integración fue normal en el 75% de ellos, frente al 56% de los no tratados (55).

#### RESUMEN DE LOS RESULTADOS

1) Tanto la corrección "temprana" como la "tardía" lograron prevenir el bocio endémico, el cretinismo endémico (el cuadro completo), el hipotiroidismo neonatal endémico, la sordomudez endémica, y produjeron una neta mejora de la maduración refleja y la psicomotricidad.

2) Tan sólo la corrección "temprana" previno el retardo mental profundo.

3) Tanto en el universo tratado "temprana-

mente" como en el tratado "tardíamente" un porcentaje significativo presentó subnormalidad intelectual.

4) El crecimiento físico no se incrementó en todo el universo tratado en relación al no tratado.

#### CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos nos llevan a interpretarlos a la luz de los siguientes hechos: a) El desarrollo cerebral se inicia en etapas tempranas de la embriogénesis: aproximadamente a las 7ma. semana de la gestación; b) La biosíntesis hormonal se inicia en la tiroides fetal a las 12 semanas de la gestación; c) El desarrollo coclear se inicia al comienzo del segundo trimestre de la gestación, y d) La malnutrición proteico-energética y la privación cultural se han mantenido en iguales términos, en las poblaciones estudiadas, durante el lapso de 25 años que cubre el Programa de investigación, motivo de esta comunicación.

Sobre las bases mencionadas se concluye: 1) Que la deficiencia mental profunda se debe o a un "estado de hipotiroidismo" de la gestante o a una acción extratiroidea del yodo, lo cual afectaría el desarrollo cerebral en etapas tempranas de la embriogénesis cuando aún no funciona la tiroides fetal; 2) La sordomudez (mudez secundaria o sordera) se halla en relación con el funcionamiento de la

tiroides fetal, y se debe a hipotiroidismo fetal; 3) A la corrección del hipotiroidismo fetal debe atribuirse el mejor desarrollo de la maduración refleja, la integración de funciones y la psicomotricidad; 4) La subnormalidad mental, presente también en el universo tratado, debe atribuirse a otros factores que no son la deficiencia de yodo, entre los que destacan la malnutrición proteico-energética y la privación cultural; 5) No se incrementó significativamente el crecimiento físico en el universo tratado, una vez que no se corrigió contemporáneamente la malnutrición, y 6) El cuadro de "retardo neuromotor global grave", el cretinismo endémico, debe atribuirse a la concurrencia en el mismo sujeto de hipotiroidismo debido a la carencia de yodo, y de la malnutrición proteico-energética. En efecto, tanto el hipotiroidismo como la malnutrición producen alteraciones en la mielinogénesis y en la mielinización. Dicho cuadro sería la consecuencia de una potenciada alteración de la mielinogénesis y de la mielinización, según sugieren nuestras investigaciones en ratas (56).

## REFERENCIAS

\* Relación sistemática sobre las investigaciones realizadas en la Escuela Politécnica Nacional, a partir de 1966, hasta el presente, relacionadas con la utilización del aceite yodado de depósito. En dichas investigaciones han intervenido decenas de colaboradores entre los que se destacan: Mat. Dr. Jaime Andrade, Ing. Marcelo Coronel y Sr. Oswaldo Vaca; y los doctores: Eduardo Estrella, Carlos Jaramillo, José Suárez, Víctor Pacheco, Marcelo Román, Guillermo Troya, Francisco Fierro, Alfredo Jijón Letor, Santiago Córdova, Ramiro Cazar, Sylvia Mancheno, Hernán Sandoval, Roy Moncayo, Jacinto Vargas, Eduardo Gualotuña, Gonzalo Sevilla, Cecilia Alarcón, Fernando Torres, Francisco Guerra, Federico Garcés, Nay Yáñez, Pedro Lara, María León, Gustavo Fierro, Diego Larrea, Gustavo Molina, María Borja y Marcela Drouet.

AGRADECIMIENTO: A la Organización Panamericana de la Salud, al Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos, a la Fundación "Joseph Benotti", a la Fundación Internacional de Nutrición por las becas de investigación (Grants) proporcionadas; y al Ministerio de Salud Pública de nuestro país

por su apoyo y patrocinio

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fierro Benítez, R. y Recalde Mora, F. Estudios Previos y planificación de los trabajos de investigación sobre bocio endémico en la región andina. Ed. Universitaria, Quito, 1959.
2. Fierro Benítez, R. Anotaciones sobre la profilaxis del bocio endémico. Ed. Universitaria, Quito, 1959.
3. Fierro Benítez, R. Historia de la Deficiencia Mental Endémica en la región andina. *Aselepio (Madrid)* 34: 339, 1982.
4. Fierro Benítez, R. Las enfermedades por deficiencia de yodo en siglo XVIII y en Ecuador actual. Coloquio "Ecuador 86", Ed. del Banco Central, Quito, 1986.
5. Fierro Benítez, R. El bocio endémico en los Andes. Simposio - homenaje al Dr. Gregorio Marañón. Ed. Universidad Complutense, Madrid, 1987.
6. Arcos, G. Evolución de la Medicina en el Ecuador. Ed. Casa de la Cultura Ecuatoriana, Quito, 1979 (3ª edición).
7. Matovinovic, J. David Marine (1880 - 1976): Gestor of thyroidology. *Biol. Med.* 35: 575, 1976.
8. Wespi, H.J. Abnahme der taubstummheit in der Schweiz als Folge der Kropfprophylaxe mit jodiertem Kochsalz. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 28: 625, 1945.
9. ENDEMIC GOITER. Bull. WHO, Genève, 1958, vol. 18, No. 1-2.
10. Boussingault, M. VIAJES CIENTIFICOS A LOS ANDES ECUATORIALES. Ed. Lasserre, Paris, 1849.
11. Delange, F. et al. Endemic cretinism in Idju Island. In ENDEMIC CRETINISM (B.S. Hetzel and P.O. Pharoah, eds.). Monograph series No. 2, Surrey Beatty, Australia, 1971, p. 33.
12. Choufoer, J.C. et al. Endemic goiter in Western New Guinea. II. Clinical picture, incidence and pathogenesis of endemic cretinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 25: 385, 1965.
13. Bastenie, P.A. et al. Endemic goiter in the Uele region. III. Endemic cretinism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 22: 187, 1962.
14. Fierro Benítez, R. et al. Endemic cretinism in the Andean region of Ecuador. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 30: 228, 1970.
15. Fierro Benítez, R. et al. The clinical pattern of cretinism as seen in highland Ecuador. *Am. J. Clin. Nutrition* 27: 531, 1974.
16. Ibbertson, H.K. et al. Endemic cretinism in Nepal. In ENDEMIC GOITER (B. S. Hetzel and P. O. Pharoah,



- eds.). Monograph Series NO.2, Surrey Beatty, Australia, 1971, p. 71.
17. Stanbury, J.B. and Fierro Benítez, R. The varied manifestation of Endemic Cretinism. *Trans. Amer. Clin. Climatol. Assoc.* 85: 6, 1973.
  18. Fierro Benítez, R. et al. Yodo bocio y cretinismo endémicos en la región andina de Ecuador. *Rev. Ecuat. Med. Cienc. Biol.* 5: 15, 1967.
  19. Fierro Benítez, R. et al. Endemic goiter and endemic cretinism in the Andean region. *New England J. Med.* 280: 296 < 1969.
  20. Fierro Benítez, R. The effect of iodine deficiency correction (IDC) by iodized oil on endemic mental retardation (EMR) of the Andean rural communities endemicized by goiter. In *FRONTIERS IN THYROIDOLOGY* (G. Medeiros- Neto and E. Gaitán, eds.). Plenum Medical Book Company, New York, 1986, vol.2, p. 1051.
  21. DeGroot, L.J. The Thyroid. In *TEXTBOOK OF MEDICINE* (P.B. Beeson and McDermott eds.). W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1975, p.1703.
  22. Medeiros-Neto, G. Endemic goiter and endemic cretinism. In *TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY* (L.J. DeGroot, ed.). Grune-Stanton Co., New York, 1989, p. 746.
  23. Fierro Benítez, R. Significance of endemic goiter in the evolution of the Andean Rural Communities. *Acta Endocrinol. Supplementum* 179, 74: 61, 1973.
  24. Fierro Benítez, R. et al. Biopatología y nutrición. *América Indígena (México)* 34: 777, 1974.
  25. Fierro Benítez, R. et al. Protein-calorie malnutrition and iodine deficiency: effects of mental development, language and audition. In *NUTRITION IN TRANSITION*. AMA, Chicago, 1978, p. 254.
  26. Fierro Benítez, R. Poblaciones campesinas en regresión. Ed. Casa de la Cultura Ecuatoriana, Quito, 1960.
  27. McCullagh, S.F. The Huen Peninsula Endemic. I. The effectiveness of I.M. Depot of iodized Oil in the Control of Endemic Goiter. *The Med. J. Australia* 1: 769, 1963.
  28. Hennessy, W.E. Goiter prophylaxis in New Guinea with intramuscular injection of iodized oil. *The Med. J. Australia* 1:505, 1964.
  29. Fierro Benítez, R. and Stanbury, J.B. The effectiveness of iodized oil in goiter prevention in rural Ecuador. In *WESTERN HEMISPHERE NUTRITION CONGRESS II*. AMA, San Juan, Puerto Rico, 1968, p. 58.
  30. Fierro Benítez, R. et al. Iodized oil in the prevention of endemic goiter and associated defects in the Andean Region of Ecuador. In *ENDEMIC GOITER* (J.B. Stanbury ed.). PAHO Sc. Pub. No.193, Washington, D.C., 1969, p. 305.
  31. Kevany, J., Fierro Benítez, R. et al. Prophylaxis and treatment of endemic goiter with iodized oil in rural Ecuador and Perú. *AmJ. Clin Nutrition* 22: 1597, 1969.
  32. Gesell, A. *CHILDREN FROM ONE TO FOUR YEARS*. Ed. Paidós, Bs. Ars., 1966.
  33. Gesell, A. and Amatruda, C.S. *DIAGNOSTICO DEL DESARROLLO NORMAL Y ANORMAL DEL NIÑO*. Ed. Paidós, Bs.Ars. 1966.
  34. Terman, L.M. and Merrill, M.A. *STANFORD-BINET INTELLIGENCE SCALE*. Houghton Mifflin Co. Boston, 1962.
  35. Walfisch, P.C. et al. Neonatal Screening for inborn errors of metabolism. Springer-Verlag, Berlín, 1980, p. 229.
  36. Pichot, P. *LOS TEST MENTALES*. Ed. Paidós, Bs.Ars., 1963.
  37. Navas, M. *ESCALA DE ACTITUD MENTAL DE BINET-TERMAN*. Quito, 1971.
  38. Navas, M. *PRUEBA DE ACTITUD INTELECTUAL DE WESCHLER*. Quito, 1969.
  39. Goodenough, F. *TEST DE INTELIGENCIA INFANTIL POR MEDIO DEL DIBUJO DE LA FIGURA HUMANA*. Ed. Paidós, Bs.Ars., 1957.
  40. Bender, L. *TEST GESTALGICO VISOMOTOR: USOS Y APLICACIONES CLINICAS*. Ed. Paidós, Bs.Ars., 1977.
  41. Godard, G.S. *TEST DE REINTEGRACION MOTRIZ*. Ed. Paidós, Bs.Ars., 1975.
  42. PAHO Sc. Pub. No.292, Washington, D.C., 1974, p. 267.
  43. Fierro Benítez, R. et al. Influence of nutritional state on the disposal of orally and intramuscularly administered iodized oil to iodine repleted older children and women. *J. Endocrinol. Invest.* 12: 405, 1989.
  44. Fierro Benítez, R. et al. Profilaxis del bocio endémico, y defectos asociados con la endemia, por medio de la administración intramuscular de aceite yodado. II Congreso Bolivariano de Endocrinología. Simposios, Lima, 1970, p. 45.
  45. Fierro Benítez, R. et al. The effect of goiter prophylaxis with iodized oil on the prevention of endemic cretinism. In *FURTHER ADVANCES IN THYROID RESEARCH* (K. Fellinger and R. Höfer eds.) Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien, 1971, p.61.
  46. Fierro Benítez, R. et al. The role of iodine on intellectual deficiency in areas of chronic iodine deficiency and protein-calorie malnutrition. X International Congress of Nutrition. Aetas, Kyoto, 1975, p. 37.
  47. Stanbury, J.B., Fierro Benítez, R. et al. Endemic

goiter with hypothyroidism in three generations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29: 1596, 1969.

48. Fierro Benítez, R. et al. The role of iodine on intellectual development in an area of endemic goiter. In *ENDEMIC GOITER AND CRETINISM* (J.T. Dunn and G. Medeiros-Neto, eds.), PAHO Sc. Pub. No. 292, Washington, D.C. 1974, p. 135.

49. Fierro Benítez, R. et al. Effect of the chronic iodine deficiency correction on intelligence. *Israel J. Med. Sc.* 8: 11, 1972.

50. Fierro Benítez, R. et al. Effect of iodine correction early in fetal life on intelligence Quotient. In *HUMAN DEVELOPMENT AND THE THYROID GLAND* (J.B. Stanbury and R.L. Kroc, eds.), Plenum Publishing Corporation, New York, 1972, p. 239.

51. Fierro Benítez, R. et al. Long-term effect of correction of iodine deficiency on psychomotor and intellectual development. In *TOWARDS THE ERADICATION OF ENDEMIC GOITER, CRETINISM, AND IODINE DEFICIENCY* (J.L. Dunn, E.A. Pretell, C.H. Daza and F.E. Viteri, eds.), PAHO Sc. Pub. No. 502, Washington D.C., 1986, p. 182.

52. Fierro Benítez, R. et al. Effect on the school children

of prophylaxis of mothers with iodized oil in an area of iodine deficiency. *J. Endocrinol. Invest.* 11:327, 1988.

53. Fierro Benítez, R. et al. A pilot program for screening congenital hypothyroidism in an underdevelopment country. In *IODINE DEFICIENCY DISORDERS AND CONGENITAL HYPOTHYROIDISM* (G. Medeiros-Neto, R.M.B. Maciel and A. Halpern, eds.), ACHE, Sao Paulo, 1986, p.261.

54. Fierro Benítez, R y Pacheco Bastidas, V.M. Efectos sobre la prevalencia de bocio, en una comunidad campesina andina, en 20 años de la utilización del aceite yodado de depósito. XI Congreso Panamericano de Endocrinología. Actas, La Habana, 1986, No. 40, vol. 2.

55. Fierro Benítez, R. et al. Early correction of iodine deficiency and late effects on psychomotor capabilities and migration. In *IODINE AND THE BRAIN* (R. DeLong, ed.), Bethesda, USA, 1988, p. 289.

56. Fierro Benítez, R. et al. Accentuation of cross locomotor activity in the progeny of rats fed a low-iodine diet (LID) during and after pregnancy. In *FRONTIERS IN THYROIDOLOGY* (G. Medeiros-Neto and E. Gaitán, eds.), Plenum Medical Book Co., New York, 1986, vol.2, p. 1013.



## INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

Enviar los manuscritos al Editor Arturo Villena y Gustavo Gonzáles Rengifo, Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Apartado 1843 Lima - Perú. Acta Andina publicará artículos relacionados a investigaciones en Biopatología Andina. Los manuscritos deben observar las siguientes normas: tratar temas relacionados a la Biopatología Andina, ser originales e inéditos y pertenecer a cualquiera de las siguientes categorías: temas de revisión, artículo in extenso, comunicación corta o carta al editor. Los temas de revisión serán publicados por invitación del Editor. Los artículos originales serán redactados según el siguiente esquema: resumen en español e inglés, introducción, material y métodos, resultados, discusión, agradecimientos y referencias bibliográficas. Los manuscritos serán revisados por dos o más árbitros designados por el editor.

**Manuscrito:** Deberá ser conciso y de fácil lectura, tipeado a doble espacio en papel bond A4 con márgenes de 25mm. y enviado por triplicado. En la página del título incluya los nombres completos de los autores, sus grados y títulos académicos, sus filiaciones institucionales y la dirección completa del autor responsable de la correspondencia. Las referencias, tablas y figuras deben ser tipeadas en hojas adicionales: las tablas serán numeradas correlativamente en números arábigos. Cada tabla debe tener un título descriptivo breve; use sólo líneas horizontales. Las notas de pie serán numeradas consecutivamente con números arábigos. Al final de la página del resumen debe colocarse 3 a 10 palabras claves o frases cortas.

**Referencias:** La citación en el texto será indicada por paréntesis donde debe figurar el nombre del primer autor y sus colaboradores seguido del año de la publicación. La lista de referencias deberá ser tipeada a doble espacio y será representada en forma alfabética. Las referencias, deben seguir los siguientes ejemplos:

Revista: Picón-Reátegui E. 1981. Effect of Glucagon on carbohydrate Metabolism in High-Altitude residents. Arch.Biol. Andina; 11:6-15

Libro Editado: Little M.A. and J.M. Hanna. The response of high altitude populations to cold and others stresses. In: The Biology of High Altitude Peoples, edited by P.T.Baker. Cambridge, UK:Cambridge Univ. Press, 1978, p251-298.

**Ilustraciones:** Deben ser de buena calidad de modo tal que permita su reproducción sin retoques, de preferencia el doble del tamaño que será publicado. Las fotografías deberán ser en blanco y negro. Los símbolos, letras y números deben ser los suficientemente claros y grandes que permitan ser leídos luego de la reducción. El reverso de cada figura debe incluir un número de secuencia, el nombre del autor y la orientación del gráfico. Las microfotografías deben tener una escala interna marcada. Las fotografías de pacientes o sujetos no deben ser identificables salvo que cuenten con el permiso correspondiente.

## INFORMATION FOR AUTHIORS

Manuscripts should be submitted to the Editor Arturo Villena; Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Apartado 1843, Lima-Perú. Acta Andina will publish papers concerned with research in Andean Biopathology. The papers submitted could be review articles, original articles, short communications or letters to the Editor. Review articles will be published by invitation of the Editor. Original articles should be written with the following schem: Abstract in Spanish and English; Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Acknowledgement and References. Manuscripts will be reviewed critically by two or more referees.

**Manuscripts:** The manuscript must be concise and easy to read. It should be typed double-spaced on good quality paper with margins of 25 mm and submitted in triplicate. On the title page, include the full name of authors, academic or professional affiliations, and complete address for the corresponding author. References, tabular material, and figure legends should be typed on separate sheets. Tables are numbered in order of their mention with arabic numerals. Each table should have a brief descriptive title. Use horizontal lines only. Footnotes to the text are numbered consecutively with superior arabic numbers. Three to 10 Key words or short phrases should be added to the bottom of the abstract page.

**References:** Citation in the text is by parenthesis, i.e. (...) corresponding to the name of the first author and/or his collaborators like "et al", followed by the year of the publication. References should be typed double spaced and should be arranged alphabetically. References should be styled as follows:

Journal: Picón-Reátegui E. 1981. Effect of Glucagon on Carbohydrate Metabolism in High-Altitude residents. Arch. Biol. Andina; 11:6-15

Edited book: Little M.A. and J.M. Hanna. The response of high altitude populations to cold and other stresses. In: The Biology of High Altitude Peoples, edited by P.T. Baker. Cambridge, UK:Cambridge Univ. Press, 1978, p251-298

**Illustrations:** Figures should be professionally designed. Glossy black-and-white photographs are requested. Symbols, lettering, and numbering should be clear and large enough to remain legible after the figure has been reduced. The back of each figure should include the sequence number, the name of the authors, and the proper orientation (e.g., "Top") Photomicrographs should have internal scale markers. Photographs of patients should not be identifiable or their pictures must accompanied by written permission.