



ISSN 1019 - 4347

Volúmen III

Número 2

1994

# Acta Andina

ORGANO OFICIAL DE LA ASOCIACION DE INSTITUTOS DE BIOPATOLOGIA ANDINA

1994

Vol. 3

Nº 2



EDITADA POR EL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES DE LA  
ALTURA, 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  
Codeco - Chile

**María Elizabeth González**  
Directora del Centro de Investigación de Biología Andina  
Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
Lima - Perú

## COMITE EDITORIAL

Roger Guerra-García (Perú)  
Carlos Monge (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 inicialmenete en volúmenes semestrales.

Suscripción 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****Volumen 3, Número 2, 1994****INDICE****TEMAS DE REVISION**

Endocrinología en las grandes alturas Gustavo F. Gonzales	83
Las arterias pulmonares distales en los habitantes de las alturas Jaime Ríos-Dalenz	113

**ARTICULOS ORIGINALES**

Acción de la prolactina en los niveles de testosterona plasmática en ratas sometidas a hipoxia de altura Elydia Mujica	125
Gingivitis en gestantes nativas de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m). Giovanni L. Santiago	137
Niveles séricos maternos y neonatales de insulina y factores de crecimiento insulino-símiles I y II (IGF I y II) en altura y nivel del mar Enrique Cipriani., Jaime Villena., Marco Martínez., Carlos Roe y Olimpia Arauco	145
Parto en posición sentada en la Oroya (3780 m). Marco Martínez., Víctor Fernández., Luis Escate., Antonio Sánchez y Hugo Villa	151

**VIDA INSTITUCIONAL**

Edición de libros	155
Anuncios	157
Índice de materias y autores	159
Agradecimientos	160

## TEMAS DE REVISIÓN

## ENDOCRINOLOGIA EN LAS GRANDES ALTURAS

Gustavo F. Gonzales

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

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

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

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

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

## 1. Introducción

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

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

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

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

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

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

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

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

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

nismos fisiológicos básicos para la adaptación al ambiente.

## 2. Aspectos neuroendocrinos

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

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

La serotonina sanguínea se incrementa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3. Hipotálamo

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

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

#### Funciones del hipotálamo: Generalidades

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

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

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

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

#### Control del sistema endocrino

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

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

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

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

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

#### *Estudios en la tercera edad*

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

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

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

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

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

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

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

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

La regulación de la ingesta de alimento

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

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

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

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

## Regulación de la temperatura

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

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

explicar las diferencias en la temperatura basal.

## 4. Función Hipofisiaria

### 4.1 Hipófisis anterior

#### Hormona del Crecimiento

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

Normalmente los hombres nativos del

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Tolerancia oral a la glucosa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Respuesta al ejercicio*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Gonadotropinas**

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

#### *Hormona luteinizante en hombres adultos*

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

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

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

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

### *Hormona luteinizante en mujeres adultas*

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

### *Hormona luteinizante en niños*

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

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

En los varones de la altura entre 7 y 15 años, los niveles de LH fueron similares a los de nivel del mar (Llerena, 1973).

### *Hormona folículo estimulante en hombres adultos*

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

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

### *β- Endorfinas*

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

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

#### 4.2. Hipófisis Posterior

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

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

### 5. Función Tiroidea

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

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

el estado funcional tiroideo (Pretell, 1992).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La curva post-natal de  $T_3$  reversa ( $rt_3$ ) en recién nacidos de altura no muestra el descenso progresivo esperado y su concentración a las 48 h fue significativamente mayor que a nivel del mar. Los niveles de tiroglobulina en las 2 primeras horas de nacido permanecieron sin cambios importantes y fueron comparables en ambas altitudes. La anti-tiroglobulina tendió a ser más baja a nivel del mar. Estos hallazgos favorecen la hipótesis que en los recién nacidos de altura hay un retardo en la maduración o activación de la 5'-deiodinasa, que interviene en la conversión periférica de iodoftironinas (Pretell y Villena, 1986).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se ha demostrado en un estudio previo en Cerro de Pasco (4340 m) y Morococha (4500 m) que la deficiencia de iodo se presenta en el 57% de los nativos, y que ante esta situación la concentración de tiroxina resulta menor que la observada en el nativo de la altura con iodo normal. En el mal de montaña crónico se observa una menor concentración de tiroxina que se agrava si además existe deficiencia de iodo (Pretell, 1986); igual ocurre con los niveles de tri-iodotironina. En conclusión, la altura per se produce bajos niveles periféricos de  $T_3$ ; en el mal de montaña crónico hay un compromiso de la función tiroidea, y la deficiencia de iodo sobreagregada agrava el estado tiroideo (Pretell, 1986).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Glicemia en niños de la altura

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

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

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

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

### Glicemia en hombres nativos de la altura

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

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

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

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

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

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

### Tolerancia oral a la glucosa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Grupo	Glicemia mg%	AGNE $\mu\text{Eq}/\text{l}$	Insulina $\mu\text{U}/\text{ml}$
Nativos de altura	54.8 ± 3.2	630 ± 98	5.57 ± 0.90
Mal de Montaña Crónico	62.0 ± 3.5	479 ± 120	6.62 ± 0.94

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

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

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

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

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

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

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

Al realizar la prueba de la tolbutamida

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Respuesta al ejercicio*

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

#### *Prueba de glucagón*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Detección de diabetes gestacional*

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

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

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

#### Diabetes mellitus tipo I en la altura

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

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

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

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

#### Diabetes tipo II en la altura

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

TABLA 12. Prevalencia de diabetes mellitus en la altura

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

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

#### Lípidos en la altura

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 7. Función adrenal

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

### 7.1. Corteza adrenal

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

#### Zona Glomerular: Aldosterona

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Zona Fascicular: Cortisol

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

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

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

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

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

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

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

La administración endovenosa de 0.25

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

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

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

#### Zona reticular: Andrógenos adrenales

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

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

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

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

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

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

## 7.2. Médula adrenal

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

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

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

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

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

## 8. Función testicular

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

### Estudios en humanos

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

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

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

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

### Respuesta al hCG

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

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

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

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

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

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

### Función testicular en el mal de montaña crónico

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

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

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

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

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

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

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

## 9. Función ovárica

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

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

Durante la gestación se ha demostrado que los niveles de progesterona sérica son similares en la altura y nivel del mar (Gonzales y col, 1992) (Tabla 15).

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

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

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

## 10. Ciclo vital en la altura

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

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

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

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

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

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

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

## REFERENCIAS

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

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

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

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

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

## TEMAS DE REVISIÓN

### LAS ARTERIA PULMONARES DISTALES EN LOS HABITANTES DE LAS ALTURAS

Jaime Ríos-Dalenz

Departamento de Patologíaa, Facultad de Medicina,  
Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia

**RESUMEN.** El estudio de las arterias pulmonares, en el hombre y en los animales que viven en las grandes alturas, ha demostrado la existencia de varios cambios morfológicos, como la muscularización de las arteriolas así como la proliferación de células musculares lisas en la íntima de las arterias distales. Estos cambios están relacionados con una vasoconstricción como respuesta a la hipoxia y al desarrollo de una hipertensión arterial pulmonar que, en algunos casos, se asocian con hipertrofia ventricular derecha e insuficiencia cardíaca congestiva, como en la enfermedad subaguda de la altura, descrita en el Himalaya y en los Andes en el hombre y en ciertas especies animales.

Una posible pérdida de la respuesta vasoconstrictiva por transmisión genética a la hipoxia crónica se ha observado como una aclimatación o adaptación a las grandes alturas.

**SUMMARY.** The study of the pulmonary arteries in man and animals that live at high altitude, have shown several morphologic changes, like muscularization of the pulmonary arterioles as well as intimal proliferation of smooth muscle cells of the distal arteries. These changes are related to vasoconstriction as a response to hypoxia and the development of pulmonary arterial hypertension that, in some cases, are associated with right ventricular hypertrophy and congestive cardiac failure as in the subacute high-altitude disease, described in the Himalaya and the Andes in man and certain animals species.

A possible loss of the vasoconstrictive response by genetic transmission to chronic hypoxia have been observed as aclimatization or adaptation to high altitude.

#### 1. Introducción

La problemática de la vida en las grandes alturas y, por ende, de sus alteraciones patológicas, tiene que ver con el equilibrio de los mecanismos compensadores, tanto en los procesos de la llamada "aclimatación" como de la adaptación, frente al medio ambiente con la hipoxia crónica y otros factores físicos, que permiten al hombre y a otros seres vivos realizar sus actividades dentro de cierta normalidad que, por diversas razones, pueden alterarse y dar lugar a una enfermedad.

En la aclimatación hay cambios anatómicos y fisiológicos reversibles, que permiten vivir a un organismo en un ambiente adverso como es la altura. Esta puede ser natural cuando el ser vivo es nativo de la altura o adquirida por el residente de zonas bajas que van a la altura y residen en ella (Hurtado, 1966; Heath y Williams, 1977).

En este sentido, el hombre y muchos animales, que viven en la altura, están aclimatizados y tienen organismos con cambios reversibles que les permiten vivir sin problemas.

La adaptación, en contraste con la aclimatación, es el desarrollo de ciertas características anatómicas y bioquímicas, que son hereditarias y con base genética, permitiendo al ser vivo residir en la altura con toda normalidad y sin necesidad de cambios en su organismo. Algunas especies de animales, como la llama y otros camélidos de los Andes así como el yak, que vivieron por miles de años en la altura han alcanzado una adaptación. El hombre nativo de los Andes no se habría adaptado y solo estaría aclimatizado, con una aclimatación natural. El sherpa, que habita en la cordillera del Himalaya, tiene ciertas características que lo sitúan más como un ser adaptado y no solamente aclimatizado (Morpungo y col, 1976).

## 2. Las arterias pulmonares distales en los habitantes de la altura

### 2.1. La hipertensión arterial "fisiológica" a nivel pulmonar

La presión barométrica en la altura está disminuida e induce a una hipertensión arterial pulmonar leve. Es así que estudios hemodinámicos en 38 adultos en la localidad de Morococha (4540 metros), en los Andes peruanos, mostraron un promedio de 28 mm Hg. en comparación con 12 mm Hg. a nivel del mar (Peñaloza y col, 1962).

En 32 niños pequeños, entre 1 y 5 años de edad, esta presión arterial pulmonar mostró, en Cerro de Pasco (4330 metros), un promedio de 45 mm Hg. Sin embargo, después de los 5 años de edad esta presión cae a los niveles de los adultos (Sime y col, 1963).

En el feto, tanto a nivel del mar como en la altura, hay una hipertensión arterial pulmonar con una cifra promedio de 20 mm Hg. y se considera fisiológica porque las arterias pulmonares distales están en pulmones sólidos no expandidos y tienen una capa muscular media notoria (Civin y Edwards, 1951). A nivel del mar, luego del nacimiento, los pulmones se expanden por la respiración y las arterias pulmonares comienzan a dilatarse, adelgazándose su pared con pérdida de la capa muscular media. Sin embargo, todavía se observa una hipertensión arterial pulmonar leve, similar a la observada hasta los 5 años de edad en los niños de la altura, durante la primera semana de vida a nivel del mar (James y Rowe, 1987).

Parece importante definir que el árbol arterial pulmonar se puede clasificar, según Brenner (1935), en arteriolas y arterias musculares definiendo a las primeras en aquellas cuyo diámetro externo no excede a las 70 um y que, a nivel del mar, consisten de una sola capa elástica interna, separada del lumen por las células endoteliales y que están vecinas a los conductos y sacos alveolares. En cambio las arterias musculares pulmonares, tienen un diámetro externo que excede las 70 um, en la

vecindad de los bronquiolos terminales.

### 2.2. Observaciones sobre las arteriolas pulmonares en el Perú

En 1963, Arias Stella y Saldaña, de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, publicaron un estudio sobre la porción terminal del árbol arterial pulmonar, realizado en casos de autopsia de la localidad de Cerro de Pasco (4330 metros) y de Lima (150 metros) como controles, para explicar la hipertensión arterial pulmonar demostrada por otros investigadores peruanos. Ellos describieron la existencia de una capa muscular en las arteriolas pulmonares de los habitantes de la altura, como la que se observa en el feto a nivel intrauterino. Al parecer la hipoxia produce un efecto vasoconstrictor en estas arteriolas pulmonares (von Euler y Liljestrand, 1946) y ocasiona, como demostraron Grover y Reeves (1962) en bovinos en la hipoxia crónica, una muscularización del árbol terminal arterial de los pulmones; ésto no se produce en las arterias pulmonares de mayor calibre (Wagenvoort y Wagenvoort, 1983).

Esta vasoconstricción hipoxica puede ser evaluada por el fenómeno de las evaginaciones que se presentan cuando hay contracción de las células musculares de la capa media arteriolar tanto hacia la adventicia como a la íntima del vaso sanguíneo, especialmente demostrable por microscopía electrónica, que (Lane, 1965; Smith y col, 1979) además de confirmar el fenómeno de las evaginaciones revelaron hiperplasia de las células musculares lisas asociadas a la hipertensión arterial pulmonar, por hipoxia hipobárica, que también se presenta en un grupo de enfermedades con hipoxia crónica (Hasleton y col, 1968).

### 2.3. Estudios en los habitantes de La Paz

En 1981, un estudio por Heath, Williams y Ríos-Dalenz confirmaron los hallazgos de Arias Stella y Saldaña en relación a la muscularización de las arteriolas pulmonares en el 70% de los casos observados en autopsias de residentes en La Paz (3600 metros) y de personas de grupos étnicos diferentes encon-

trándose esta característica histológica, similar a la observada en las arteriolas fetales, en cinco de siete nativos indígenas, en uno de los 4 mestizos y en uno de los cinco blancos de origen hispánico, conforme se observa en la Figura 1 (Heath y col, 1981).

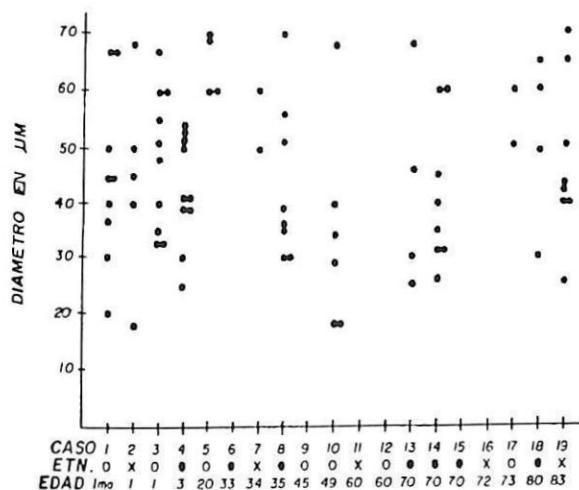


Figura 1.- Número de arteriolas pulmonares, como se ilustra a la derecha con sus diámetros en relación al grupo étnico y la edad en cada caso.

• : nativo aymara. ° : blanco. X: mestizo.

En este mismo estudio se observó también el diámetro externo de las arterias pulmonares de tipo muscular, encontrándose hipertrofia de la media, definida como una capa media cuyo espesor es mayor del 7% del diámetro externo, en solo cuatro casos de las 19 autopsias de esta comunicación, cuyo promedio de la capa media era de 5.5%. Fibrosis o fibroelastosis de la íntima se encontró en ocho casos, casi todos por encima de la séptima década de la vida. Crecimiento longitudinal en la íntima se observó en un solo caso que también tenía hipertrofia de su capa media y muscularización de sus arteriolas pulmonares, de acuerdo a la Tabla 1.

Estos hallazgos demostraron que hay una variación significativa en la respuesta del

árbol arterial distal de los pulmones en la población de la altura que, como en la Paz, tiene grupos étnicos diferentes. En algunos casos no se encontró la muscularización de las arteriolas, era poco notoria o afectaba sólo pocas arteriolas cercanas a las arterias de pequeño calibre. Wagenvoort y Wagenvoort (1983) hicieron estas mismas observaciones señalando que la respuesta a la hipoxia no es la misma en todos los individuos y hay casos en los que la vasculatura pulmonar es perfectamente normal.

Otro estudio, por el mismo grupo de investigadores ingleses y bolivianos de los Departamentos de Patología de la Universidad de Liverpool y de la Universidad Mayor de San Andrés, en las arterias pulmonares distales en autopsias de 25 nativos de La Paz, 13 de raza aymara y 12 mestizos, sin enfermedades cardio-circulatorias o respiratorias (Heath y col, 1990), mostraron lesiones vasculares tanto en las arterias musculares de pequeño calibre, es decir entre 70 y 200 um de diámetro como en las arteriolas de menos de 70 um, conforme se aprecia en la Tabla 2.

La muscularización arteriolar se encontró en el 23% de los nativos aymaras y 16% de los mestizos (Fig. 2). Crecimiento longitudinal del músculo liso en la íntima se observó en el 30% de los aymaras y en el 41% de los mestizos (Fig. 3-7). En un solo caso, un joven aymara con un meduloblastoma cerebeloso, además de los cambios anteriormente señalados, presentó "tubos musculares", es decir fibras musculares de crecimiento circular en la íntima (Fig. 7), como formando una delgada capa muscular interna, de acuerdo con las ilustraciones que a continuación se presentan (tinción para fibras elásticas) y que se han descrito en la enfermedad pulmonar crónica obstructiva (Hicken y col, 1965).

Las fibras musculares longitudinales en la íntima así como las concéntricas, que se extienden de las arterias pulmonares distales hasta las arteriolas y aún precapilares, parecen

TABLA 1.- Grosor de la capa media y fibrosis de la íntima en arterias pulmonares musculares

Caso	NUMERO DE ARTERIAS ESTUDIADAS	% DEL GROSOR DE LA CAPA MEDIA	% DE FIBROSIS DE LA INTIMA
1	15	12.4	0
2	9	4.1	0
3	15	5.6	0
4	15	4.6	0
5	20	5.9	0
6	11	3.6	0
7	12	3.3	0
8	13	8.0	0
9	8	2.5	0
10	7	3.9	0
11	10	4.0	1.4
12	11	4.1	4.6
13	14	5.6	2.3
14	12	9.2	5.9
15	9	5.3	0
16	8	4.9	3.6
17	11	4.6	4.3
18	13	6.3	4.5
19	14	7.7	10.8

TABLA 2.- Grupos étnicos, edad/sexo y lesiones vasculares pulmonares en nativos de la altura.

Caso	Edad/sexo	Lesiones Vasculares Pulmonares			
		Musc.	Medi	Musc.	Long "Tubos Musc"
1	19/F	0		0	0
2	19/F	0		0	0
3	22/M	0		+	0
4	23/M	0		0	0
5	25/M	+		+	+
6 Aymaras	28/M	0		0	0
7	29/F	+		0	0
8	37/M	+		0	0
9	42/M	0		+	0
10	50/M	0		0	0
11	58/M	0		+	0
12	68/F	0		0	0
13	70/M	0		0	0
14	15/F	0		0	0
15	15/M	0		+	0
16	27/F	0		0	0
17	32/M	+		0	0
18	32/M	0		0	0
19 Mestizos	32/M	0		0	0
20	50/F	0		0	0
21	54/M	0		+	0
22	60/F	0		0	0
23	60/F	0		+	0
24	65/M	0		+	0
25	66/M	+		+	0

ser generadas por migraciones de miocitos de la capa media a través de la lámina elástica interna y la proliferación subsecuente de miofibroblastos, como en la arteriopatía plexógena pulmonar que es la base de la hipertensión pulmonar primaria (Heath y col, 1990).

#### 2.4. Las arteriolas pulmonares en algunas especies de animales

En algunas especies de animales mamíferos se ha estudiado la vasculatura pulmonar distal, como en el **ganado bovino doméstico** (*Bos taurus*) cuyo diámetro externo en las arterias pulmonares de tipo muscular varía entre 6.2 y 16.4% en los ejemplares adultos y es mayor en los terneros, entre 13.4 y 22.6%, a nivel del mar (Wagenvoort y Wagenvoort, 1969). En Cerro de Pasco (4330 m), un estudio similar mostró valores de 10 y 13% (Heath y col, 1969). Asimismo, las arteriolas pulmonares mostraron muscularización de su capa media a nivel del mar. La existencia de este tejido muscular hace que las arterias y arteriolas pulmonares del ganado bovino sean lábiles a la hipoxia alveolar que causa vasoconstricción y al desarrollo de hipertensión pulmonar moderada.



Fig. 2 Arteriola pulmonar de 20 um con una media muscular y una íntima con un esbozo de nódulo de músculo longitudinal a nivel de la flecha.



Fig. 3 Otra arteriola con una media muscular muy evidente, entre las láminas elásticas y nódulo de miocitos de crecimiento longitudinal (flecha) en su íntima.

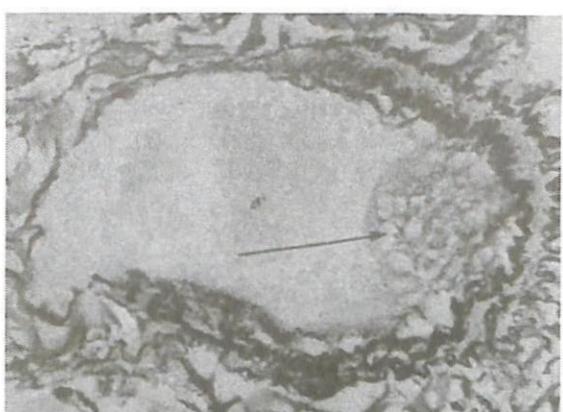


Fig. 4 Arteria pulmonar de pequeño calibre con un nódulo de fibras musculares longitudinales en su íntima (flecha)



Fig. 5 Nódulos musculares longitudinales (flechas cortas) e inicio de muscularización circular (flecha larga) en la íntima de una arteria.

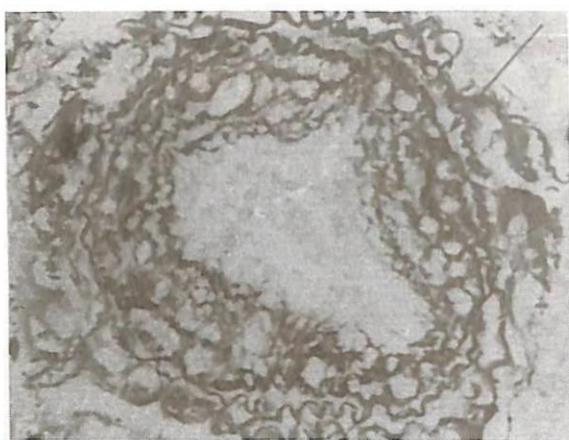


Fig. 6 Proliferación severa de fibras musculares longitudinales en toda la íntima de la arteria que tiene elastosis y capa media atrófica (flecha)

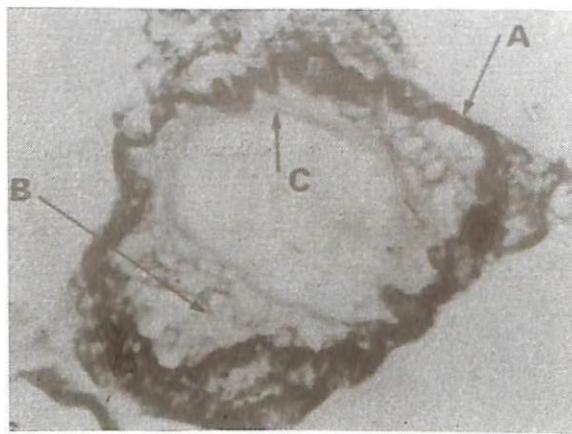


Fig. 7 Lámina elástica muy gruesa (A) que rodea la proliferación longitudinal de miocitos (B) y crecimiento de músculo circular en la íntima (C) de una arteriola pulmonar.

Por otra parte, hay ciertas variaciones individuales en su respuesta a la hipoxia como se demostró en dos grupos de ganado bovino que vivían a 3000 metros en Colorado. Un grupo considerado "resistente", tenía 23 mm Hg. de presión arterial pulmonar cuando bajó a 1500 metros y subió a los 3000 metros a 32 mm Hg. El otro "susceptible" tenía una presión pulmonar que de 23 mm Hg., a 1500 metros, se elevó a 44 mm Hg. al retornar a la altura. Este tipo de presiones se replicaron en la segunda generación de cada grupo señalando

la existencia de un factor genético que parece determinar la reactividad de la vasculatura pulmonar bovina frente a la hipoxia de altura (Weir y col., 1974).

Asimismo, estudios de las arterias pulmonares en otros animales domésticos, como el gato (*Felis doméstica*) y el perro (*Canis familiaris*), a 4300 metros de altura mostraron un diámetro externo promedio de alrededor de 9% (Heath y col., 1969). Las aves, como en la *gallináceas*, responden con hipertensión arterial pulmonar a la altura. Es así que gallinas (*Gallus domesticus*) de raza Leghorn tenían una presión pulmonar de 34.2 mm Hg. a 3810 metros mientras que a nivel del mar esta presión es de 15.7 mm Hg (Burton y col., 1968)

En los **camélidos de los Andes**, como la llama (*Lama glama*), la alpaca (*Lama pacos*), el guanaco (*Lama guanicoe*) y la vicuña (*Lama vicugna*), la capa muscular de las arterias pulmonares es muy delgada y las arteriolas carecen de la capa muscular, excepto en su origen, y solo tienen una lámina elástica. Una observación interesante es que la cateterización de estos camélidos en un zoológico a nivel del mar reveló una presión arterial pulmonar un poco menor que a 4200 metros de altura (Harris y col., 1982).

La **viscachita** (*Lagidium peruanum*), roedor que vive en los Andes en alturas entre los 4000 y 6500 metros, tiene una arteria pulmonar muscular muy delgada y carece de muscularización de sus arteriolas. En cambio otros roedores, como el ratón (*Mus musculus*) y la rata (*Mus rattus*) responden a la hipoxia con muscularización de la porción terminal del árbol arterial pulmonar que, a menudo, lleva a una insuficiencia cardiaca congestiva fatal (Heath y col., 1981).

En el **Yak** (*Bos grunniens*), que vive en las grandes alturas del Himalaya, pese a que es un miembro de la familia bovina, tiene arterias pulmonares musculares muy delgadas, de 3.3 a 4.0% de diámetro externo, y arteriolas sin capa muscular. La cateterización en este animal no reveló hipertensión arterial pulmonar

que se encontró de 20 mm Hg (Heath y col, 1984; Anand y col, 1994). Un cruzamiento entre el yak y la vaca resultó en el híbrido llamado dzo, que tiene características más cercanas al yak que a la vaca; este ejemplar es infértil si es macho y sobrevive poco tiempo, en cambio la hembra puede cruzarse con el toro y dar lugar al stol que se parece más a la vaca. La presión pulmonar promedio en el dzo era igual a la del yak; la del stol era, en una mitad, similar a la del ganado bovino doméstico y la otra mitad como la del yak. De modo que parece haber una pérdida

de la respuesta vasoconstrictora por transmisión genética siguiendo las leyes de Mendel. Estos estudios muestran que hay aclimatación en el ganado bovino y otros animales domésticos como el gato y el perro, porque hay aumento del tejido muscular en las arterias pulmonares distales y en las arteriolas. En cambio en los camélidos de los Andes, en la viscacha y en el yak parece que hay adaptación, encontrándose en estas especies arterias pulmonares delgadas y ausencia de muscularización en las arteriolas (Heath y Best, 1958) (Tabla 3).

TABLA 3.- Árbol arterial pulmonar distal en el hombre y otras especies animales a diferentes alturas.

	SITUACION (ALTURA)	ESPECIES	% DE DIAMETR EXT. DE ART. MUSCULARES	MUSC.DE ARTERIO- LAS	INVESTI- GADORES
HOMBRE	Birmingham (150 m)	13 hombres/ mujeres	2.8 - 3.1	si	Heath y Best, 1958
HOMBRE	La Paz (3600 m)	19 hombres/ mujeres	5.5	si	Heath y col, 1981
GANADO BOVINO	Nivel del mar	Fetos Terneros Adultos	21.2 - 24.5 13.4 - 22.6 6.2 - 16.4	* * *	Wagenvoort y Wagenvoort, 1969
GANADO BOVINO	Cerro de Pasco. (4330 m)	2 toros y 1 vaca	10.0 - 13.0	si	Heath y col, 1969
CAMELIDOS	Londres (a nivel del mar)	1 llama y 2 guanacos	4.9	no	Harris y col, 1982
CAMELIDOS	La Raya (4200 m)	2 llamas y 1 alpaca	4.8	no	Harris y col, 1982
FELINOS Y CANES	Cerro de Pasco (4330 M)	gatos y perros	9.0	*	Heath y col, 1969.
VISCACHA	La Raya (4200 m)	4 viscachas	4.8	no	Heath y col, 1981
YAK	Nepal (4000 m)	1 yak	3.1 - 4.0	no	Heath y col, 1984

### 3. La patología de la hipertensión arterial pulmonar de altura

#### 3.1. La enfermedad subaguda de la altura

Parece ser una entidad, aunque con diversas presentaciones de acuerdo a la edad y a las zonas geográficas, que obedece en su etiopatogenia a la hipertensión arterial pulmonar en el hombre y otros animales que son susceptibles a la hipoxia hipobárica luego de su permanencia, por un tiempo de semanas y meses, en la altura.

Sui y col. estudiaron lactantes fallecidos, con una edad promedio de 9 meses, que

eran de raza Han y que fueron llevados de regiones bajas de la China a Lhasa (3600 metros) (Sui y col, 1988). La enfermedad de pocas semanas o meses de evolución, se caracterizaba por el desarrollo de una insuficiencia cardiaca congestiva por una severa hipertensión derecha con hipertrofia importante del ventrículo derecho. Microscópicamente, las arteriolas pulmonares además mostraron proliferación longitudinal de fibras musculares en su íntima. Estos hallazgos clínico-patológicos conforman una nueva entidad llamada por los autores como "enfermedad infantil subaguda de la altura".

Hurtado y Calderón (1966), describieron en La Paz un cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva en 25 lactantes, que en su mayoría estaba entre 4 y 6 meses de edad y muchos tenían ascendencia extranjera o sea de padres que vinieron de zonas bajas. Una mayoría tuvo antecedentes de procesos de neumopatías agudas. Los estudios radiológicos mostraron cardiomegalia con aumento importante de las actividades derechas y prominencia del cono de la pulmonar; asimismo, las electrocardiografías revelaron un eje eléctrico situado a la derecha. En algunos pacientes se investigó la presión arterial pulmonar que varía entre 45 y 65 mm Hg. indicando hipertensión de grado significativo. En cinco pacientes fallecidos no se realizaron estudios postmortem; sin embargo, estos hallazgos son parecidos a los observados en los lactantes de raza Han en el Tibet.

Por otra parte, Anand y col. (1990) describieron una afección que se puede considerar como la forma adulta de la enfermedad subaguda de la altura, en soldados que fueron llevados a alturas entre 5600 y 6700 metros en una zona alta de la India. En ellos se manifestó un cuadro grave de insuficiencia cardíaca congestiva con edema y ascitis después de 10.8 semanas de permanencia con policitemia, cardiomegalia e hipertrofia ventricular derecha así como derrame pericárdico en 17 de los 21 sujetos que tenían una edad promedio de 22.2 años. Luego de su traslado a Chandigarh (300 metros) la insuficiencia cardíaca se resolvió en forma rápida y la mayor parte de sus manifestaciones clínicas desaparecieron al cabo de 2 semanas. Es de interés el hecho de que estos soldados fueron aclimatizados entre una y tres semanas en sitios entre 3000 y 4500 metros antes de subir a las alturas señaladas anteriormente.

### 3.2. La enfermedad de Briskett del ganado bovino

Se presenta en cierto ganado bovino, principalmente en las terneras llevadas a zonas altas de Colorado y Utah (2500 a 3700 metros) que desarrollaron edema prominente entre el cuello y la parte media de ambas extremidades anteriores. Esta manifestación era parte de un

cuadro de insuficiencia cardíaca debido a una hipertensión arterial pulmonar muy severa causada por la hipoxia de altura así como a la dieta rica en sal en el pasto de esa región (Hecht y col, 1959; Hecht y col, 1962). Alexander (1962) estudió la presión arterial pulmonar en 10 ejemplares bovinos llevados a 3050 metros; en el 60% hubo un aumento moderado de esta presión en relación con la registrada a nivel del mar y el resto tuvo una hipertensión severa. El mismo autor realizó estudios histológicos de la vasculatura pulmonar en 24 casos de enfermedad de Briskett que fallecieron, principalmente terneros, encontrando hipertrofia en las arterias pulmonares distales de tipo muscular y muscularización en las arteriolas. En cuanto al tipo de ganado bovino, esta enfermedad fue informada en algunas razas como la Hereford, Holstein, Angus, Shorthorn, Jersey, Suizo pero no en el Charolais. Las razas nativas de la altura al parecer son resistentes a esta enfermedad.

En el Altiplano boliviano (3700-4100 metros) existen observaciones de esta enfermedad de Briskett que se la denomina como "enfermedad de los pectorales" en ganado traído de zonas bajas para mejorar la raza criolla o nativa de dicha región. Sin embargo, no existen estudios definitivos que confirmen esta información.

### 3.3. La enfermedad de la altura en conejos de Achumani Alto

En la zona de Achumani Alto (3800 metros), en la vecindad de la ciudad de La Paz, se estudiaron conejos de raza Nueva Zelandesa Blanca que desarrollaban una enfermedad que en algunas semanas los postraba con edema generalizado y cianosis; la afección era letal en la gran mayoría de los conejos afectados motivando el reemplazo de esta raza por conejos Angoras Alemanes que no sufrían de esta afección (Heath y col, 1990). El estudio postmortem de un animal enfermo y dos controles sanos, uno de esa región y otro del nivel del mar, realizado por Heath, Williams, Ríos-Dalenz y Gosney, mostró en el animal enfermo (R1) una gran dilatación de la aurícula derecha y una hipertrofia ventricular derecha

importante en comparación con los otros controles que no tenían estos hallazgos (Fig. 8 y 9).

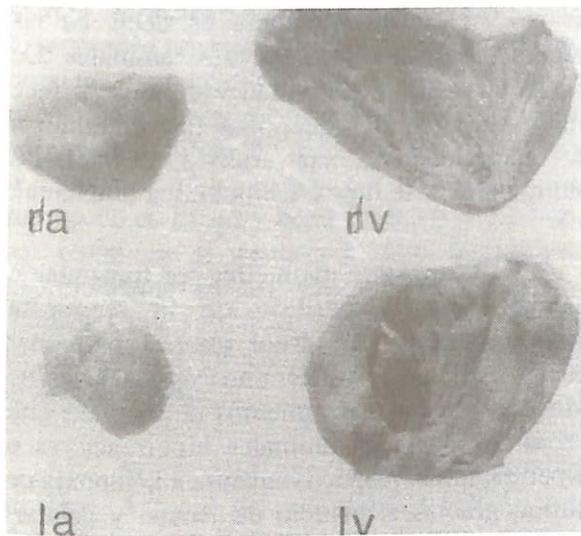


Fig. 8 La aurícula (da) y el ventrículo (dv) derechos más dilatados así como más engrosados que la aurícula (la) y ventrículo (lv) del lado izquierdo en el conejo enfermo (R1)

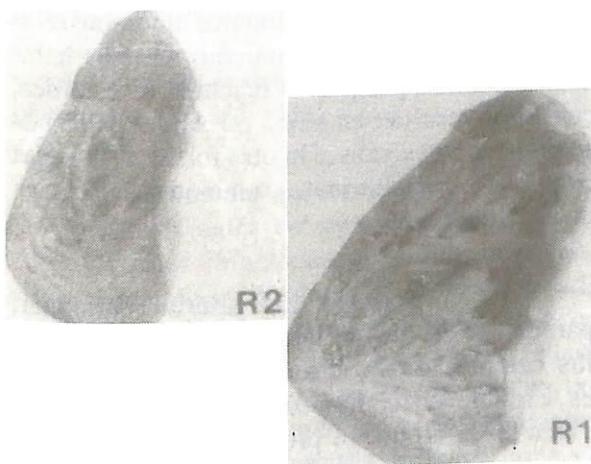


Figura 9. Ventrículo derecho del conejo enfermo (R1) con hipertrofia en relación con el ventrículo derecho del conejo sano de altura (R2).

Un examen histológico del árbol arterial distal de los pulmones mostró, entre otros hallazgos, proliferación de células musculares lisas en la íntima de algunas arteriolas así como la formación de varias láminas de fibras elásticas en el conejo enfermo (R1). En el conejo sano de la altura (R2) estas arteriolas solo mostraban muscularización de su capa media mientras que el conejo sano de nivel del mar no revelaba esto, como se observa en las respectivas ilustraciones (Fig. 10).



Figura 10.- Arteriola pulmonar del conejo enfermo (R1) con proliferación muscular en su íntima y varias láminas elásticas.

Esta enfermedad de una raza de conejos, al parecer susceptibles a desarrollar por hipoxia tejido muscular liso en la íntima de sus arteriolas pulmonares y, por ende, una hipertensión arterial pulmonar significativa, ilustra la variación de dicha respuesta en otra raza no susceptible o resistente a dicha hipoxia hipobárica. Esto, expresado por Tucker y col. en 1975, cobra actualidad en relación a los posibles efectos benéficos que podría tener, en casos similares, la administración de una planta umbelífera, la *Ligustrazina wallichii* Franch, usada en la China para tratar enfermedades cardiovasculares, que experimentalmente en ratas (Cai y Barer, 1989) en ambientes con 10% de oxígeno por 2 a 3 semanas, redujo una hipertrofia ventricular derecha y muscularización de sus arteriolas cuando fue administrada a estos animales.

#### 4. Evolución, Hipertensión Arterial Pulmonar e Hipoxia de altura

La vasoconstricción pulmonar por hipoxia hipobárica en el hombre y algunos animales que viven en la altura parece ser un mecanismo homeostático ventajoso para su existencia. Esto se traduce en hipertensión arterial pulmonar que, aunque leve, puede agravarse en determinadas circunstancias y dar lugar a una enfermedad.

En el hombre de la altura han aparecido mecanismos que le permiten vivir aclimatizado en este medio ambiental hipóxico, con unas arteriolas y arterias distales pulmonares que tienen mayor cantidad de tejido muscular por la vasoconstricción sostenida en respuesta a la hipoxia hipobárica. Sin embargo, el grado de reactividad, como se señaló a raíz de los estudios realizados en La Paz, parece ser individual por factores todavía no bien conocidos. Por otra parte, se ha visto que los sherpas que habitan en el Himalaya por mucho tiempo, tienen ciertas características que encajan más con la adaptación a la altura y no solamente con la aclimatización. Aunque no se ha estudiado su vasculatura pulmonar se sabe que no tienen el aumento de eritrocitos y hemoglobina como el andino y que su curva de disociación de oxígeno-hemoglobina es a la izquierda tal como se observa en los animales adaptados a la altura. Se trata de explicar esto porque los sherpas vivieron muchos miles de años más que los nativos de los Andes, permitiendo el desarrollo de complejos mecanismos de adaptación de tipo genético.

Entre los animales se ha estudiado al ganado bovino tanto doméstico como el yak que vive en el Himalaya. El análisis de la respuesta del árbol arterial pulmonar en relación a la hipoxia de altura mostró una respuesta diferente pues ésta es baja en el yak y no así en las vacas que se consideran hiperreactoras, con variaciones de acuerdo a sus diferentes razas. Al respecto, la experiencia de Weir y sus colaboradores en las zonas bajas y altas de Colorado ha mostrado que hay animales

susceptibles y otros resistentes en su respuesta a la hipoxia con la vasoconstricción de su vasculatura distal pulmonar, respuesta similar se vió en su descendencia es decir en las generaciones sucesivas de estos animales. De modo que esta variabilidad individual parece obedecer a factores genéticos que determinan la reactividad de sus arterias y arteriolas pulmonares a la hipoxia hipobárica ambiental.

La posible evolución por transmisión genética de la pérdida de la respuesta vasoconstrictora del árbol arterial pulmonar puede explicarse, en términos de las leyes de Mendel, por los cruzamientos de los yaks con vacas, es decir de animales hiperreactores e hiperreactores, respectivamente, a la hipoxia de altura, gracias al estudio de Anand y colaboradores en Ladakh a 4500 metros de altura. Sus descendientes, llamados dzos se parecen en todo aspecto a los yaks, de modo que parece ser una transmisión dominante, incluyendo sus presiones arteriales pulmonares que son relativamente bajas. El cruzamiento de dzos hembras o dzomos, porque los machos son estériles, con toros resultan en stols, mitad de los cuales se parecen a los yaks y la otra mitad a las vacas con presiones pulmonares también similares, es decir mayores.

Como la presión arterial pulmonar, parece ser en última instancia la respuesta de los cambios en la vasculatura pulmonar que, es variable en el hombre y los animales que viven en la altura, se presentan a continuación los valores de este parámetro en varias especies a diferente altitud (Tabla 4).

TABLA 4.- Presión arterial pulmonar en el hombre y otras especies de animales en varias localidades

Especies	Localidad (altura)	Promedio de Presión arterial pulmonar	Investigadores
Varones adultos	Nivel del mar	12 mm Hg	Heath y Williams, 1981
Varones adultos	Morococha, Perú (4500 m)	28	Peñaloza y col, 1962
Varones niños	Cerro de Pasco (4340 m)	45	Sime y col, 1963
Llama	Nivel del mar	10	Harris y col, 1982
Ganado bovino doméstico	Nivel del mar, India	27	Anand y col, 1986
Ganado bovino doméstico	Colorado, (1500-3000 m)	23/32; 28/44	Weir y col, 1974
Yak	Ladakh, India (4500 m)	19	Anand y col, 1986
Dzo	Ladakh, India (4500 m)	20	Anand y col, 1986
Stol	Ladakh, India (4500 m)	25	Anand y col, 1986

En determinadas circunstancias, por la hiperreactividad del árbol arterial pulmonar frente a la hipoxia de altura, en el hombre y ciertas especies de animales, existe una hipertensión arterial pulmonar muy severa que ocasiona una insuficiencia cardiaca, muchas veces fatal. Esto se observó en la llamada enfermedad subaguda de la altura que afecta a niños pequeños, como, los casos descritos hace poco en Lhasa y anteriormente en La Paz, así como en el ganado bovino doméstico, especialmente en los terneros, en las zonas altas de Colorado, ocasionando la enfermedad de Briskett, y en cierta raza de conejos de Achumani Alto.

Al respecto, es interesante la crónica de Fray Antonio de la Calancha (1634) que describe que en Potosí (4070 metros) ningún descendiente de los primeros españoles que llegaron allí sobrevivió los primeros meses después de su nacimiento; de modo que las madres de estos colonizadores iban a los valles cercanos, más bajos, a dar a luz a sus hijos y solo regresaban después de que estos cumplieran un año de vida.

Finalmente, parece necesario recordar las palabras finales de una contribución del Prof. Nicanor Machicao (1966), como un reconocimiento a su memoria, en ocasión del Congreso de las Bodas de Plata del Ateneo de Medicina de La Paz, que decían "las hipobaropatías de altura ponen de relieve la necesidad de que el médico y el estudiante de Medicina estén enterados de los valores y constantes biológicas locales para que puedan darles interpretación correcta", de modo que hay "urgencia de estimular la investigación y difundir la enseñanza de estos temas esperando que cosechemos el fruto de nuevas investigaciones".

## 5. REFERENCIAS

1. Hurtado A. Life at high altitudes. Scientific Pub. N° 140, Washington, D.C., Pan American Health Organization, 1966, p.68
2. Heath D. y Williams D.R. Man at high altitude. Edinburg, Churchill Livingstone, 1977, p.269
3. Morpungo G., Arese P., Bosia A. et al. Sherpas living permanently at high altitude: a new pattern of adaptation. Proc. Acad Sci USA, 73, 1976, p.747
4. Peñaloza D., Sime F., Banchero N. et al. Pulmonary hypertension in healthy man born and living at high altitudes. Medicina Thoracalis, 1962; 19:449
5. Sime F., Banchero N., Peñaloza D. et al. pulmonary hypertension in children born and living at high altitudes. Am. J. Cardiol. 1963; 11:143
6. Civin W.H. y Edwards J.E. The postnatal structural changes in the intrapulmonary arteries and arterioles. Arch. Pathol. 1951; 51:192
7. James L.S. y Rowe R.D. The patterns of response of the pulmonary and systemic arterial pressures in newborn and older infants to short periods of hypoxia. J. Ped. 1987; 51:5
8. Brenner O. Pathology of the vessels of the pulmonary circulation. Arch. Intern. Med. 1935; 36:211
9. Arias Stella J. y Saldaña M. The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people to high altitudes. Circulation, 1963; 28:915
10. Von Euler U.S. y Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta Physiol. Scand. 1946; 12:301
11. Grover R.F. y Reeves J.T. Experimental induction of pulmonary hypertension in normal steers at high altitudes. Fifth Annual Conference in Research in Emphysema, Aspen, Colorado, June 13-16, 1962
12. Wagenvoort C.A. y Wagenvoort N. Diseases of the Pulmonary hypertension. In Silver M.D. (Ed). Cardiovascular Pathology. New York, Churchill Livingstone, 1983
13. Lane B.P. Alterations in the cytologic details of intestinal smooth muscle cells in various stages of contraction. J. Cell Biology, 1965; 27:199
14. Smith P., Heath D. y Mooi W. Observations of some ultrastructural features of normal pulmonary blood vessels in collapsed and distended lungs. J. Anatomy, 1979; 128:85
15. Hasleton P.S., Heath D. y Brewer D.B. Hypertensive pulmonary vascular disease in states of chronic hypoxia. J. Pathol. Bacteriol. 1968; 95:431
16. Heath D., Smith P., Rios-Dalenz J. y col. Small pulmonary arteries in some natives of La Paz, Bolivia. Thorax, 1981; 36:599
17. Heath D., Williams D.R., Rios-Dalenz J. y col. Small pulmonary arterial vessels of Aymara Indians from the Bolivian Andes. Histopathol, 1990; 16:565

18. Hicken P., Heath D., Brewer D.B. y col. The small pulmonary arteries in emphysema. *J. Pathol. Bacteriol.* 1965; 90:107
19. Heath D., Smith P., y Gosney J. Ultrastructure of early plexogenic pulmonary arteriopathy. *Histopathol.* 1990; 16:565
20. Wagenvoort C.A. y Wagenvoort N. The pulmonary vasculature in normal cattle at sea level at different ages. *Pathologia Europea*, 1969; 4:265
21. Heath D., Castillo Y., Arias Stella J. y col. The small pulmonary arteries of the llama and other domestic animals native to high altitudes. *Cardiovascular Research*, 1969; 3:75
22. Weir E.K., Truker A., Reeves J.T. y col. The genetic factor influencing pulmonary hypertension in cattle at high altitude. *Cardiovascular Research*, 1974; 8:745
23. Burton R.R., Besch E.L. y Smith A.H. Effect of chronic hypoxia in the arterial blood pressure of the chicken. *Am. J. Physiol.* 1968; 214:1438
24. Harris P., Heath D., Smith P. y col. Pulmonary circulation of the llama at high and low altitudes. *Thorax*, 1982; 37:38
25. Heath D., Williams D.R., Harris P. y col. The pulmonary vasculature of the mountain viscacha (*Lagidium peruanum*). The concept of adapted and acclimatized vascular smooth muscle. *J. Comparative Pathol.* 1981; 91:293
26. Heath D., Williams D.R. y Dickinson J. The pulmonary arteries of the yak. *Cardiovascular Research*, 1984; 18:133
27. Anand I.S., Harris P., Ferrari R. y col. Pulmonary haemodynamics of the yak, cattle and cross breeds at high altitude. *Thorax* (in press).
28. Heath D. y Best P.V. The tunica media of the arteries of the lung in pulmonary hypertension. *J. Pathol. Bacteriol.* 1958; 76:165
29. Sui G.J., Lin Y.A., Anand I.S. y col. Subacute infantile mountain sickness. *J. Pathol.* 1988; 155:161
30. Hurtado L. Calderon G. Insuffisance cardiaque du nourrisson et hipoxie d'altitude. *Medicine et Hygiène*, 1966, 724
31. Anand I.S., Malhotra R.M., Chandrashekhar Y. y col. Adult subacute mountain sickness: a syndrome of congestive heart failure in man at very high altitude. *The Lancet*, 1990; 335:651
32. Heath H.H., Lange R.L., Carnes W.H. y col. Briskett disease I. General aspects of pulmonary hypertensive Heart disease in cattle. *Trans. Ass. Am. Physiologists*, 1959; 76:157
33. Hecht, H.H., Kuida H., Lange R.L. et al. Briskett disease II. Clinical features and Haemodynamic observations in altitude dependent right heart failure of cattle. *Am. J. Med.* 1962; 32:171
34. Alexander A.F. The bovine lung. Normal vasculature histology and vascular lesions in high mountain disease. *Medicina Thoracalis*, 1962; 19:528
35. Heath D., Williams D.R., Ríos-Dalenz J. y col. Pulmonary vascular disease in a rabbit at high altitude. *Int. J. Biometerol.* 1990; 34:2023
36. Harris P. Evolution, hypoxia and high altitude. In Heath D. (Ed): *Aspects of hypoxia*, Oxford, Oxford University Press Printing House, 1986; p.207
37. Calancha, A. de la. Crónica moralizada de la Orden de San Agustín, Vol. I, Barcelona, 1634
38. Machicao N. Introducción a la Patología Andina. *Prensa Med.* 1966; 28:105

## ACCION DE LA PROLACTINA EN LOS NIVELES DE TESTOSTERONA PLASMATICA EN RATAS SOMETIDAS A HIPOXIA DE ALTURA

Elydia Mujica

Centro de Investigaciones Biología Andina  
Universidad Nacional Mayor de San Marcos

**RESUMEN.** Ratas albinas macho nacidas a nivel del mar (NM) fueron divididas en dos grupos a los 70 días de nacidas; el primer grupo permaneció a NM y el otro fue llevado a la altura (ALT) (Morococha, 4540 m), con el propósito de estudiar la acción sobre la función testicular de la hipopro- e hiperprolactinemia, producidas por un dopaminérgico la bromocriptina (CB-154, Sandoz): 4mgr/ k.p.c. cada 7 días y un antidopaminérgico, el sulpiride (Dogmatil, Spedrog): 1.5 mgr/k.p.c. dos veces por semana, respectivamente.

A los 28 días de tratamiento se determinaron los pesos corporales y de los testículos, así como la prolactina (PRL) y la testosterona (T) plasmática por radioinmunoensayo (RIA), y la alteración testicular (%AT) por microscopía de luz.

Los animales en la altura presentan mayores niveles séricos de PRL y de T, así como mayor %AT que a NM. Los animales llevados a la altura tanto controles como experimentales disminuyen el peso corporal con relación a los del nivel del mar, no así el de los testículos. No hubo variación adicional en los pesos corporales, de testículos y en el %AT por efecto de la administración de bromocriptina y sulpiride.

Se encontró una correlación poligonal entre los niveles de PRL y T plasmáticas, observándose que la hipopro- e hiperprolactinemia se asocian a bajos niveles de T.

En conclusión la hipoxia aguda a la altura produce un incremento en la secreción de testosterona por los testículos en ratas, que dependería al menos parcialmente de un incremento en los niveles de prolactina.

### INTRODUCCION

La prolactina (PRL) es una hormona proteica sintetizada en las células eosinófilas de la hipófisis y regulada por la dopamina hipotalámica que inhibe su secreción (1-3). La PRL es necesaria para el buen funcionamiento del tracto reproductivo masculino y femenino (1-28). En el testículo, su acción la ejerce en las células de Leydig, aumentando la sensibilidad a la LH para la secreción de la testosterona (T) (29-33), y actuando a nivel de la captación de oxígeno por los espermatozoides (34); también se ha descrito una acción inhibitoria de la secreción pulsátil de hormona luteinizante (35, 36).

La hiperprolactinemia en el varón produce una serie de trastornos que indican

**SUMMARY.** A group of male rats born at sea level (SL) were transported at 70 days of age to high altitude (Morococha, 4540 m); a second group was maintained at sea level (control). The purpose of the study was to determine the effect of hypo- and hyperprolactinemia produced by a dopaminergic compound, bromocriptine (CB-154, Sandoz): 4mgr/k.BW. each 7 days and an antidopaminergic, sulpiride (Dogmatil, Spedrog): 1.5 mgr/k.BW. twice a week, respectively, upon testicular function.

After 28 days of treatment, body and testicular weight, serum prolactin, and testosterone levels measured by radioimmunoassay and frequency of testicular damage by light microscopy were assessed.

Rats acutely exposed to high altitude showed higher serum prolactin and testosterone levels and high frequency of testicular damage than at sea level. Body but not testicular weight were affected by exposure to high altitude. No further change in body or testicular weight, or in the frequency of testicular damage were observed by effect of bromocriptine or sulpiride.

A poligonal correlation was observed between serum prolactin and testosterone levels. Hypoprolactinemia and hyperprolactinemia were associated to low serum testosterone levels.

In conclusion, exposure of male rats to hypoxia of high altitude resulted in an increased secretion of testosterone, which seems to be due, at least in part, to an increased secretion of prolactin.

deficiencia androgénica tales como hipogonadismo, impotencia, disminución de la libido, oligozoospermia e infertilidad (2, 4, 5, 13, 16-24, 26-28). Otros reportes atribuyen también a la hipoprolactinemia alteraciones en la función reproductora masculina en animales (1-5, 7, 37-40) y en humanos (41).

Por otro lado, se sabe que la exposición a la altura afecta la función hipófiso-testicular tanto en humanos como en animales (42-50). En cambio los nativos, como aquellos que permanecen largos períodos, muestran una adaptación a la altura (44, 45, 51-54) reflejada en una adecuada fertilidad. Diversos reportes muestran que en la exposición aguda o crónica a la altura hay alteraciones en la respuesta hormonal (47,45-57); así, en hombres normales

sometidos a hipoxia crónica, los niveles de PRL y su respuesta máxima a la TRH endovenosa están disminuidos (58), en cambio en la exposición intermitente a la altura no se aprecian diferencias en los niveles basales de PRL sérica (59).

Los estudios en animales han dado resultados contradictorios. Se reporta que la PRL tiene efectos estimulatorio (14, 60-62), inhibitorio (13, 24, 27, 28, 63, 64) y bifásico en la secreción de T (33).

En la hipoprolactinemia experimental por administración de Bromocriptina en roedores, ciertas publicaciones indican que se produce una inhibición de la secreción de T, asociado (25, 39) o no (65) a hipogonadismo y otras que incrementa la secreción de T (38). La administración de Sulpiride que incrementa los niveles de PRL, aumenta a su vez los niveles de T (66). En la hiperprolactinemia lograda con otros métodos experimentales se ha observado atrofia testicular (13,27,28).

Por lo tanto, nos propusimos además de revisar los efectos que la hipopro- e hiperprolactinemia producida en ratas por la administración de la bromocriptina y la sulpiride (Dogmatil, Spedrog), conocidas inhibidora (67) y estimuladora (66) de la secreción de la PRL, tienen en la función testicular a nivel de mar (150 m), estudiar los efectos de estas drogas administradas a ratas llevadas a la altura (4540 m) en los niveles plasmáticos de PRL, T, y en la histología del testículo.

## MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron ratas machos de la cepa Biología Andina. Todas nacieron y fueron criadas en Lima hasta la edad promedio de 70 días (peso entre 200 y 300 gr) en que un grupo (ALT) fue llevado a la ciudad de Morococha (4540 m) por 28 días. En esta edad la rata macho es considerada sexualmente madura y se obtiene el nivel más alto de testosterona plasmática (12).

Los animales fueron mantenidos en un cuarto previamente acondicionado con tempe-

ratura controlable, promedio 22°C recibiendo ciclos de 12 h de luz y 12 h de oscuridad. Se les administró agua ad-libitum y fueron alimentados con productos balanceados: Engordina (Nicovita) evitando en lo posible el stress, el cual se sabe estimula la secreción de prolactina (68).

Para sangrarlos se colocó al animal en un cámara donde se les anestesia con vapores de éter por 2 minutos y se tomó la muestra por punción de la vena ocular del ángulo inferior del ojo. Se escogió el éter como anestésico el cual eleva los niveles basales de prolactina, al igual que otros anestésicos, pero lo hace en menor grado, dependiendo del tiempo de exposición. El tiempo escogido fue el que menos afecta y no tiene los efectos colaterales de la mayoría de los anestésicos (69).

Se realizó dos tipos de experimentos, cada uno con su propio grupo control:

**Grupo Experimental I:** Animales a los que se les administró Bromocriptina (2 Br- $\alpha$ -ergocriptina): CB-154-Sandoz, en dosis de 4 mgr/kg. de peso corporal en 0.5 ml de solución salina 0.9% s.c., los días 0, 7, 21 y 28 del experimento con el fin de obtener ratas hipoprolactinémicas.

El grupo control recibió 0.5 ml de solución salina 0.9% s.c. en igual tiempo.

Se escogió esta dosis de CB-154, por evidencias de que esta producía un descenso de la prolactina durante 7 días, a diferencia de otras dosis menores (67).

A nivel del mar se utilizaron 70 animales, 35 recibieron Bromocriptina y 35 solución salina al 0.9%. Cada grupo de 35 animales fueron colocados al azar, en jaulas compuestas por 5 animales conformándose 7 grupos, numerados del 1 al 7.

En la altura se utilizaron 50 animales, 25 recibieron Bromocriptina y 25 solución salina al 0.9%. Cada grupo de 25 animales fueron colocados al azar, en jaulas compuestas por 5 animales, teniendo 5 grupos numerados del 1 al 5.

A los 7, 14, 21 y 28 días, después de la primera inyección, los animales fueron pesados, se obtuvo la muestra de sangre y de cada grupo (jaula) se sacrificó al azar un animal, con el objeto de extraer los testículos, pesarlos y fijarlos en solución de Bouin, y ser enviados al Laboratorio de Histología para la preparación de las láminas para microscopía óptica.

De cada animal, se obtuvo aproximadamente 0.5 ml. de sangre. Cada muestra para análisis representa el "pool" de sangre de los 5 animales colocados al azar en una misma jaula y que representan un grupo. De esta manera se obtiene suficiente muestra para realizar los análisis. Las muestras fueron centrifugadas y el plasma mantenido en congelamiento (-20°C), hasta realizar las determinaciones de prolactina y testosterona por radioinmunoanálisis (RIA).

**Grupo Experimental II:** Animales a los que se les administró Sulpiride (N-(1 etil-2 pirrolidil-metil)-2 metoxi-5 sulfamoil-benzamida) Dogmatil-Spedrog, en dosis de 1.5 mg/kg de peso corporal en 0.5 ml de solución salina al 0.9% i.m. dos veces a la semana durante un mes con el fin de obtener ratas hiperprolactinémicas (66).

A nivel del mar se estudiaron 50 animales, 25 recibieron Sulpiride y 25 solución salina 0.9% i.m., distribuidos también en jaulas en grupos de 5. A los 7, 14, 21 y 28 días, después de la primera inyección, los animales fueron estudiados en forma similar a la descrita para el experimento con Bromocriptina.

#### Mediciones Hormonales:

Las hormonas fueron medidas por radioinmunoensayo (RIA).

#### Medición de prolactina

Los reactivos fueron proporcionados por A. F. Parlow, del National Institute of Health (NIH/NIAMD) Rat Pituitary Hormone

Programme a la Dra. Matilde de Bernal, del Laboratorio de Fisiología de la Reproducción de la Universidad del Valle, Cali-Colombia y donada por ella para este trabajo.

La marcación de la prolactina de rata (NIAMD-Rat-Prolactin I-2) se realizó con I-125 por el método de la cloramina T. La hormona marcada fue purificada obteniéndose la PRL-I-125 de mayor inmunoreactividad y pureza, con una actividad específica entre 100 y 200 mCi/nM.

Se analizaron las muestras de plasma utilizando anticuerpo antiprolactina de rata en conejo (NIAMD-anti-rat-Prolactin-S-4). La separación de la fracción libre de la ligada, se hizo por precipitación con un segundo anticuerpo, anti-gamaglobulina de conejo en carnero (Antibodies Incorporated). Los resultados obtenidos en las muestras fueron comparados por lectura directa sobre una curva standard obtenida con prolactina de referencia (NIAMD-RP-1). Los valores obtenidos se expresan como ng de NIAMD-RP1/ml de plasma. El coeficiente de variación intra e inter-ensayo fue de 3.2% y 8.2% respectivamente, en un rango de 0.5-200 ng/ml.

#### Medición de testosterona

Se utilizaron reactivos proporcionados por la Organización Mundial de la Salud, a la Dra Matilde de Bernal, de la Universidad del Valle, Cali-Colombia, como parte del programa: "WHO Matched Reagent Programme" y donados por ella para este trabajo. El plasma (0.1ml) es extraído con éter, y los extractos se hacen reaccionar con el anticuerpo antitestosterona (OMS). La fracción ligada se contó en un contador de centelleo líquido. Los resultados se leyeron en una curva standard previa corrección de la recuperación. El coeficiente de variación intra e inter-ensayo fue de 4.5% y 7.3% respectivamente, en un rango de 0.1-40 ng/ml.

#### Procedimiento para la fijación de los testículos:

Inmediatamente después de extraídos y pesados los testículos fueron colocados enteros en solución de Bouin (ácido pícrico: 15

ml, formol 40%: 5 ml, ácido acético Q.P:1 ml). Una hora después se procedió a cortar los polos y a las 2 horas se realizó una sección transversal dejándolo en esta solución por 24 horas. Transcurrido este tiempo se procedió a un lavado continuo en chorro de agua por otras 24 horas; luego se colocaron en alcohol de 50% por 6 horas, pasándolo posteriormente a alcohol de 70% en donde permanecieron hasta ser enviados al Laboratorio de Histología para el montaje y coloración con hematoxilina-eosina.

La alteración que representa el testículo se expresa como el número de túbulos por campo que presentaron algún tipo de alteración expresado en porcentaje (%AT). Se evaluaron 100 túbulos por lámina.

#### Análisis Estadístico

Los resultados fueron analizados usando análisis de varianza, análisis de regresión y la prueba "t" de Student para datos pareados. Los valores iguales o menores que 0.05 son considerados de significancia estadística.

### RESULTADOS

#### Peso Corporal y de Testículos:

La exposición a la altura de ratas machos adultos disminuyó el peso corporal al día 7 de exposición y produce daño testicular, que se describe como desprendimiento y desorganización del epitelio germinal, presencia de células multinucleadas y engrosamiento de los vasos, así como una población normal de células de Leydig; la espermatogénesis está conservada en los túbulos no dañados. No se observaron cambios en el peso testicular con la exposición a la altura.

Los porcentajes de los valores hormonales obtenidos de los animales controles de ALT y tratados con bromocriptina o sulpiride a NM o ALT, están referidos al promedio de los valores durante todo el experimento (7, 14, 21 y 28 días) de los controles a NM, y que se consideran como el 100%.

En las ratas tratadas con bromocriptina a nivel del mar, la ganancia en peso corporal es de menor magnitud que en las no tratadas; a los 28 días los controles del nivel del mar ganaron 32% del peso corporal inicial y los tratados con bromocriptina sólo 17%. A los 21 días el peso de los testículos de los animales tratados con bromocriptina a nivel del mar es mayor con respecto a los 14 días ( $p<0.05$ ).

Las ratas tratadas con bromocriptina en la altura, así como las no tratadas en la altura pierden peso corporal a los 7 días ( $p<0.001$ ) pero a diferencia de ellas en las tratadas con bromocriptina se observa una recuperación del peso corporal a los 14 días ( $p<0.001$ ), manteniéndose este peso hasta los 28 días en que los valores son similares a los de nivel del mar. No hay diferencia significativa en el peso de los testículos de las ratas tratadas con bromocriptina en la altura con el tiempo de exposición.

Los animales tratados con sulpiride a nivel del mar tienen a los 28 días una ganancia de peso corporal similar a los no tratados. No hay diferencia entre los pesos de los testículos con el tiempo de experimentación en los animales tratados con sulpiride a nivel del mar (P:NS). En la altura, los animales tratados con sulpiride al igual que los no tratados pierden peso observable a los 7 días ( $p<0.01$ ); este menor peso se mantiene sin variación de los 7 a los 28 días.

#### Niveles de Prolactina y Testosterona plasmática por la exposición a la altura

Las ratas llevadas a la altura tienen valores más altos de PRL ( $p<0.01$ ), T ( $p<0.001$ ) y % A.T. ( $p<0.01$ ) que sus similares a nivel del mar. Estos valores tienden a disminuir con el tiempo de exposición, siendo esta disminución significativa para T y para el %AT a los 21 días ( $p<0.05$ ).

A los 7 días de exposición a la altura. La PRL plasmática de las ratas representa el 153% del valor observado a nivel del mar y el valor de T en la altura representa el 240% del valor encontrado a nivel del mar (Tabla 1).

TABLA 1. Niveles plasmáticos de prolactina, testosterona, y porcentaje de alteración testicular (%AT) en ratas machos de nivel del mar y expuestas agudamente a la altura.

Días de exposición	Prolactina ng/ml		Testosterona ng/ml		% AT	
	Nivel del mar	Altura	Nivel del mar	Altura	Nivel del mar	Altura
7	23.02 ± 0.46	36.39 ± 0.72	1.77 ± 0.11	4.24 ± 0.16	14.38 ± 0.86	43.55 ± 2.14
14	24.35 ± 0.88	34.53 ± 0.76	1.76 ± 0.09	3.86 ± 0.22	14.39 ± 0.70	47.56 ± 3.38
21	23.69 ± 0.10	32.92 ± 0.87 <sup>b</sup>	1.84 ± 0.11	4.05 ± 0.26	12.28 ± 0.92	34.45 ± 2.54 <sup>a</sup>
28	23.63 ± 0.83	31.57 ± 1.17 <sup>b</sup>	1.68 ± 0.09	4.02 ± 0.16	13.75 ± 0.59	31.36 ± 0.88 <sup>c</sup>

Los datos son promedios ± error standard. PRL:ng NIAMP-RP-1/ml. a: p<0.05; b: p<0.01; c: p<0.001 con respecto a los otros tiempos.

#### Efectos de la bromocriptina a nivel del mar (NM) y en la altura (ALT)

A los 7 días, la bromocriptina administrada subcutáneamente en dosis de 0.4 mg/kg p.c. a ratas expuestas agudamente a la ALT, no altera los niveles de PRL plasmática, lo que se logra con la dosis de 4 mg/kg (p<0.01) (Tabla 2). La bromocriptina (4 mg/Kg) administrada a ratas a NM disminuye los niveles de PRL plasmática siendo significativo (p<0.001) de los 7 a 28 días de tratamiento, disminuyendo también los valores de T a partir de los 21 días (p<0.001). La Bromocriptina no produce incremento adicional del %AT.

La bromocriptina administrada a las ratas en la altura tiene un patrón similar de respuesta de PRL que las de nivel del mar, reduciendo sus valores plasmáticos y disminuyendo desde los 7 días el incremento de T ocasionado por la altura. A excepción de lo encontrado a los 7 días, no se observa un incremento adicional en el %A.T. en los

animales tratados con bromocriptina en la altura (Tabla 3).

#### Efecto de la sulpiride a NM y en la ALTURA

La sulpiride administrada a ratas a nivel del mar, incrementa gradualmente los niveles de PRL plasmática (p<0.001) de los 7 a 28 días e incrementa los valores de T plasmática con respecto a las no tratadas, para luego disminuirlos gradualmente de los 7 a los 28 días, conforme se incrementan los valores de PRL plasmática. No hay incremento adicional del %AT en las ratas tratadas con sulpiride a nivel del mar. En la altura, la sulpiride tiene un patrón de respuesta similar al del nivel del mar, incrementando los niveles de PRL y de T plasmática. Al igual que lo observado en las ratas tratadas con sulpiride a nivel del mar los valores de T plasmática van disminuyendo gradualmente conforme se incrementan los valores de PRL. No se observa incremento adicional del %AT en las ratas tratadas con Sulpiride respecto a los controles en la altura (Tabla 4).

TABLA 2. Efecto de diferentes dosis de Bromocriptina sobre los niveles plasmáticos de prolactina y testosterona en ratas expuestas 7 días a la altura (4540 m).

Dosis de Bromocriptina (mg/kg peso)	Prolactina (ng NIAMD-RP-1/ml)	Testosterona (ng/ml)
0	36.39 ± 0.72	4.24 ± 0.16
0.4	35.64 ± 0.73	4.63 ± 0.26
4.0	15.71 ± 0.60*	0.68 ± 0.09*

Los datos son promedios ± error standard \*P<0.01 con respecto al valor sin bromocriptina

**TABLA 3.** Efecto de la bromocriptina sobre los niveles plasmáticos de prolactina, testosterona, y porcentaje de túbulos seminíferos dañados (%AT) en ratas machos de nivel del mar y expuestas agudamente a la altura.

Días de exposición	Prolactina ng/ml		Testosterona ng/ml		% AT	
	Nivel del mar	Altura	Nivel del mar	Altura	Nivel del mar	Altura
7	11.75 ± 0.72	15.71 ± 0.60	1.65 ± 0.10	0.68 ± 0.09	15.37 ± 0.83	68.37 ± 1.48
14	4.53 ± 0.61	11.65 ± 1.31	1.81 ± 0.12	1.49 ± 0.05	15.42 ± 0.75	39.33 ± 1.75
21	3.10 ± 0.61	12.08 ± 0.34	0.79 ± 0.06	1.86 ± 0.11 <sup>a</sup>	13.25 ± 0.95	33.40 ± 1.99
28	2.96 ± 0.24	7.19 ± 0.35	0.72 ± 0.07	1.67 ± 0.02	13.50 ± 1.90	30.50 ± 0.87

Los datos son promedio ± error standard. PRL:ng NIAMD-RP-1/ml; T: ng/ml; %AT: porcentaje de túbulos con alteración; a: p<0.001 con respecto al grupo tratado a NM

**TABLA 4.** Niveles plasmáticos de prolactina, y % túbulos seminíferos dañados en ratas inyectadas 2 veces por semana con sulpiride: 1.5 mgr/k.p.c. a nivel del mar (150 m) y en la altura (4540 m).

Días de exposición	Prolactina ng/ml		Testosterona ng/ml		% AT	
	Nivel del mar	Altura	Nivel del mar	Altura	Nivel del mar	Altura
7	44.46 ± 1.83	43.77 ± 1.04	3.47 ± 0.22	5.13 ± 0.18 <sup>b</sup>	14.60 ± 1.08	42.20 ± 1.39
14	52.21 ± 3.72	52.54 ± 2.22	3.23 ± 0.18	4.70 ± 0.25 <sup>a</sup>	14.00 ± 0.89	40.40 ± 1.0
21	117.85 ± 2.54	61.00 ± 2.39 <sup>b</sup>	2.91 ± 0.14	3.17 ± 0.10	13.00 ± 1.14	32.20 ± 1.13
28	110.84 ± 4.02	118.63 ± 4.30	0.99 ± 0.09	1.99 ± 0.04 <sup>b</sup>	12.20 ± 1.02	31.00 ± 1.64

Los datos son promedios ± error standard. PRL: ng NIAMD-RP-1/ml. a:p<0.01; b:p<0.001 con respecto al grupo tratado a nivel del mar. T: ng/ml; %AT: Túbulos con alteración

### Niveles de T plasmática según niveles de PRL plasmática

En la Tabla 5 observamos que hay un incremento de T plasmática paralelo al incremento de los niveles de PRL plasmática tanto a nivel del mar como en la altura, hasta concentraciones de PRL entre los 41-60 ng/ml. Por encima de estos niveles de PRL plasmática, los valores de T plasmática tienden a disminuir.

Para determinar si los niveles de PRL plasmática afectan los niveles de T plasmática se realizó la correlación entre las concentra-

ciones de PRL y las de T utilizando los datos obtenidos a nivel del mar y en la altura en ratas control y tratadas, encontrándose una correlación poligonal ( $y = 5 \operatorname{sen}2x$ ,  $r = 0.876$ ,  $p < 0.05$ ) en la cual el valor máximo de T se logra a la concentración de 50 ng/ml de PRL.

### DISCUSION

La PRL es necesaria para una normal función testicular y normal crecimiento de los órganos sexuales accesorios. A nivel testicular, la PRL incrementa y mantiene los receptores para LH, actuando sinérgicamente con la LH en la secreción de testosterona (T). A nivel de

los órganos sexuales actuaría sinérgicamente con la T, en forma directa o incrementaría la conversión de T a dihidrotestosterona (DHT) en el tejido blanco (29-33, 70, 71).

La exposición aguda a la altura de hombres (45,46,85) y animales (42-44,56, 72, 76-84) produce alteraciones en la función gonadal masculina, con daño testicular manifestado por alteraciones en la espermatogénesis tales como oligozoospermia, y azoospermia; disminución del peso testicular en ratas (49, 50, 80, 82), e incremento de la T plasmática en hombres (86) y animales (56).

En este trabajo estudiamos el efecto que la altura produce en los niveles de PRL plasmática, relacionándolos con los niveles de T plasmática y comparándolos con los del nivel del mar. Con el objeto de obtener niveles bajos y altos de PRL, utilizamos la administración de Bromocriptina y Sulpiride respectivamente. La Bromocriptina, estimula los receptores de dopamina a nivel hipotalámico e hipofisario y por lo tanto inhibe la secreción de prolactina, demostrándose en ratas machos también una disminución de los niveles de testosterona (67,89). El Sulpiride bloquea los receptores dopaminérgicos (66), y además de aumentar los niveles séricos de prolactina también aumenta los de testosterona (15).

Nuestros resultados muestran que las ratas llevadas a la altura incrementan los valores de prolactina plasmática ( $p<0.01$ ). Es indudable que al llevarlos a un ambiente diferente, el traslado en sí producirá stress, el cual se sabe incrementa la secreción de PRL, pero considerando que la exposición aguda a la altura incrementa los niveles de serotonina sanguínea, estimulador de la secreción de PRL, y disminuyen los de dopamina, inhibidor de su secreción (56,84), podrían ser estas sustancias las causas del incremento de la PRL durante la exposición aguda a la altura (56).

Posterior a la elevación de la PRL plasmática en las ratas llevadas a la altura, hay una disminución gradual con el tiempo de exposición, haciéndose significativa ( $p<0.01$ ) a partir de los 21 días.

La exposición aguda a la altura incrementó los niveles de testosterona sérica. Estos resultados están de acuerdo con otras publicaciones en ratas y humanos (56, 85, 86). Hay publicaciones que reportan que los niveles de T disminuyen de la 4ta. a la 20ava. semana de exposición a la altura (80, 85).

La mayoría de reportes asocian la hiperprolactinemia con disminución de los niveles de T (1, 2, 13, 18-20, 32); sin embargo es necesario recordar que la acción fisiológica de la PRL en las células de Leydig es incrementar su sensibilidad a la LH, incrementando la secreción de T (29-33). Si bien la exposición aguda a la altura determina un aparente estado hiperprolactinémico, comparando el valor medio de PRL en las ratas a nivel del mar:  $23.67 \pm 0.15$  con los valores de las ratas en la altura, por ej. a los 7 días:  $36.39 \pm 0.72$ , observamos que como valores absolutos no son muy distintos, encontrándonos en los niveles de PRL que producen incremento de T (Rango normal). Fung (33) en estudios "in vitro" demuestra que los efectos de la PRL en la secreción de T son dosis dependientes.

La alteración testicular observada en las ratas control expuestas a la altura, evidenciada por desprendimiento y desorganización del epitelio germinal, presencia de células multinucleadas y engrosamiento de los vasos, es similar al reportado por otros autores (79-83) y ha sido atribuido a la acción directa de la serotonina sanguínea que se incrementa por la exposición a la altura (84,88); ésto se comprueba con el hecho de que la modificación de los niveles de prolactina y testosterona producidos por la bromocriptina y el sulpiride no modifican la alteración testicular producido por la altura.

Como lo ya reportado (49,50,80,82), las ratas expuestas a la altura pierden peso corporal pero no testicular. Algunos autores encuentran disminución del peso testicular en las primeras semanas de exposición aguda a la altura (49,82); otros lo reportan a las 7-10 semanas de exposición (80).

TABLA 5. Niveles de testosterona plasmática según niveles de prolactina plasmática en ratas de nivel del mar y en la altura.

Prolactina ng NIAMD-RP-1/ml	Testosterona ng/ml		P
	Nivel del mar*	Altura	
< 5	0.99 ± 0.12	----	
5 - 10	1.37 ± 0.04	1.67 ± 0.02	0.001
11 - 20	1.57 ± 0.08	1.67 ± 0.08	NS
21 - 40	1.84 ± 0.07	4.08 ± 0.10*	0.001
41 - 60	3.35 ± 0.15	4.60 ± 0.20*	0.001
61 - 80	2.80 ± 0.02	2.89 ± 0.22*	NS
>80	1.95 ± 0.33	1.99 ± 0.40	NS

Los datos son promedios + ES. \*P<0.05 entre grupos de niveles diferentes de prolactina (ANOVA).

Las ratas tratadas con bromocriptina tanto a nivel del mar como en la altura, al disminuir los niveles de PRL plasmática, disminuyen los niveles de T como lo descrito en la mayoría de reportes (25, 39, 65, 89), no observándose mayor alteración testicular. La disminución de T y el incremento del %AT observado a los 7 días en las ratas tratadas con Bromocriptina en la altura, no parece deberse a un efecto de la disminución de PRL, debido a que a los 14, 21 y 28 días, en que los niveles de PRL son menores no se observan similares resultados.

De los resultados observados en la variación del peso corporal en las ratas tratadas con Bromocriptina: poca ganancia a nivel del mar, y recuperación del peso perdido por efecto de la altura, a partir de los 14 días, no nos permiten deducir alguna relación entre la PRL y el peso corporal. La disminución de peso corporal en la exposición aguda a la altura en ratas ha sido relacionada con el incremento de la serotonina sanguínea (50).

Al igual que lo observado por otros autores (65,66) el Sulpiride incrementa los niveles de PRL plasmática tanto a nivel del mar como en la altura, con un incremento de T plasmática, pero a diferencia de ellos encontramos una disminución de estos niveles a valores muy altos de PRL.

Si observamos la curva de correlación entre PRL y T notaremos que a niveles de PRL altos, se puede tener T plasmática mayores o

iguales a los valores normales encontrándose en el lado de la curva en que se observa una relación inversa entre PRL y T. Con concentraciones de PRL plasmática mayores de 90 ng/ml e inferiores a 8 ng/ml se obtienen valores de T plasmática inferiores a los controles de nivel del mar, los que pueden ser considerados como valores normales.

En conclusión nuestros datos revelan que en ratas machos adultos, la exposición aguda a la altura produce un incremento de la prolactina, y testosterona plasmática y daño en la espermatogénesis; y que el incremento en la testosterona sérica parece deberse al incremento de la prolactina.

## REFERENCIAS

1. Bartke A: Prolactin and the Physiological Regulation of the Mammalian Testis: The Testis in Normal and Infertile Men. Ed. P. Troen, HR Nankin, New York, Raven Press, 1977, 367.
2. Flückiger E., del Pozo E., Von Werder K.: Prolactin: Physiology, Pharmacology and Clinical Findings Ed. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg-New York, 1982, 25.
3. Guitelman A. y col.: Prolactina, Regulación y Secreción en Algunos Estados Fisiológicos. Rev. Asoc. Med. Arg. 96:120, 1983.
4. Ascenso J.: Esterilidad e hiperprolactinemia, 2-bromo alfa ergocriptina y factor cervical. Resumen Simposio sobre Hiperprolactinemia. Ed. Sandoz. Lima, 1979, 7.
5. Garmendia F.: Diagnóstico y Tratamiento de la Galactorrea Amenorrea. Resumen Simposio sobre Hiperprolactinemia. Ed. Sandoz. Lima, 1979, 31.

6. Dorrington JH, Gore-Langton RE: Prolactin inhibits oestrogen synthesis in the ovary. *Nature* 290: 600, 1981.
7. Huhtaniemi I., Catt KJ.: Induction and Maintenance of Gonadotropin and Lactogen Receptors in Hypoprolactinemic Rats. *Endocrinology*. 109:483, 1981.
8. Velarde C., Fanghanel G., Mena F.: Nuevos conceptos sobre Fisiología y Patología Hipotálamo-Hipofisaria. Ed. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México, 1982, 137.
9. Prevelic GM., Würzburger MI., Peric A.: Acute effects of L-Dopa and bromocriptine on serum PRL, LH and FSH levels in patients with hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome. *J. Endocr. Invest.* 10:389, 1987.
10. Kanppilia A., Martikainen H., Puistola U.: Hyperprolactinemic and ovarian function. *Fertil Steril.* 49:437, 1988.
11. Martikainen et al.: Prolactin suppression by bromocriptine stimulates aromatization of testosterone to estradiol in women. *Fertil Steril* 52:51, 1989.
12. Negro-Vilar A., Krulich L., McCann M.: Changes in serum prolactin and gonadotropins during sexual development of the male rat. *Endocrinology* 93:660, 1973.
13. Fang VS., Refetoff S., Rosenfield RL.: Hypogonadism induced by a transplantable prolactin-producing tumor in male rats: hormonal and morphological studies. *Endocrinology* 95:991, 1974.
14. Keenan EJ., Thomas JA.: Effects of testosterone and prolactin or growth hormone on the accessory sex organs of castrated mice. *J. Endocrinol.* 64:111, 1975.
15. Magrini G., Ebner JR, Burekhardt P., y col.: Study on the relationship between plasma prolactin levels and androgen metabolism in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43:944, 1976.
16. Bartke A., Smith S., Michael SD., y col.: Effects of Experimentally-Induced Chronic Hyperprolactinemia on Testosterone and Gonadotropin levels in Male Rats and Mice. *Endocrinology*. 100:182, 1977.
17. Thorner MD., Edwards CRW., Hanks JP., y col.: Prolactin and Gonadotropin Interaction in the Male: The Testis in Normal and Infertile Men. Ed. P. Troen, HR. Nankin, New York, Raven Press, 1977, 351.
18. Franks S., Jacobs HS., Martin N., y col.: Hyperprolactinemia and impotence. *Clin Endocr.* 8:277, 1978.
19. Carter JM., Tyson G. y col.: Prolactin secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N. Engl. J. Med.* 299:847, 1978.
20. Schainker BA., Ciceri TJ.: Prolactin secreting tumors and hypogonadism in men. *N. Eng J. Med.* 300:563, 1979.
21. Rodríguez W.: Prolactina, Bromocriptina e hipogonadismo masculino. Resumen Simposio sobre Hiperprolactinemia. Ed. Sandoz, Lima, 1979, 23.
22. Segal S., Polishuk WZ., Ben Davis M.: Hyperprolactinemic in male infertility. *Fertil Steril.* 27:1425, 1976.
23. Wenner R., Liestal Braun, P.: Tratamiento de la disfunción sexual masculina dependiente de prolactina. Ed. Sandoz, 1981, 1.
24. Laborde NP., Odell WD.: Effects of short-term hyperprolactinemia on the endocrine reproductive system in males rabbits. *Fertil Steril* 42:459, 1984.
25. Suescun MO., González SJ., Chiauzzi VA., y col.: Effects of induced hypoprolactinemia on testicular function during gonadal maturation in the rat. *J. Androl.* 6:77, 1985.
26. González GF., García Hjales A., Velásquez G., y col.: Prolactina e Infertilidad Masculina. *Diagnóstico*, 21 (2):47, 1988.
27. Katovich MJ., Camerón DF., Murray FT., Gunsalus GL.: Alterations of testicular function induced by hyperprolactinemia in the rat. *J. Andrology* 6:179, 1985.
28. Kooy A., Weber RFA., Ooms MP., Vreburg JTM.: Effects of the new prolactin-producing tumors on gonadotrophin secretion in adult male and female rats. *J. Endocrinol.* 120:261, 1989.
29. Bartke A., Dalterio S.: Effects of prolactin on the sensitivity of the testes to LH. *Biol. Reprod.* 15:90, 1976.
30. Charreau EH., Attramadal A., Torjesen PA., y col.: Prolactin Binding in Rat Testis: Specific Receptors in Interstitial Cells. The Testis in Normal and Infertile Men. Ed. P. Troen, HR. Nankin, New York, Raven Press, 1977, 387.
31. Bartke A., Hafiez AA., Dalterio FJ.: Hormonal interaction in relation of androgen secretion. *Biol. Reprod.* 18:44, 1978.
32. Morris PL., Saxena BB.: Dose and age- dependent effects of prolactin (PRL) on luteinizing hormone and PRL-binding sites in rat Leydig cell homogenates. *Endocrinology* 107:1639, 1980.
33. Fung MCH., Odell W.: Effects of Prolactin on Luteinizing hormone stimulated Testosterone secretion in isolated perfused rat testis. *J. Androl.* 10:37, 1989.
34. Velásquez-Ramírez A., Villar-Rojas C., Hicks JJ: Similar effects of prolactin and dbcAMP upon human spermatozoa metabolism. *Int. J. Androl.* 3:23, 1980.
35. Larsen JL., Odell W.: Prolactin alters luteinizing hormone pulsation characteristics in the intact and castrated male rabbit. *Neuroendocrinology* 45:446, 1987.

36. Mc Neilly AS.: Prolactin and the Control of Gonatrophin Secretion. *J. Endocr.* 115:1, 1987.
37. Bartke A., Goldman BD., Bex F., Dalterio S.: Effect of prolactin (PRL) on pituitary and testicular function in Mice with hereditary PRL deficiency. *Endocrinology* 101:1760, 1977.
38. Bartke A., Lackritz RM: Bromocriptine stimulates testosterone production by Mouse testes in vitro. *Fertil Steril.* 35, 473, 1981.
39. Grizard G., Andre M., Jarrige JF. y col.: Effects of bromocriptine on pituitary-testicular function in the rat: possible inhibition of in vitro production of androgen by Leydig cells. *Int. J. Andrology* 6:563, 1983.
40. Kovacevic R., Krsmanovic L., Stojilkovic S., y col.: Development on pattern of the testicular androgen response to gonadotrophin stimulation in vitro and its modification by chronic hypoprolactinemia. *Int. J. Andrology*. 10:773, 1987.
41. González GF., Velásquez G., García Hjarles MA.: Hypoprolactinemia as related to seminal quality and Serum Testosterone. *Arch. Andrology* 23:259, 1989.
42. Monge MC. y Mori-Chávez P.: Fisiología de la reproducción en la altura. *An. Fac. Med. Lima, Perú.* 25:34, 1942.
43. Monge MC. y San Martín, M.: Notas sobre azoospermia en carneros recién llegados a la altura. *An. Fac. Med. Lima, Perú.* 25:58, 1942.
44. San Martín M.: Reproducción y fertilidad en la altura. *Rev. Fac. Med. Vet. Lima, Perú* 45:140, 1950.
45. Guerra García R.: Reproducción y altitud. En *Población y Altitud*. Lima, Perú, 1965, 153.
46. Donayre J., Guerra García R., Moncloa F., y col.: Endocrine studies at high altitude. IV Changes in the semen of men. *J. Reprod. Fertil.* 16:55, 1968.
47. Sobrevilla LA., Midgley AR.: The plasma gonadotropin response to acute high altitude exposure. *Acta Endocrinol. Panam.* 2:47, 1971.
48. Guerra García R.: Testosterone metabolism in men exposed to high altitude. *Acta Endocrinol Panam.* 2:55, 1971.
49. González GF., Rodríguez L., Valera J., y col.: Cambios del peso corporal y testicular en ratas expuestas agudamente a la altura. En *Biol. Inst. Inv. de Altura (1961-1986)*, Univ. Peruana Cayetano Heredia. Ed. Betaprint SRL. 1986, 120.
50. González GF., Rodríguez L., Valera J., y col.: Rol de la serotonina en la regulación del peso corporal en la exposición aguda a la altura de ratas machos. *Biol. Asoc. Nac. Biol. Perú (Lima)*, 5 (18):19-20, 1980.
51. Guerra García R., Velásquez A. Whittembury J.: Urinary testosterone in high altitude natives. *Steroids* 6:35, 1965.
52. García Hjarles MA.: Espermograma y Bioquímica Seminal en Hipoxia Crónica de los Nativos de Altura y de Pacientes con Mal de Montaña Crónica. *Arch Biol. Andina* 8:18, 1978.
53. Garmendia F., Valdivia H., Castillo O., y col.: Hypothalamo-Hypophyso-Gonadal. Response to Clomiphene Citrate at Median High Altitude. *Horm. Metab. Res.* 14:679, 1982.
54. Garmendia F., Castillo O., Valdivia H., y col.: Sensibilidad hipofiso-testicular del nativo normal de altura a la administración de hormona liberadora de gonadotropina. *Arch. Biol. Andina* 13:207. 1984-85.
55. Llerena LA.: Determinación de hormona luteinizante por radioinmunoensayo: Variaciones fisiológicas y por efecto de la altura. *Tesis Doctoral Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima*, 1973.
56. González GF.: Función testicular. En *Endocrinología en las grandes alturas*. *Rev. ANBIOP* 2:58, 1983.
57. Guerra García R., Velásquez A., Coyotupa J.: A test of Endocrine Function in Men: Urinary Testosterone after the Injection of HGG. II Different Response of the High Altitude Native. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 29:179, 1969.
58. Solis J., Guerra García R., Acosta S., y col.: Prolactina en Condición Basal y después de la inyección endovenosa de TRH en sujetos normales de poblaciones de diferentes alturas del Perú. En *Inst. Investig. de Altura (1961-1986)*. Univ. Peruana Cayetano Heredia. Ed. Betaprint SRL 1987, 120.
59. Guerra García R., Zorrilla R., Villena A.: Función Hipofiso-testicular en hombres con exposición intermitente a la altura: Respuesta a la infusión de GnRH. X Reunión ALIRH, Chile, 1986. En *Bol. Inst. Investig. de Altura (1961-1986)*, Univ. Peruana Cayetano Heredia. Ed. Betaprint S.R.L., 1986, 207.
60. Shin SH., Aiken RB., Roberts R., y col.: Effects of testosterone on serum prolactin in the castrated rat. *J. Endocrinol.* 63:257, 1974.
61. Shrenker P., Bartke A.: Effects of hyperprolactinemia on male sexual behaviour in the golden hamster and mouse. *J. Endocrinol.* 112:221, 1987.
62. Chandrahekar V., Bartke A.: Human Growth Hormone modulates the effect of Prolactin (PRL) on testosterone secretion in adult males transgenic mice expressing hGH genes. *Biol. Reprod.* 40:139, 1989.
63. Gradson L., Hodson C., Chen HC., y col.: Inhibition by prolactin of post-castration rise in LH. *Neuroendocrinology* 23:312, 1977.

64. Winters S.J., Loriaux D.: Supression of plasma luteinizing hormone by prolactin in the male rat. *Endocrinology*. 102:864, 1978.
65. Bartke A.: Effects of inhibitors of pituitary prolactin on testicular cholesterol stores, seminal vesicle weight, fertility and lactation in mice. *Biol. Reprod.* 11:319, 1974.
66. Debeljuk L., Rosados R., Daskal H. y col.: Acute and chronic effects of sulpiride on serum prolactin and gonadotropin levels in castrated males rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 148:5450, 1975.
67. Brooks CL, Welch CW.: Reduction of serum prolactin in rats by 2 ergot alkaloids and 2 ergoline derivates: a comparison. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 146:863, 1974.
68. Riedgle GD., Meites G.: The effect of stress on serum prolactin in females rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 152:441, 1976.
69. Jobin M., Ferland L., Labrie F.: Effect of pharmacological blockade of ACTH and TSH secretion on the acute stimulation of prolactin release by exposure to cold and other stress. *Endocrinology* 99:146, 1976.
70. Chandraheker V., Bartke A.: The effect to Prolactin (PRL) on Testosterone (T) secretion in adult male transgenic mice expressing hGH genes. *Biol. Reprod.* 40:139, 1989.
71. Lackritz RM., Bartke A.: The effect of prolactin on androgen response to human chorionic gonadotropin in normal men. *Fertil Steril* 34:140, 1980.
72. Monge C.: Adaptación de los animales domésticos. Adaptación a las grandes alturas. *Arch. Inst. Biol. Andina*. 2:276, 1968.
73. Rodríguez W.: Altitud y Hormonas de la Unidad Feto Placentaria. Tesis doctoral Univ. Nac. Mayor de San Marcos. Lima, 1974.
74. Frisancho R.: Developmental Responses to High Altitude Hypoxia. *Am. J Phys Anthropol* 32:401, 1970.
75. Frisancho R.: Functional Adaptation to high altitude Hypoxia, *Science*, 187:313, 1975.
76. Monge MC.: Fisiología de la Reproducción en la altura. Aplicaciones a la Industria Animal. Instituto de Biología Andina, Anal. Fac. Med. Lima, 25:19, 1942.
77. Monge MC., San Martín M.: Aclimatación del ganado ovino en las grandes alturas. *Anal. Fac. Med. Lima*, 28:15, 1945.
78. Guerra García R.: Hipófisis, adrenales y testículos de cobayos a nivel del mar y en la altitud. Tesis Bachiller de Medicina, UNMSM - Lima, Perú 1959.
79. Donayre J: Effect of high altitude on spermatogenesis. *Excerpta Médica Internacional. Congres.* 184:1054, 1968.
80. García Hjarles MA.: Efecto de la exposición a una altura de 4,500 m. sobre la morfología y función testicular en ratas. XII Cong. LatinoAmer. de Ciencias Fisiológicas. México, 1977. En *Inst. de Investig. de Altura (1961-1986)*. Univ. Peruana Cayetano Heredia. Ed. Betaprint SRL, 1987, 206.
81. Thuman A., Bustos Obregón E.: Hipoxia y daño testicular en ratones. *Arch. Biol. Med. Exp.* 11:215, 1978.
82. Bustos Obregón E., Olivares A.: Efecto de la hipoxia en la Reproducción de Mamíferos: Función testicular postexposición a ambiente de altura. En el hombre y los Ecosistemas de Montañas. Pub Simp. Chile, 65, 1982.
83. Bustos Obregón E. y Celis R.: Efecto de la hipoxia en la Reproducción de Mamíferos: Función testicular postexposición en cámaras hipobáricas en el hombre y los Ecosistemas de Montaña. Pub Simp. Chile, 37, 1982.
84. Gonzales GF., Coyotupa J., Guerra García R.: Prevención de los cambios testiculares inducidos por la altura por tratamiento previo con ciproheptadina en ratas machos. *Diagnóstico*. 1983. 12(6):181-185.
85. Bustos Obregón E., Guadarrama A., Mastorocco D., y col.: Efectos de la hipoxia de altura sobre la función testicular en el varón. En el hombre y los Ecosistemas de Montaña. Pub. Simp. Chile. 81, 1982.
86. Llaque W.: Estudios del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en hombres normales a nivel del mar y en la altura. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú, 1974.
87. Bustos Obregón E., Mastorocco D., Guadarrama A.: Parámetros reproductivos e hipoxia de altura en el varón. *Arch. Biol. Med. Exper.* 12(4):501, 1979.
88. Gonzales GF., Coyotupa J., Guerra García R.: Effects of serotonin and its precursors on the testicular function in male rats. *IRCS Med. Science*, 9:61, 1981.
89. Chandler JA., Harper ME. Griffiths K.: Studies on subcellular zinc distribution in relation to hormone levels in rat prostatic tissue using the electron microscope microanalyzer, EMMA, *J. Endocrinol.* 61:64, 1974.

## GINGIVITIS EN GESTANTES Y PUERPERAS DE ALTURA Y DEL NIVEL DEL MAR

Giovanni Ludwig Santiago.

Facultad de Estomatología e  
 Instituto de Investigaciones de la Altura.  
 Universidad Peruana Cayetano Heredia.

**RESUMEN.** Se estudiaron gestantes del primer, segundo y tercer trimestre, puerperas y no gestantes nativas y residentes en altitud y del nivel del mar, respecto al grado de severidad de la gingivitis; todas las pacientes estudiadas tuvieron un Índice de Placa Blanda de Sillnes y Loe (IPB) menor o igual a 0.5 en el momento del examen gingival. Se encontró algún grado de gingivitis en todos los casos estudiados, sin embargo, la severidad fue menor en la altura que a nivel del mar. En ambas altitudes la severidad de gingivitis aumenta progresivamente con la edad gestacional, disminuyendo después del parto a niveles de gingivitis no menores a los determinados en el segundo trimestre gestacional.

## INTRODUCCION

La gingivitis, inflamación de la encía, es la forma más común de enfermedad gingival, la cual se establece por la presencia de placa bacteriana adherida a la superficie dental originando cambios degenerativos, necróticos y proliferativos en el tejido gingival. De otro lado, la intensidad de la gingivitis dependerá de la magnitud, duración y frecuencia con que se presenten los irritantes locales y de la resistencia de los tejidos gingivales (1-13).

En presencia de factores coadyuvantes la severidad del cuadro inflamatorio se incrementa; así, en la gingivitis durante el embarazo, ocurre una respuesta inflamatoria exagerada de los tejidos gingivales frente a la placa bacteriana, atribuyéndose este efecto a los niveles séricos altos de progesterona y de estrógenos que cursan durante el embarazo (2-8, 14-17).

La progesterona sería la responsable de aumentar la permeabilidad vascular, mientras que los estrógenos producen desqueratinización en el epitelio y la reducción en el número y grosor de las fibras colágenas del tejido conjuntivo gingival. Asimismo, estas hormonas producen disminución de la respuesta

**SUMMARY.** It has been studied 200 women during the first, second, and third trimester of pregnancy, puerperium and in non pregnant natives from sea level and high altitude, with respect to severity of gingivitis. All subjects studied had a Soft Plaque Index described by Sillnes and Loe lower or equal than 0.5 at the time of examination. It was observed gingivitis in all subjects studied. Subjects at high altitude had lower degrees of gingivitis than those at sea level. Severity of gingivitis increased with progression of pregnancy, but decreased after parturition at both levels of altitude.

inmunológica de los linfocitos "T" y alteran la ecología de la flora subgingival (3,20-23, 27-39, 53-54).

Clínicamente las gingivas durante el embarazo se presentan de color rojo brillante a rojo azulado, encía marginal y/o interdental de aspecto edematoso y además se hunden a la presión; de aspecto liso y brillante tienen tendencia al sangrado al menor trauma. Los cambios gingivales son por lo general indoloros, salvo se compliquen con una infección aguda, llegando inclusive a formar úlceras marginales cubiertas con una seudomembrana (1-4).

Histopatológicamente, la gingivitis producida durante el embarazo, es definida como una inflamación inespecífica-proliferativa y vascularizada, con diversos grados de edema intra y extracelular. Hay disminución de la queratinización superficial, hiperplasia del estrato germinativo, elongación de los clavos epiteliales y reacción inflamatoria en la lámina propia. En el tejido conjuntivo, la capa basal está adelgazada y la densidad de los complejos carbohidrato-proteínas y del glucógeno de la sustancia fundamental amorfa están reducidas; finalmente, hay abundante capilares neoformados e ingurgitados (1-3, 18, 20, 21).

Numerosos autores han demostrado una correlación entre el aumento de la inflamación gingival y el incremento de las concentraciones séricas de estrógenos y progesterona a lo largo del período gestacional, para luego disminuir en el período puerperal (18, 19, 24, 27). Por otro lado, estudios sobre el desarrollo gestacional y la reproducción en nativas de las grandes altitudes, han establecido que la producción de estrógenos y progesterona por parte del organismo materno, es significativamente menor en nativas de gran altitud que en las del nivel del mar (14, 46-52).

Ziskin determinó que el 40% de 416 gestantes presentaron gingivitis; Maler y Orban reportaron una prevalencia del 50% en 530 pacientes; Arasat en el 76.7% de 477 casos; sin embargo, Hilming(41), Loe (44) y Tremolada (25), reportaron prevalencias del 100% en 475, 121 y 60 gestantes respectivamente. Todos estos estudios fueron realizados en gestantes que viven sobre el nivel del mar. Velarde por su parte encontró 100% de prevalencia tanto en Huancayo a 3280 m de altura (30 casos) como en Lima a 150 m de altura (30 casos) (45).

El presente estudio tuvo como propósito evaluar el grado de inflamación gingival en grupos de gestantes del primer, segundo y tercer trimestre, puérperas y no gestantes en edad fértil de una zona de gran altitud (Cerro de Pasco a 4,330 m.s.n.m.) y del nivel del mar (Lima a 150 m.s.n.m.) en las que se ha logrado y controlado el factor placa bacteriana en índices bastante bajos (IPB -0.5 según el Indice de Placa Blanda de Silmes y Loe); y de otro lado comparar los grados de severidad de la gingivitis entre grupos análogos de diferentes altitudes.

## MATERIALES Y METODOS

**Grupos de estudio.-** Se estudiaron un total de 200 mujeres entre 20 y 30 años, las cuales pertenecían a los siguientes grupos de estudio:

(GA) Grupo de estudio de gran altitud.- conformado por 100 mujeres, agrupadas como sigue:

- Grupo control (C): 20 mujeres no gestantes, en edad fértil nativas de Cerro de Pasco (4,330 m.s.n.m.)

- Grupos gestacionales (1er, 2do y 3er trimestre): 20 gestantes de cada uno de los tres trimestres gestacionales, nativas de Cerro de Pasco (4,330 m.s.n.m.)

- Grupo de puérperas (P): 20 puérperas de 15 a 30 días post-parto, nativas de Cerro de Pasco (4,330 m.s.n.m.)

(NM) Grupo de estudio del nivel del mar.- Conformado por 100 mujeres, quienes fueron distribuidas de modo similar que en gran altitud.

En todos los grupos se controlaron las siguientes variables antes del examen gingival:

- Edad : entre 20 y 30 años
- Grupo control (no gestantes): entre 1 y 7 días post-menstruación.
- Grupo del primer trimestre gestacional: entre 8 y 13 semanas de gestación
- Grupo del segundo trimestre gestacional: entre 19 y 24 semanas gestacionales
- Grupo del tercer trimestre gestacional: entre 29 y 38 semanas gestacionales
- Grupo puerpérico: entre 15 y 30 días post-parto.

## Condiciones de los grupos de estudio de ambas altitudes

a) Condiciones sistémicas; se seleccionaron para el estudio, mujeres no gestantes libres de enfermedades sistémicas; gestantes con un embarazo controlado y normal; y puérperas que tuvieron un parto normal, a término y libres de patologías que dieran sospechas de trastornos hormonales.

b) Condiciones orales: todas las mujeres estudiadas estuvieron libres de factores locales predisponentes de gingivitis como:

- Presencia de tártaro supra o infragingival
- Apiñamiento severo de dientes
- Destrucción coronaria que compromete el área cervical de los dientes, y la integridad de la encía libre y la papila interdental.
- Prótesis dentales desadaptadas o restauraciones dentales desbordantes.

Principalmente en el momento del examen gingival las pacientes mostraban un índice de placa bacteriana igual o menor a 0.5 (según el Índice de Placa Blanda de Sillnes y Loe) (55).

#### Procedimientos o técnicas utilizadas

a) Instrucción de higiene oral y eliminación de factores locales predisponentes. En ambas altitudes las pacientes examinadas pertenecían a Programas de Salud Bucal, recibían tratamiento odontológico integral y mostraban buenas condiciones de higiene oral y de larga data, sin embargo, fue necesario dictar charlas educativas de salud oral y someter a profilaxis a aquellas pacientes que descuidaron un poco su higiene oral; luego de la profilaxis se esperó 4 o más días, para un nuevo control de placa blanda y la evaluación de la salud gingival.

b) Determinación del índice de inflamación gingival. El índice gingival es el de Sillnes y Loe (55) y el instrumental utilizado constó de un equipo de examen dental convencional, una sonda periodontal convencional, demás accesorios (algodón, desecho, bandeja portainstrumentos, etc), el examen gingival fue realizado en la totalidad de los casos con luz natural.

Este índice se utiliza para registrar la cantidad de placa bacteriana presente en la entrada del surco gingival; los grados varían de 0 a 3 según los siguientes criterios:

0: Cuando el área gingival de la superficie dentaria está literalmente libre de placa. Si no hay matriz suave que se adhiera a la punta del explorador, el área se considera limpia.

1: No se puede observar placa a simple vista, pero se hace visible en la punta del explorador después de que éste ha recorrido la superficie dentaria en la entrada de la hendidura gingival.

2: El área gingival del diente está cubierto por una capa de placa blanda que va de delgada a moderada gruesa y ésta se observa a simple vista.

3: Hay densa acumulación de matriz blanda

que llena el surco gingival; el área interdental está llena de residuos blandos.

Ya que el área gingival constituye una unidad, el índice de placa puede ser medido para la superficie de todos los dientes o para un diente determinado.

c) Registro de datos.

Los datos personales, ginecológicos (fecha de última regla, semana gestacional o días post-parto), odontológicos (índice de placa bacteriana e índice de inflamación gingival) fueron registrados en una ficha de datos.

d) Análisis estadístico de los datos.

Se realizó el análisis de varianza, para establecer la homogeneidad de la variable entre los grupos de estudio de cada una de las poblaciones. Se utilizó la prueba DVS (Diferencia Verdaderamente Significativa) de Tukey, para determinar la significancia estadística de los diferentes promedio grupales, entre los grupos de estudio de cada una de las altitudes estudiadas y finalmente, la prueba "T" de Student para comparar los promedios grupales de la variable de los grupos control, gestacionales y puerperio de gran altitud con los promedios grupales de los grupos análogos del nivel del mar.

#### RESULTADOS

La prevalencia de gingivitis en las no gestantes, gestantes de los tres trimestres y en puerperas de la gran altitud y del nivel del mar fue del 100%. Los grados de inflamación gingival fueron únicamente leves y moderados; de acuerdo a Sillnes y Loe los valores para el nivel "leve" están entre 0.1 y 1.0 y para el nivel moderado están entre 1.1 y 2.0 (55).

A diferencia de los grupos controles de ambas altitudes donde prevalece la gingivitis "leve" en el 100% de los casos, en el primer trimestre gestacional ya se observan diferencias entre grupos de estudio de diferentes altitudes, pues, mientras la gingivitis "leve" es prevalente

en la totalidad de casos de altura (100%), en el grupo gestacional del nivel del mar la gingivitis "leve" está presente en sólo el 90% de los casos; el 10% restante de casos muestran gingivitis "moderada". Para el segundo trimestre gestacional predominan la gingivitis "leve" en gran altitud (70%) y la moderada a nivel del mar (80%); para el tercer trimestre de gestación la gingivitis es "moderada" en todas las pacientes de gran altitud y del nivel del mar.

Tabla 1.- Comparación de la prevalencia de la gingivitis entre los grupos de altura (Cerro de Pasco) y del nivel del mar (Lima), según niveles de severidad (%)

Niveles de severidad de la gingivitis	Control No gestante		Gestacionales						Puérperas	
			1er Trimestre		2do Trimestre		3er Trimestre			
	A	NM	A	NM	A	NM	A	NM	A	NM
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(Leve) 0.01 - 1.0	100	100	100	90	70	20	0	0	35	5
(Moderado) 1.01-2.0	0	0	0	10	30	80	100	100	65	95
Severo 2.01-3.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Los datos son tasas de prevalencias. A: altura; NM: nivel del mar.

La severidad de la gingivitis en la altura aumenta gradualmente a medida que avanza el período gestacional, cuyos valores promedio son 0.5025, 0.920 y 1.216 para el primer, segundo y tercer trimestre gestacional respectivamente; de otro lado, el valor promedio de severidad de gingivitis del grupo puérpero (1.059) es significativamente menor que el correspondiente al del tercer trimestre gestacional; finalmente, el grupo control de altura tiene un promedio de 0.3825, valor significativamente menor que los pertenecientes a los demás grupos de estudio (Figura 1).

En los grupos del nivel del mar se encuentra que, del primer al tercer trimestre gestacional, los valores promedio de gingivitis aumentan significativamente de 0.674 (1er trimestre) a 1.072 en el segundo trimestre y finalmente a 1.331 en el tercer trimestre gestacional; luego este valor decae en el puerperio

En el período puerperal la prevalencia de gingivitis calificada como moderada es de 95% para el nivel del mar y 65% para gran altitud ( $P<0.05$ ). En el grupo de altura hay un 35% de prevalencia de gingivitis leve en comparación al 5% observado a nivel del mar (Tabla 1).

a 1.175; el grupo control promedió un valor de gingivitis de 0.445, valor significativamente menor que el correspondiente a los demás grupos (Fig.1).

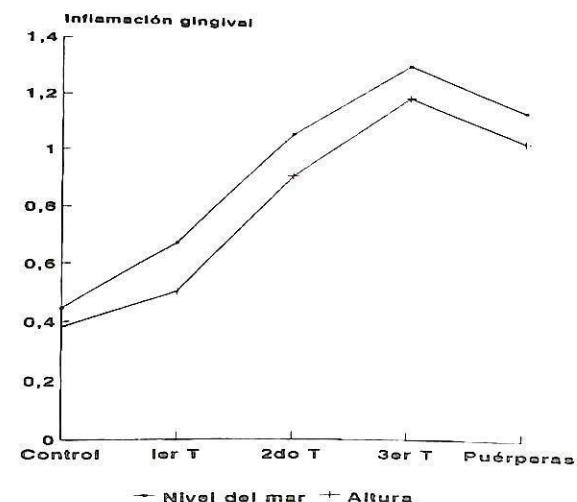


Figura 1.- Niveles de gingivitis en mujeres gestantes y no gestantes de Lima (150 m), y de altura (4340 m).

Al comparar la severidad de la gingivitis entre grupos de gran altitud con los del nivel del mar se encuentra que el índice de inflamación gingival es mayor a nivel del mar que en la altura en todos los trimestres de gestación estudiados, así como durante el puerperio; no se observó diferencia entre no gestantes (Fig. 1).

## DISCUSION

En el presente estudio en mujeres en edad fértil no gestantes, gestantes y puérperas, nativas de una zona del nivel del mar (Lima) y de una zona de altitud (Cerro de Pasco) se ha encontrado en todos los casos inflamación gingival. Estos resultados coinciden con los de otros autores (17,25,42,45); sin embargo, el análisis de las tasas de prevalencia según niveles de severidad (leve, moderado, severo), nos indica que bajo iguales condiciones de higiene oral (IPB-0.5), niveles bajos de gingivitis son más prevalentes en los grupos de gran altitud que en los del nivel del mar.

Los valores de gingivitis de las poblaciones estudiadas son más bajos que aquellos encontrados en estudios similares por otros autores en el país y en el extranjero, lo cual es atribuible a los bajos índices de placa blanda (IPB-0.5) que fue criterio de inclusión para los casos del presente trabajo.

Respecto de la severidad de la gingivitis, según los hallazgos del presente estudio, la gingivitis se incrementa significativamente en el período gestacional en relación al grupo no gestante en ambas altitudes, para luego decrecer en el puerperio a valores de gingivitis no menores que los correspondientes al del segundo trimestre gestacional. El aumento de la severidad de la gingivitis en los grupos gestacionales puede ser explicado por la conocida elevación de los estrógenos y progesterona que cursan durante el embarazo (ya que el factor etiológico local no está interviniendo, por ser igual en todos los casos: IPB-0.5)

Las diferencias en la severidad de la gingivitis entre los grupos estudiados, concuerdan con los encontrados por Tremolada,

quien además establece una correlación entre la elevación de las concentraciones hormonales de estradiol y progesterona con el aumento de la inflamación gingival, en gestantes del nivel del mar (25).

De otro lado, la disminución de la severidad de la gingivitis en el puerperio con respecto al tercer trimestre gestacional, puede ser explicado por la disminución de las concentraciones séricas de estrógenos y progesterona, que se dan en el puerperio; estos resultados coinciden con los hallazgos de otros autores, quienes afirman que la inflamación gingival después del parto es significativamente menor que durante el período gestacional (18,19,21,22).

La menor severidad de la gingivitis en los grupos gestacionales y puerperal de gran altitud en relación a sus análogos del nivel del mar, ante iguales condiciones de higiene oral (IPB-0.5) podrían ser explicados por los menores niveles de producción de estrógenos y progesterona en zonas de gran altitud.

Estos hallazgos concuerdan con los reportados por Velarde (45) solamente respecto al primer trimestre gestacional, quien encontró que los valores de gingivitis de los grupos control, segundo y tercer trimestre gestacional de una zona de mediana altitud son menores que los correspondientes análogos del nivel del mar, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Esto podría deberse a que determinó índices gingivales en mujeres nativas de una zona de mediana altitud (3,000 m.s.n.m.) donde la producción de hormonas esteroidales por parte del organismo materno es mayor que en Cerro de Pasco (4,330 m.s.n.m.); de otro lado, en dicho estudio, el factor placa bacteriana no fue controlado, oscilando sus valores entre 0.5 y 1.5.

Los hallazgos y análisis descritos, confirman la hipótesis de que la severidad de la gingivitis es menor en gestantes y puérperas que viven a 4,330 m.s.n.m. que en gestantes y puérperas que habitan a nivel del mar.

## REFERENCIAS

1. Ramfjord S.: Periodoncia y Periodontología, 4ta Ed. Panamericana, Buenos Aires, 1983
2. Shafer W., Hine M., Levy B. Tratado de Patología Oral, 3era Edic. Nueva Editorial Interamericana, México, 1977
3. Glickman,I.; Carranza,F.A.: Periodontología Clínica, 5ta Edic. Interamericana, México 1982
4. Theilade, E y Theilade, J.: Role of plaque in the ethiology of periodontal disease and caries: J. Periodont. Res.9:23,1977
5. Carranza FA., Sanglie R., Newman MG y Valentine PL: Scanning and transmission electron microscopic study of tissue-invading micro-organisms in localized juvenile periodontitis: J.Periodont.Res. 17:595-617, 1980.
6. Frank, R.M.: Bacterial penetration in the apical pocket wall of an advanced human periodontitis. J. Periodontol. 15: 563-582, 1980.
7. Theilade, J.: An ultrastructural quantitative study of the significance of microbial multiplication during early dental plaque growth. J. Periodont. Res. 18:177-186,1983
8. Theilade, J.: Microbiological study on early dentogingival plaque of teeth and Mylar atrips in humans J. Periodontol. 16:146-9, 1982
9. Breck, M.; Rondstrom,A.:Early formation of dental plaque on plastic films.J. Periodont, Res. 16:213-227, 1981
10. Lie T. :Ultrastructural study of early dental plaque formation. J. Periodont Res. 13:391-409, 1978
11. Arstrom, R. :Influence of optimal and excluded oral hygiene on early formation of dental plaque on plastic films. J. Clin. Periodontol. 7:361-373, 1980.
12. Saxtow,C.A.:Scanning electron microscope study of the formation of dental plaque. J.Dent.Res. 7:102-119, 1973
13. Gibbons, R.J.: Formation of dental plaque. J. Periodontology, 44: 347-360, 1973
14. Sobrevilla, A.:Fisiología de la reproducción y Atención integral de la Madre. IIA-UPCH,Lima Perú, 1973
15. Guyton, A: Tratado de Fisiología Médica, 4ta Edic. Interamericana, México 1976
16. Gannong, W F.:Tratado de Fisiología Médica. El Manual Moderno, S.A. de México,D.F. 1982
17. Loe H., Sillnes J.:Periodontal disease in pregnancy II. Acta Odont. Scand. 22:121, 1964
18. Cohen, D. et.al: A longitudinal of periodontal changes during pregnancy, J. Periodontol. 40:565, 1969
19. Adams.D. et.al.:Pregnancy gingivitis a survey of 100 antenatal patients. J. Dent.Res. 2:106, 1974
20. Jerkins.G.N.: The physiology and biochemestry of the mouth:pp. 231-236, Blackwell Scientific Publication. London. 1978
21. Hugos OA.:Gingival inflammation and female sex hormones. J. Periodont. 5: 331- 1970
22. Deasy, M : The effect of oestrogen, progesterone and cortisol on gingival inflammation. J. Periodont Res. 7: 111, 1972
23. Formicola, A., Weatherford, T.: The uptake of H3-estradiol by the oral tissues in rats. J. Periodont Res. 5:269, 1970
24. O'Neil, T.:Plasma females sex hormone levels and gingivitis in pregnancy, J. Periodontol, 50(6):279. 1979
25. Tremolada,N.J.: Prevalencia y severidad de gingivitis del embarazo y su correlación con las concentraciones de estradiol y progesterona. Tesis Bach. Odont. UPCH, 1984
26. Vittek,P.R.;Gordon, G., Munaggi, P.R.: Biosynthesis of 17-B Estradiol and its binding to specific receptors in human gingiva. J. Dent.Res. 62:341-343, 1983.
27. Vittek,P.R.;Gordon.G., Munaggi,P.R. : The effect of dyphenylhidantoin on the metabolism of 17-B estradiol by rat mucosa. J. Dent. Res.61: 1009-1013, 1982
28. Kornman,F.: The subgingival microbial flora during pregnancy. J.Periodont. Res.16:111-120, 1980
29. Genko RJ. y Slots J.:Black pigments bacteroides species, capnophaga species and actinobacillus in human periodontal disease; virulence factors in colonizations, survival and tissue destruction.J. Dent. Res. 63(3):412-420, 1984
30. Genko,R.J. y Slots, J :Host responses in periodontal disease. J. Dent. Res. 63(3):441-451, 1984
31. Mayrand, K.S. y Mac Bride, B.C.: Ecological relationships bacteria involved in a simple mixed anaerobic infection:Infect.Inmun. 27:44-50,k 1980
32. Kornman,K.S. y Loesche, W.J.: Effects of estradiol and progesterone on Bacteroides Intermedius and Bacteroides Gingivais. Infect. Inmun 35:256-263, 1982
33. O'Neil T.: Maternal T-lymphocyte response and gingivitis in pregnancy: J.Periodontol, 50:178, 1979
34. Lopatin,D. et.al.:Modulation of inmunoreactivity of periodontal diseases associated microorganism during pregnancy. Infect. Immun. 28(3):713, 1980

35. Portillo, D.; Hallgreen H. y Yunis E.: Depressed maternal lymphocyte response to phitohemagglutinin in human pregnancy. *The Lancet* 1: 769, 1972
36. Clemens I.; Sittes, D.: Mechanism of immunosuppression of progesterone on maternal-lymphocyte activation during pregnancy. *J. Immunol.* 122, 1978
37. Vitteki, J.S.; Rappaport, G; Gordon P; Munaggi PR y L. Southern: Concentration of circulating hormones and metabolism of androgens by human gingiva. *J. Periodontol.* 50: 254-262, 1979
38. Kasukura, SH.: A factor in maternal plasma during pregnancy that suppress the reactivity of mixed leukocyte cultures. *J. Immunol.* 107:1,296-1,297, 1971
39. Jones E; Burzen P.; Gaugas, J. :Suppressive activity of pregnancy plasma on the mixed lymphocyte reaction. *J. Obstet. Gynecol. Br. Commun.* 80:603-5, 1973
40. Ziskin, D.: The gingivitis during pregnancy. Citado por Loe, H. *Periodontal disease in pregnancy I. Acta Odont. Scand.* 21:433-6, 1963
41. Maier, A y Orban B.: *Gingivitis in pregnancy*. Citado por Loe, H. *Periodontal disease in pregnancy. I Acta Odont. Scand.* 21:435-8, 1963
42. Hilming, F.: *Gingivitis gravidum*. Citado por Loe H. *Periodontal disease in pregnancy II Acta Odont. Scand* 22:136-9, 1964
43. Loe, H. y Sillnes J.: *Periodontal disease in pregnancy I Acta Odont. Scand.* 21: 433-7, 1963
44. Arafat, A.: *Periodontal status during pregnancy. J. Dent. Res.* 45: 641-643, 1974
45. Velarde C: Estudio comparativo de la gingivitis a nivel del mar y a la altura. *Tesis Bach. Odont. UCPH* 1986
46. Heath, D.: *Man at high altitudes. 2da Edic. Churchill Livingstone. London* 1979
47. West B.: *High altitudes phisiology. Hutchinson Ross Publishing Company :San Diego, Ca.*, 1981
48. Panamerican Health Organization: *Life at high altitude. Regional Office of the World Health Organization. Washington D.C.* 1976
49. Baker P.: *The biology at high altitude, Cambridge University Press. London*, 1978
50. Gabbe, J; Villes F: *Effect of hipoxia on progesterone synthesis Am. J. Obstret. Gynecol.* III:33-57, 1971
51. Rodriguez, G: *Excreción urinaria de gonadotropina coriónica humana, pregnandiol y estrógenos fraccionados en embarazo normal de la Oroya*. *Tesis Doctoral*, 1974
52. Sobrevilla, L.A.: *Nacer en los Andes. Tesis Doctoral, Universidad Peruana Cayetano Heredia.*
53. England B. et.al: *Radioimmunoassay of estradiol 17-Beta without chromatography. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38:42-4, 1974
54. Morgan, C. et.al: *A comparison of the competitive protein binding assay and radioimmunoassay for plasma progesterone during pregnancy. J. Endocrinol.* 54: 445, 1972
55. Loe H. y Sillnes J.: *The gingival index, the plaque index and the retention index system. J. Periodontal.* 38: 610-3, 1967

## NIVELES SERICOS MATERNOS Y NEONATALES DE INSULINA Y FACTORES DE CRECIMIENTO INSULINO-SIMILES I Y II (IGF y II) EN LA ALTURA Y A NIVEL MAR

Enrique Cipriani, Jaime E. Villena., Marco Martina., Carlos Roe y Olimpia Arauco

Departamento de Medicina y Laboratorio de Endocrinología.  
Instituto de Investigaciones de la Altura.  
Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima Perú

**RESUMEN.** El presente estudio se ha diseñado para determinar los niveles de IGF-I e insulina en gestantes durante la labor del parto y en recién nacidos. Para tal efecto se han estudiado diez mujeres de ambas altitudes apareadas por edad, paridad, peso y talla. Ellas fueron estudiadas durante la labor del parto. La IGF-I e IGF-II fueron medidas por radioinmunometría (IRMA) e Insulina por radioinmunoensayo (RIA) en suero materno y en sangre de cordón de los productos.

En relación a las mujeres de nivel del mar, las concentraciones séricas de IGF-I e Insulina de las mujeres de altura fueron menores,  $78.3 \pm 45.3$  vs  $455.2 \pm 499.1$  ng/ml ( $p=0.029$ ) y  $11.3 \pm 7.3$  vs  $22.9 \pm 15.1$  uU/ml ( $p=0.045$ ), respectivamente. No se encontró diferencia en IGF-II. La relación peso placentario/peso neonatal fue mayor en la altura,  $0.18 \pm 0.03$  vs  $0.15 \pm 0.025$  ( $p=0.026$ ). No hubo diferencia por efecto de la altura en los niveles séricos neonatales de IGF-I, IGF-II ni insulina. La IGF-I correlacionó con el peso al nacer en ambas altitudes, NM:  $r=0.87$  ( $p=0.005$ ), altura:  $r=0.97$  ( $p=0.0001$ ), e insulina correlacionó con el peso al nacer en NM,  $r=0.82$  ( $p=0.024$ ), no siendo significativa esta correlación en la altura,  $r=0.60$  ( $p=0.065$ ); valor marginal, probablemente por el tamaño de la muestra.

Se concluye que el menor peso del recién nacido en la altura puede deberse a los menores niveles de IGF-I e insulina.

### INTRODUCCION

Los neonatos de las grandes alturas de los Andes Centrales (GA) son de menor peso que aquellos de nivel del mar (NM) (1,2), independiente del estado nutricional de la madre (2). Se ha establecido que los niveles séricos neonatales de IGF-I y los de la insulina correlacionan con el peso al nacer (3-10). Es así que en recién nacidos de madres diabéticas hay un crecimiento exagerado que está relacionado a la hiperinsulinemia (5,6,8,10). Contrariamente, el crecimiento fetal está afectado cuando hay deficiencia de insulina como ocurre en la agenesia de células  $\beta$  del páncreas

**SUMMARY.** The present study was designed to determine serum levels of IGF-I, IGF-II and insulin in pregnant women during labour of parturition, and in newborns from sea level and from high altitudes (3700 m). For such purpose, subjects were paired by age, parity, weight and height. They were studied during labour of parturition. IGF-I and IGF-II were measured by immunoassay (IRMA) and insulin by radioimmunoassay (RIA) in maternal serum and blood from umbilical cord.

In relation to women at sea level, serum levels of IGF-I and insulin at high altitude were lower,  $78.3 \pm 45.3$  vs  $455.2 \pm 499.1$  ng/ml ( $p=0.029$ ) and  $11.3 \pm 7.3$  vs  $22.9 \pm 15.1$  uU/ml ( $p=0.045$ ), respectively. No difference in serum IGF-II levels were observed. Placental weight/newborn weight ratio was higher at high altitude than at sea level,  $0.18 \pm 0.03$  vs  $0.15 \pm 0.025$  ( $p=0.026$ ). Umbilical cord serum levels of IGF-I, IGF-II and insulin were similar at sea level and at high altitude. IGF-I correlated with weight of newborn at both places; sea level (SL)  $r=0.87$  ( $p=0.005$ ), altitude:  $r=0.97$  ( $p=0.0001$ ), and insulin correlated with newborn weight at SL,  $r=0.82$  ( $p=0.024$ ), but not at high altitude,  $r=0.60$  ( $p=0.065$ ); probably due to the small sample size.

It is concluded that low birth weight at high altitude may be due to low levels of IGF-I and insulin.

y en leprechaunismo, un desorden que se caracteriza por resistencia severa a insulina (10).

Los habitantes de las GA tienen niveles más bajos de glucosa en sangre (11,12), y tienen un aclaramiento más rápido de ésta, durante la prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa (12). Estas consideraciones nos han motivado a investigar los niveles séricos de IGF-I, IGF-II e insulina en gestantes a término y en sus productos, residentes de altura y compararlos con un grupo de NM, para contribuir a definir el rol de estos factores de crecimiento en la determinación del peso neonatal.

## MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado veinte gestantes voluntarias, sanas, con adecuado control prenatal mediante un protocolo aprobado por la Oficina de Investigación Científica de nuestra Universidad. Diez mujeres vivían en Lima (150 msnm) y diez en La Oroya, a 3,700 m. de altitud. Ambos grupos fueron apareados por edad, paridad, peso, talla y ganancia de peso durante la gestación. Al ser admitidas para la labor de parto, se obtuvo una muestra de sangre venosa de las madres y las muestras de los recién nacidos fueron obtenidas de sangre de cordón umbilical al momento del parto.

Todas las muestras fueron centrifugadas y mantenidas en congelación a -20°C hasta ser procesadas. Los neonatos fueron medidos y pesados según métodos convencionales. Las placas fueron pesadas después de exsanguinarlas y quitarles el amnios.

La IGF-I e IGF-II fueron medidas por método radioinmunométricos usando Kits comerciales (Diagnostic Systems Laboratories Inc. Webster, Texas), después de extracción con solvente proporcionado por la misma firma. El coeficiente de variación intra e interensayo fue de 6.3% y 7% respectivamente, para IGF-I y de 6% y 8% para IGF-II. La insulina fue medida por radioinmunoensayo mediante un kit comercial (Diagnostic Systems Laboratories Inc. Webster, Texas). El coeficiente de variación intra e interensayo fue de 8.2% y 11.2% respectivamente.

Todos los valores son expresados como promedio  $\pm$  desviación estándar. Las comparaciones fueron analizadas por la prueba t de Student y por coeficiente de correlación lineal. Se consideró significativa la diferencia cuando p es menor de 0.05

## RESULTADOS

### 1. Datos Maternos.

En las gestantes de la altura la duración del embarazo fue menor en una semana. Los niveles séricos de insulina fueron 50% más

bajos y los de IGF-I, 18% menores, que los de nivel del mar (Tabla 1).

Los niveles de IGF-II no fueron diferentes entre ambos grupos de madres. No se encontró correlación entre IGF-I e insulina en ninguna de las dos altitudes (datos no mostrados). El peso placentario en la altura fue mayor que a nivel del mar, pero sin alcanzar significación estadística.

### 2. Datos Neonatales.

La talla y el peso de los neonatos de altura fueron similares a los de nivel del mar (P:NS). El cociente ponderal placa/neonato fue 20% mayor en la altura que a NM, debido a un discreto mayor peso placentario y menor peso neonatal en la altura ( $p<0.05$ ).

Los niveles séricos de IGF-I, IGF-II e insulina, en los neonatos de la altura no fueron estadísticamente diferentes de los de nivel del mar. Se encontró una correlación positiva entre los niveles séricos neonatales de IGF-I y el peso al nacer, a NM,  $r=0.87$  ( $p=0.005$ ) y en la altura,  $r=0.97$  ( $p=0.0001$ ) (Figura 1).

Los niveles séricos de insulina correlacionaron positivamente con el peso al nacer en ambas altitudes, aunque sólo fue significativo a NM,  $r=0.82$  ( $p=0.024$ ), a GA,  $r=0.6$  ( $p=0.065$ ) (Figura 2). No hubo correlación entre IGF-II y el peso neonatal en ninguno de los dos grupos (datos no mostrados).

Hubo correlación positiva entre los niveles de insulina e IGF-I en ambas altitudes, siendo significativa sólo a NM,  $r=0.97$  ( $p=0.0003$ ), GA,  $r=0.517$  ( $p=0.125$ ). No hubo correlación entre los niveles séricos de insulina e IGF-II en ninguno de los dos grupos estudiados (datos no mostrados).

## DISCUSION

Nuestros resultados muestran en la altura una disminución de los niveles de IGF-I durante el embarazo. El IGF-I materno es influenciado principalmente por la hormona del crecimiento placentaria durante el embarazo

(GH-V) (13,14), y, probablemente por el lactógeno placentario (hPL) (14-16). Estos menores niveles séricos maternos de IGF-I en la altura carecen en este momento de explicación.

Un factor que modula la concentración de IGF-I, es la ingesta calórica y proteica (17). A este respecto las encuestas de alimentación realizadas a gestantes, muestran un mayor consumo energético y proteico en la sierra urbana a la cual pertenece La Oroya, que en los barrios marginales de Lima (18).

Por lo tanto, es poco probable que la menor concentración materna de IGF-I a nivel de altura sea debida a factores nutricionales.

Nuestros datos muestran un mayor cociente entre peso placentario y neonatal en la altura, como ha sido descrito anteriormente por Kruger y col (1). No encontramos en cambio diferencia significativa entre los pesos neonatales de ambas altitudes, como si ha sido hallado por Kruger y col (1), Yip y col(2) y Falen y col (18), debido probablemente la pequeño tamaño muestral.

TABLA 1. Características antropométricas y niveles séricos hormonales de mujeres en labor de parto, a nivel del mar y altura.

	LIMA (150m)	LA OROYA (3700 m) n=10
Edad, año	23.30 ± 3.60	22.40 ± 3.70
Semanas de Gestación	39.40 ± 0.90	38.50 ± 1.20
Peso Inicial, Kg	51.80 ± 5.20	54.30 ± 5.10
Talla, m	1.55 ± 0.05	1.52 ± 0.05
Peso Ganado, Kg	8.60 ± 3.00	11.50 ± 5.50
Insulina, uU/ml	22.90 ± 15.1#	11.30 ± 7.3*
IGF-I, ng/ml	455.20 ± 499	78.30 ± 45.30**
IGF-II, ng/ml	281.10 ± 111#	202.90 ± 106.90

Los datos son promedios ± DS. # n=9 sujetos ; \* p<0.05; \*\* p<0.03

TABLA 2. Características antropométricas y niveles séricos hormonales de neonatos de nivel del mar y de la altura

Característica del neonato y de la placenta	LIMA (150m) n=10	LA OROYA (3700m) n=10
Peso, gr	3234.80 ± 453	2962.00 ± 395.1
Talla, cm	50.00 ± 2.1	48.60 ± 1.2
Apgar (1 minuto)	8.40 ± 1.1	8.30 ± 0.5
Peso placentario, gr	494.00 ± 109	538.00 ± 85.4
Peso Placenta/Peso Neonato	0.15 ± 0.02	0.18 ± 0.03*
Insulina, uU/ml	14.70 ± 9.3+	13.70 ± 5.8
IGF-I, ng/ml	138.30 ± 160.7	78.90 ± 53.9
IGF-II, ng/ml	2.98 ± 191.4	211.60 ± 57.3

Los datos son promedios ± DS. + n=7 sujetos; \* p<0.03;

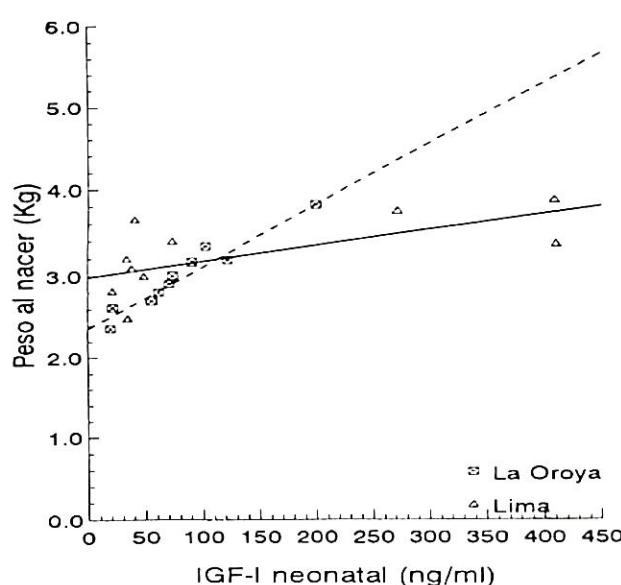


Figura 1.- Correlación entre la IGF-I neonatal y el peso del recién nacido.

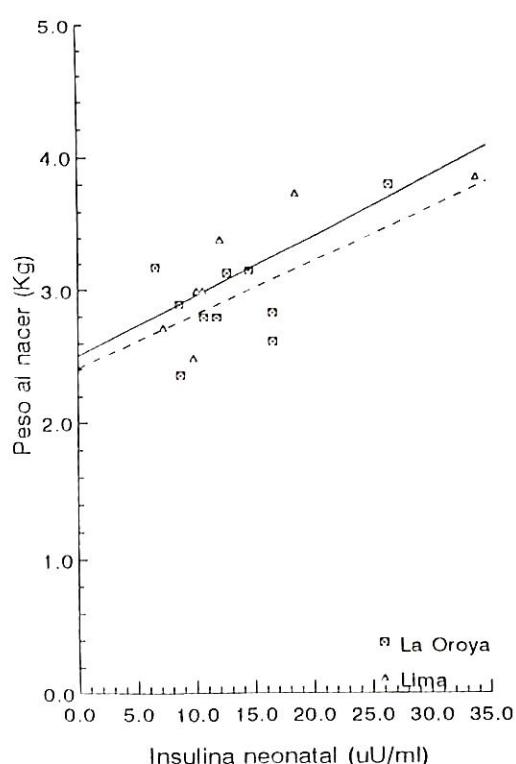


Figura 2.- Correlación entre la insulina neonatal y el peso del recién nacido.

Los niveles séricos de insulina fueron 50% más bajos en las madres de la altura, para lo cual aún no hay una explicación clara. La insulina regula también la producción de IGF-I por parte del hígado (19) y sería otro factor que pudiera explicar los niveles maternos

menores de IGF-I en la altura. Sin embargo, es de destacar que los niveles de insulina varían mucho durante el día, en relación a la ingesta, lo cual hace necesario la medición de la concentración durante las 24 horas del día o la producción diaria para poder arribar a una conclusión firme. La misma explicación puede darse al hecho que no encontramos correlación entre los niveles séricos maternos de insulina y de IGF-II en ambas altitudes.

Como se ha establecido en neonatos sanos y en pequeños para edad gestacional a nivel del mar (3-7), nosotros encontramos una correlación significativa entre el peso al nacer y los niveles séricos de IGF-I neonatal, tanto en la altura como a nivel del mar, estableciéndose así la importancia que tiene IGF-I en el crecimiento fetal.

Los niveles séricos neonatales de insulina correlacionaron con el peso al nacer en ambas altitudes. Este hallazgo en neonatos sanos está de acuerdo con sus efectos como promotora del crecimiento fetal que han sido descritos para esta hormona (5-10).

Concluimos que la altura, probablemente, es un factor que interviene en la regulación de IGF-I, disminuyendo su concentración sérica en la gestante, mientras que siendo la oxigenación fetal similar en ambas altitudes (20), no se afectaría la regulación de estos factores de crecimiento durante la vida fetal en la altura.

Creemos sin embargo, que se debe estudiar un mayor número de gestantes para definir mejor por qué los neonatos de altura tienen menor peso y qué papel juegan en este fenómeno los factores de crecimiento.

## AGRADECIMIENTO

Al Dr. Alberto Arregui por su ayuda en el análisis estadístico y la lectura crítica del manuscrito.

## REFERENCIAS

1. Kruger H, Arias-Stella J. The placenta and the newborn infant at high altitudes. Am J Obstet Gynecol 1970; 106:586-91

2. Yip R, Binkin NJ, Trowbridge FL. Altitude and childhood growth. *J Pediatr* 1988; 113:486-9
3. Gluckman PD, Johnson-Barrett JJU, Butle JH, Edgar BW, Gunn TR. Studies of insulin-like growth factor I and II by specific radiologand assays in umbilical cord blood. *Clin Endocrinol* 1983; 79:405-13.
4. Bennet A, Wilson DM, Liu F, Nagashima R, Rosenfeld RG, Hintz RL. Levels of insulin-like growth factors I and II in human cord blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 97:609-12
5. Milner RD, Hill DJ. Fetal growth control: the role of insulin and related peptides. *Clin Endocrinol* 1984; 77:415-33.
6. Chard T. Hormonal control growth in the human fetus. *J Endocrin* 1989; 123: 3-9.
7. Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991; 29:219-25.
8. Menon RK, Cohen RM, Sperling MA, Cutfield WF, Mimouni F, Khoury JC. Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin dependent Diabetes Mellitus- Its role in fetal macrosomia. *N Engl J Med* 1990; 323: 309-15.
9. Schwartz R. Hyperinsulinemia and macrosomia. *N Engl J Med* 1990; 323:340-42.
10. Straus DS. Growth stimulatory actions of insulin in vitro and in vivo. *Endocrine Rev* 1984; 5:356-69
11. Picón-Reátegui E, Burskirk ER, Baker PT. Blood glucose in high altitude natives and during acclimatization to altitude. *J. Appl Physiol* 1970; 29:560-63
12. Picón-Reátegui E. Intravenous glucose tolerance test at sea level and at high altitudes. *J Clin Endocrinol Metab* 1963; 223:1256-61.
13. Frankenne F, Scippo M-L, Van Beeumen J, Igout A, Hemmem G. Identification of placental human growth hormone as the growth hormone-V gene expression product. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 15-18.
14. Daughaday WH, Trivedi B, Winn H, Yan H. Hyper-somatotropism in pregnant women, as measured by a human liver Radioreceptor Assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 215-21.
15. Handwerger S. Clinical Counterpoint: The Physiology of Placental Lactogen in human pregnancy. *Endocrine Rev* 1991; 12:329-36.
16. Walker WH, Fitzpatrick SL, Barrera-Saldaña HA, Reséndez-Pérez D, Saunders GF. The Human Placental Lactogen Genes: Structure, Function, Evolution and Transcriptional Regulation. *Endocrine Rev* 1991; 12:316-28.
17. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the Insulin-like Growth Factors. *Endocrine Rev* 1994; 15:80-101.
18. Falen J. Crecimiento y Desarrollo en el Ande. *Diagnóstico* 1992; 29:85-91.
19. Bondy CA. Clinical Uses of Insulin-like Growth Factor I. *Ann Intern Med* 1994; 120:593-601.
20. Monge C, León-Velarde F. Physiological Adaptations to High Altitude: Oxygen transport in mammals and birds. *Physiol Rev* 1991; 71: 1135-72.

## PARTO EN POSICION SENTADA EN LA OROYA (3780 m)

Marco A. Martina; Victor Fernández; Luis Escate; Antonio Sánchez y Hugo Villa

Hospital La Oroya-IPSS, Perú

**RESUMEN.** El presente es un estudio analítico realizado entre julio-agosto de 1993 que incluyó a 35 mujeres, quienes tuvieron parto en posición de litotomía y 35 mujeres cuyos partos se realizaron en posición sentada, para lo cual se confeccionó una silla de partos para tal fin. El grupo control (parto en decúbito supino-litotomía) consistió de gestantes a término, todas las paridades, pelvis ginecoide, partos eutópicos, puntaje de apgar. En el grupo de estudio (parto sentada) aparte de los parámetros ya señalados se cuantificaba la duración del expulsivo, grado de dolor de las contracciones, calidad de la dinámica uterina, opinión de la paciente, del obstetra, filmación de 5 partos. Se encontró que la duración del expulsivo en el grupo control fue de 21.43 minutos y en el grupo sentado de 12.06 minutos, desgarros perineales 14.28% en el grupo control y 5.71% en el grupo de estudio; las contracciones uterinas fueron más intensas, eficaces y menos dolorosas en la posición sentada. Los valores antropométricos de ambos grupos fueron semejantes (talla, peso, perímetro craneano). Se concluye que el parto en posición sentada es óptimo para el recién nacido.

## INTRODUCCION

Desde los albores de la historia, las mujeres de todas las culturas han utilizado los cambios de posición durante el trabajo de parto y el parto como un medio de acelerar, facilitar y hacer menos molesto el mismo (1-9).

Siempre que se discute con fundamento científico el mecanismo del parto se plantea una y otra vez la muy debatida cuestión de cuál es la mejor posición de la mujer durante el mismo. No sorprende que hasta la fecha no haya podido darse una respuesta definitiva a la cuestión de si la posición vertical u horizontal del cuerpo es la más "natural", y con ello debe considerarse como la más favorable para el curso del parto (10-15).

En muchas culturas la mujer utiliza la posición vertical para el parto. Hasta la fecha, no se conoce si la parturienta adopta esta posición de modo puramente instintivo (intuitivo) o si era la experiencia que había indicado esta posición en cuillillas, sentada, de rodillas o de pie como la óptima para el resultado del parto, habiéndose transmitido

**SUMMARY.** This is an study carried out between July-August of 1993 in 35 women whose parturition were done in lithotomy position and 35 women whose parturition were held in seated position, for which a seat of childbirths was made. The control group (childbirth in decubitus-supine-lithotomy) comprised pregnant at term, all parities, gynecoid pelvis, eutocic parturition, score of Apgar. Length of expulsive, grade of pain of the contractions, quality of dynamic uterine, opinion of patients, of the Obstetrics were also assessed. Duration of expulsive period was 21.4 minutes in the control group and 12.06 minutes in the study group. Perineal lacerations was 14.28% in the control group and 5.71% in the group of study. The most intense, effective and less painful uterine contractions were observed in the group attended upon sitting position. The anthropometric values of both groups were similar (size, weight, cephalic circumference). It is concluded that deliveries in sitting position were better for the mother and newborn than those in lithotomy position.

dicha experiencia de generación en generación (15).

De acuerdo a la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES, 1991), el 52% de los partos a nivel nacional es extra-institucional, de este gran porcentaje muchas lo realizan en posición sentada o en cuillillas, especialmente en el medio rural (sierra, selva). El presente trabajo, se lleva a cabo para determinar las ventajas o desventajas de la posición sentada en el expulsivo.

## MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo se llevó a cabo del 1 de julio al 31 de agosto de 1993. Durante el mes de julio, 35 pacientes tuvieron sus partos en posición de litotomía (decúbito-supino, convencional), y en el mes de agosto, 35 pacientes lo hicieron en posición sentada, para lo cual se confeccionó una silla obstétrica, al mismo tiempo se usó una mesa de examen ginecológico la cual se convertía en una silla obstétrica (ángulo de 90 a 100°), con el espaldar reclinable, la cual era usada luego del parto, recobrando los 180° iniciales. El grupo control y de estudio

debían cumplir con los siguientes parámetros: gestaciones a término, pelvis ginecoide, trabajo de parto con libertad de movimientos, partograma con curva de alerta, partos eutópicos.

Las madres fueron nativas de alturas por encima de 3000 m, y las edades promedios fueron de 27.02 (rango:17-38) años en las controles y 28.4 (rango: 18-43) años en las del grupo de estudio (P:NS).

Durante el control prenatal las pacientes fueron motivadas a participar de esta modalidad de parto. Se confeccionó una ficha para cada paciente, la cual consignaba la información necesaria para evaluar los resultados obtenidos, especialmente: duración del expulsivo, calidad de la dinámica uterina, grado de dolor en las contracciones, estimación de la pérdida sanguínea, presencia de desgarros y efectos en el neonato.

Los criterios de exclusión fueron: gestación múltiple, presentación podálica, pelvis límite o estrecha, RPM>8 horas, prematuridad, óbito fetal, cesareada anterior, macrosomía fetal, pelvis asimétrica.

Los parámetros de evaluación del recién nacido fueron apgar, talla, peso, sexo, perímetrocefálico, moldeamiento de la cabeza fetal, hematocrito, examen neurológico.

El tiempo de gestación fue determinado por el método de Farr, por el de Ballard y por el tiempo de la última regla coincidiendo los resultados en todos los casos estudiados.

Los datos fueron evaluados a través de análisis no paramétrico (chi cuadrado), y la prueba t de Student. Se considera significativa una diferencia cuando  $p<0.05$ .

## RESULTADOS

### Maternos

La paridad fue similar en los grupos control y de estudio, predominando la multiparidad (57.1 y 68.6% respectivamente). El 31.4%

y 22.8% de los casos fueron primigestas. La gran multiparidad se observó en el 11.4% de las controles y en el 8.6% en el grupo de estudio. El control prenatal fue adecuado en ambos grupos, siendo de 74.28% en las controles y 80% en las del grupo de estudio.

La duración del expulsivo fue en promedio de 21.43 minutos en la posición litotómica, y de 12.06 en la posición sentada ( $P<0.05$ ) (Figura 1).

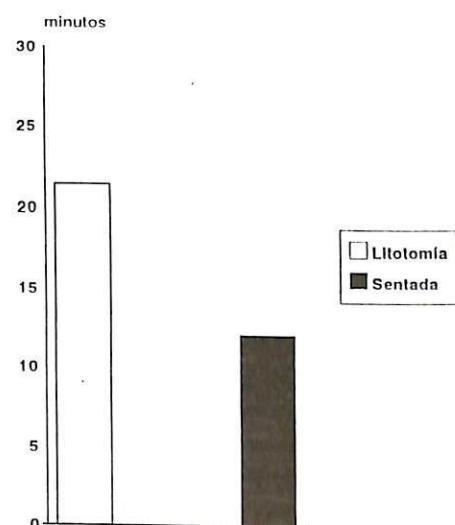


Figura 1.- Duración del expulsivo en el parto en posición sentada (estudio) y en posición litotómica (control)

El porcentaje de episiotomía fue significativamente menor (22%) en el parto en posición sentada que en el de posición litotómica (37%) ( $P<0.05$ ).

En opinión de las pacientes el 100% consideró que el parto en posición sentada era excelente; en tanto que los obstetras opinaron favorablemente sobre el método. El 100% de parturientas en posición sentada manifestaron que el dolor durante el parto fue escaso, especialmente las multíparas que podían comparar esta experiencia con el parto previo.

### Neonatales

Los grupos fueron comparables en peso, talla y perímetrocefálico.

Las funciones vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura

rectal) tomadas inmediatamente posterior al parto se encontraron dentro de límites normales, con sólo un caso de taquipnea transitoria del recién nacido.

En el grupo nacido por parto en posición sentada, la valoración del Apgar evidenció un caso de asfixia moderada al minuto superada a los 5 minutos.

La policitemia neonatal fue significativamente mayor (30%) en el parto en posición sentada que en el control (3%); esta situación se revirtió en los últimos 15 casos estudiados donde al recién nacido se mantuvo por encima de la madre y esperar 1 a 2 minutos para pinzar el cordón umbilical; de esta manera la policitemia neonatal se redujo al 6%.

Se realizó la evolución y seguimiento durante las primeras 96 horas de vida determinando la morbi-mortalidad, encontrando: TTRN 1 caso (2.86%) superado a las 76 hrs, ictericia neonatal 9 casos (25.72%), 3 fisiológicas y 6 patológicas, 1 debido a incompatibilidad A-O, 2 a policitemia neonatal, 3 de causa no determinada, policitemia neonatal en 7 casos. Los 6 casos patológicos recibieron fototerapia. La mortalidad fue del 0%.

## DISCUSION

De acuerdo a los resultados obtenidos encontramos diferencia en la duración del expulsivo en el grupo de parto en posición sentada con respecto al grupo control (parto en litotomía convencional). Las contracciones uterinas fueron más eficaces, de mayor duración y menos dolorosas de acuerdo a lo observado por los obstetras y comentado por las pacientes. Esto ratifica observaciones de otros autores (16-20)

La pérdida sanguínea no fue mayor que en el grupo control (observación subjetiva). La incidencia de desgarros no fue mayor que en el grupo control. Los resultados neonatales, muestran que no hay diferencia en los puntajes de apgar, parámetros antropométricos (talla, peso, perímetro cefálico), moldeamiento de la cabeza fetal, y presencia de caput entre ambos métodos (datos no mostrados).

La posición sentada determina un porcentaje elevado de policitemia neonatal, comparado con el grupo control, siendo de 30% en los primeros 20 casos y disminuyendo a 6% en los últimos 15 casos. Para el grupo control fue de 3%. Estos porcentajes fueron revertidos al cambiar de técnica de atención al recién nacido, ya que al colocar encima de la madre y esperar 1 a 2 minutos para pinzar el cordón, se logró una significativa reducción. Esta policitemia, es debida probablemente a que en dicha posición, puede satisfacerse mejor la necesidad de un aporte sanguíneo óptimo al niño durante el parto que con la posición horizontal, ya que la placenta está situada por encima del niño.

El hecho de que en ambos grupos la duración del expulsivo haya sido relativamente corta es debido al gran porcentaje de multíparas en la ciudad de La Oroya.

Recomendamos el parto en posición sentada, sugiriendo realizar mayores investigaciones sobre el tema, como: cuantificar el volumen de pérdida sanguínea, tomar el tiempo entre el nacimiento del producto y el primer llanto, gases en sangre materna y fetal, en la labor como en el post-parto, radiopelvometría en el puerperio inmediato (decúbito-supino y sentada), parto en cuclillas, etc, particularmente en la situación de baja presión barométrica en que vive un porcentaje importante de nuestra población.

## REFERENCIAS

1. Engelmann GJ. Labor among primitive peoples. Reprint of 1882, edition New York:AMS Press 1977
2. Atwood RJ. Parturitional posture and related birth behavior Acta Obstet Gynecol Scand 1976; (suppl 57):5
3. Dunn PM. Obstetric delivery today for better or worse Lancet 1976; 2:790
4. Carlson JM, Diehl JA, Sachtelben-Murray M, y col. Maternal positioning during parturition in normal labor. Obstet. Gynecol 1986; 68:443
5. Lupe PJ, Gross TL: Maternal upright posture and mobility in labor a review. Obstet. Gynecol 1986; 67:727.

6. Gold E: Pelvic drive in Obstetrics: an x-ray study of 100 cases. *Am J. Obstet. Gynecol* 1950; 59:890.
7. Read JA, Miller FC, Paul RH, Randomized trial of ambulation, versus oxytocin for labor enhancement: a preliminary report. *Am J. Obstet Gynecol* 1981; 139:669.
8. Caldeyro-Barcia R. The influence of maternal position on time of spontaneous rupture of the membranes, progress of labor and fetal head compression. *Birth Fam J.* 1979; 6:7.
9. International Medical News Service. Standing, sitting, during delivery not dangerous. Report of a presentation by H. Nagai at the fifth world Congress of Gynecology and Obstetrics in Berlin. *Obstet Gynecol New* 1985; 20:10.
10. Simkin P: Stress, pain and catecholamines in labor. Part I: a review. *Birth* 1986; 13:8.
11. Borell V., Fernstrom L: The mechanism of labor. *Radio Clin North Am* 1966; 5:73.
12. Russell JGB: Moulding of the pelvic outlet *J. Obstet Gynecol Br. Communew* 1969; 76:816
13. Andrews CM: Changing Fetal position through maternal posturing, in: Raff BS, ed *Perinatal parental behavior; nursing research and implications for newborn health*. White plains. NY: March of Dimes Foundations, 1981:85
14. Cobre. SPCC. Segunda Epoca. Año III Nº 24 abril 1988 pág. 14-15. Así era hace sólo 200 años una visita al ginecólogo.
15. Kirchhoff H: La posición de la mujer durante el parto "De la prehistoria hasta la fecha". Gottingen, Al. occidental. Organorama Mayo 1976
16. Loel F, Simkin, PT: Posición materna para la preventión o corrección de distocias durante el trabajo de parto. *Clin. Obstétricas y Ginecológicas*. Vol I, 1987, pág 77.
17. Barroso M; Ruiz I: La posición adoptada por la primipara durante el trabajo de parto, sus efectos en la evolución del parto y condiciones del recién nacido. Bogotá, Colombia, Universidad Nacional, Facultad de Enfermería, 1986,144p
18. Olson-R, Olson C, Cox NS: Maternal birthing positions and perineal injury *J-Fam-Pract.* 1990 May; 30(5):553-7.
19. Gardosi J, Sylvester S, Lynch C: Alternative positions in the second stage of labour: a randomized controlled trial. *Br. J. Obstet-Gynecol.* 1989 Nov; 96(11):1290-6
20. Stewart P, Spiby H.A: randomized study of the sitting position for delivery using a newly designed obstetric chair. *Br. J. Obstet. Gynecol* 1989 96:327-33

## EDICION DE LIBROS

**1.- Medicina de la altura. Actas del quinto congreso nacional de medicina de la altura. Organizado por el cuerpo médico del Hospital de Chulec, La Oroya- Perú. 1992, 313 pp.**

En este libro editado a fines de 1992 se presentan las ponencias del Quinto Congreso Nacional de Medicina de la Altura efectuado en 1990 en la ciudad de la Oroya, en el cual asistieron destacados investigadores médicos del Perú, Bolivia, Chile y Francia.

Los temas están referidos a la prematuridad; eritrocitosis; enfermedad coronaria; patología neurológica; enfermedades ocupacionales del trabajador minero-metalúrgico.

En prematuridad y altura se exponen 7 trabajos relacionados a la incidencia, morbimortalidad, aspectos metabólicos, y manejo de esta condición. Se reporta que la incidencia de prematuridad es mayor en la altura que la incidencia reportada a nivel del mar.

En eritrocitosis y altura se exponen 12 temas relacionados a cambios del hematocrito con la edad y la altitud en nativos de la altura, y los cambios del hematocrito y hemoglobina por la exposición aguda a la altura. Investigadores bolivianos reportan el síndrome de triple hipoxia caracterizado por la hipoxia crónica de altura, hipoxia por mal de montaña crónico e hipoxia aguda por causa inflamatoria.

En enfermedad coronaria y altura se presentan 9 trabajos referidos a la epidemiología y clínica del infarto de miocardio, y a las técnicas de rehabilitación. Se establece la rara presentación de la cardiopatía isquémica aguda, así como el menor riesgo de los diabéticos en la altura de contraer enfermedad vascular coronaria; se presenta información de que los programas de prevención y rehabilitación coronaria en pacientes seleccionados que utilizan caminatas progresivamente ascendentes en las grandes alturas mejoran en sus parámetros cardiovasculares.

En patología neurológica se ofrece un temario de 11 exposiciones, de los cuales tan sólo dos aparecen publicados en el texto y que tienen relación al efecto de la altura. En una de ellas se trata sobre la prevalencia de la Enfermedad de Parkinson, corea de Huntington y epilepsia en la altura presentado por J.M. Cuba y colaboradores, del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú; aunque no se han comparado con estadísticas propias a nivel del mar, los hallazgos revelan, en relación a la información mundial, una tasa 8 veces mayor de Corea de Huntington en la altura de Cusco (3400 m), y 2.4 veces mayor de Parkinson, y una menor de epilepsia. El segundo tópico trata sobre los aspectos neurológicos de la inadaptación aguda a la altura, presentado por Moisés Vásquez del Hospital General de Chulec. La Oroya, Perú. El estudio es aún incompleto, y tan sólo se ofrece una descripción clínica del cuadro de "soroche".

En lo referente a salud ocupacional se menciona lo relacionado a silicosis, saturnismo, sordera ocupacional y síndrome del tunel de Carpo. No se hace referencia al efecto de la altura en presencia de estos contaminantes ambientales.

**2.- Reproducción humana en la altura. Primera edición. G.F. Gonzales. Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1993, 184 pp.**

Este libro presenta una serie de trabajos desarrollados principalmente en el Instituto de Investigaciones de la Altura por varios investigadores a lo largo de sus 32 años de vida. La obra aborda los temas más importantes de la reproducción en la altura como son: la fisiología, la fecundidad, la gestación y el parto, así como la patología reproductiva.

El primer capítulo incluye información no solo del nativo y residente de las zonas de altura (exposición permanente) sino también de aquellos que viviendo a nivel del mar deben viajar a la altura por múltiples razones por períodos cortos (exposición aguda) o por períodos largos (exposición crónica). Igualmente aborda el tópico de aquellos individuos que diariamente viajan a la altura como ocurre con los ferroviarios del Ferrocarril Central que de Chosica (700 m) viajan a la altura pasando por Ticlio (4800 m), llegan a La Oroya (3800 m) y deben retornar al día siguiente (exposición intermitente).

La población peruana nativa en la altura es tal vez una de las más numerosas en el mundo, y constituye un importante modelo de estudio de cómo los seres humanos pueden adaptarse a un medio ambiente de aire enrarecido, mayor aridez y radiación cósmica. Aunque la menor presión barométrica es un factor predominante en la altura también lo es el frío, y el nivel socioeconómico bajo en que viven muchas de estas comunidades y que genera un conflicto en la interpretación de las diferencias biológicas entre pobladores de nivel del mar y de la altura, originándose preguntas como: Cuánto es efecto de hipoxia?, Cuánto es efecto del nivel socioeconómico?, Cuánto es efecto nutricional?, Cuánto es racial?. En tal sentido la mayoría de los estudios presentados en este libro se han realizado en poblaciones urbanas buscando en una mayor medida estudiar a los nativos de altura con condiciones de vida similares a los de nivel del mar.

Importantes contribuciones de esta obra son que en la altura se encuentran una menor edad de adrenarquia en la altura, una menor edad de menopausia, que la fertilidad se encuentra incrementada, que el menor peso al nacer es debido a una menor edad gestacional, y que la tasa de hipertensión inducida por el embarazo es menor que a nivel del mar.

**3.- Hipoxia: Investigaciones básicas y clínica. Homenaje a Carlos Monge Cassinelli. (F. León-Velarde y A. Arregui. Eds.) Instituto Francés de Estudios Andinos, y Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. 1993, 374 pp.**

Este libro se genera como homenaje a Carlos Monge Cassinelli por sus 70 años de edad, y reune los trabajos de los investigadores que estudian la adaptación a la altura con el fin de conocer los mecanismos que permiten a los animales y al hombre vivir y desarrollarse en condiciones de hipoxia aguda o crónica. Esta obra se ha escrito en cinco capítulos, que son: la fisiología circulatoria; el transporte de oxígeno en hipoxia; el metabolismo, ejercicio y aclimatación aguda en la altura; el mal de montaña crónico; y los aspectos hemodinámicos, endocrinológicos y bioquímicos de la vida en la altura.

En este volumen colaboran 41 investigadores de diferentes partes del mundo entre colegas, discípulos y amigos. En general se tratan temas relativos al transporte de oxígeno en sus distintos aspectos, la adaptación pulmonar durante el desarrollo, la interacción entre el frío y la hipoxia y la vascularización pulmonar como adaptación a la hipoxia. Además la etiopatogenia del mal de montaña crónico, la aclimatación a la hipoxia aguda, la hemodinámica uterina en las llamas, las alteraciones endocrinas del embarazo en la altura, y aspectos bioquímicos de la adaptación en aves y mamíferos a la altura. Adicionalmente, algunos de los trabajos comparan las poblaciones de los Andes con las de los Himalayas de acuerdo a los diferentes enfoques y disciplinas de cada investigador.

La contribución de los distintos autores constituyen el estado actual de los conocimientos hacia el entendimiento de la compleja fisiología de la adaptación a la altura.

Finalmente una de sus discípulas hace una semblanza de la figura de Carlos Monge Cassinelli, que relivan sus extraordinarios dotes de investigador. Carlos Monge lleva publicados 111 trabajos entre artículos originales y capítulos de libros, así como 28 resúmenes en congresos de la especialidad tanto nacionales como internacionales. Es interesante destacar que la primera publicación de Carlos Monge la realizó como coautor en J. Aviation Med en 1947, antes de que se graduara como médico, lo que indica su inclinación por la investigación desde estudiante.

**ASOCIACION LATINOAMERICA DE INVESTIGACIONES  
EN REPRODUCCION HUMANA**

En la XIII Reunión de ALIRH llevada a cabo en Buenos Aires, Argentina del 23 al 26 de mayo de 1993, se eligió a la nueva Junta Directiva, que dirigirá los destinos de la Asociación por cuatro años. Esta quedó conformada de la siguiente manera:

Presidente: Dr Roger Guerra-García (Perú)  
 Vice-Presidente: Dr Gustavo F. Gonzales (Perú)  
 Tesorero: Dr Carlos Carrillo-Montani (Perú)  
 Secretario: Dr Marco García-Hjarles (Perú).

**XIV REUNION DE LA ASOCIACION LATINOAMERICANA DE INVESTIGACIONES  
EN REPRODUCCION HUMANA**  
 Santo Domingo, 8-11 Junio, 1995

La XIV reunión de ALIRH se llevará a cabo en el Hotel Quinto Centenario de la República Dominicana, donde se disertarán dos conferencias, tres simposia, y la presentación de trabajos libres por los investigadores latinoamericanos en el área de la reproducción.

Para mayores informes dirigirse al Dr Frank Alvarez, Presidente del Comité Organizador local, en PROFAMILIA. Dirección: Socorro Sánchez 64, Apartado 1053, Santo Domingo D.N., República Dominicana. Telefax (809) 6866665

**CENTRO DE INVESTIGACION DE BIOLOGIA ANDINA  
UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

El Centro de Investigaciones, Instituto de Biología Andina, de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos es parte integrante de la Asociación de Institutos de Biopatología Andina y recientemente ha llevado a cabo un proceso eleccionario para elegir a su Director.

En el acto electoral llevado a cabo el 13 de mayo de 1994 en la ciudad de Lima, Perú resultó electa como Directora de dicho centro de investigaciones la Dra María Elizabeth Gonzalez.

El comité directivo está conformado por:

Dr Emilio Marticorena  
 Dra Elydia Mujica  
 Dra Luz Oyola  
 Dra Azucena Naupay  
 Dr Walter Losno

**II CURSO INTERNACIONAL EN PLANIFICACION FAMILIAR**

Del 29 de junio al 2 de julio de 1994 se llevará a cabo en el Auditorio del Hospital III del Instituto Peruano de Seguridad Social, Huancayo, el II Curso Internacional en Planificación Familiar donde participarán como invitados extranjeros la Dra Soledad Díaz, de ICMER, Chile, y el Dr Luis Bahamondes, de CEMICAMP, Campinas, Brasil. El curso es organizado por el Instituto de Investigaciones de la Altura, y el Hospital III del IPSS, Huancayo, Perú.

Entre otros se abordarán temas sobre los factores biomédicos que afectan la fertilidad en la altura, y la lactancia materna como método contraceptivo en la altura.

## Indice de Materias

<b>Altura</b>	
ancianos	113
arterias	113
endocrinología	83
exposición aguda	125
gingivitis	137
insulina	145
Factores de crecimiento	145
<b>Lactancia</b>	
Menopausia	
<b>Cardiovascular</b>	
arterias pulmonares	113
<b>Endocrinología</b>	
ancianos	29
exposición crónica	113
exposición aguda	125
IGF I y II	145
insulina	145
lactancia	
<b>Fisiología</b>	
Franceses	3
<b>Ginecología y Obstetricia</b>	
contracepción	45
menopausia	55
parto pretérmino	19
Parto sentado	151
<b>Metabolismo</b>	
ancianos	29
<b>Odontología</b>	
Gingivitis	137
<b>Patología</b>	
bocio	77
<b>Sociocultural</b>	
reproducción	71
Chile	71

## Indice de Autores

<b>A</b>	
Arauco O	145
<b>C</b>	
Caba F	71
Carrillo C	19
Cipriani E	145
<b>E</b>	
Escate L	151
<b>F</b>	
Fernández V	151
Fierro-Benítez	77
<b>G</b>	
Gonzales GF	45, 55, 83
<b>M</b>	
Martina M	145, 151
Mujica E	125
<b>R</b>	
Ríos-Dalenz J	113
Roe C	145
<b>S</b>	
Sánchez A	151
Santiago L	137
<b>V</b>	
Villa H	151
Villena J	145
Villena A	3, 29
<b>W</b>	
Wong A	19

El Comité Editorial de la Revista ACTA ANDINA agradece a los siguientes especialistas que han participado como evaluadores de los artículos en el volumen 3, números 1 y 2.

José Espinoza  
Gustavo F. Gonzales  
Inés González  
Fabiola León-Velarde  
Eduardo Maradiegue  
Carlos Monge  
Eduardo Pretell  
Juan Trelles  
Francisco Sime  
Luis Sobrevilla  
Arturo Villena

## INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

Enviar los manuscritos al Editor Arturo Villena y Gustavo González 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, tipado 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 tipadas 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 tipada a doble espacio y será representada en forma alfabetica. 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 AUTHORS

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 be accompanied by written permission.