



ISSN 1019 - 4347

Volumen VIII

Número 1 y 2

1999, 2000.

Acta Andina

ORGANO OFICIAL DE LA ASOCIACION DE INSTITUTOS DE BIOPATOLOGIA ANDINA

1999/2000

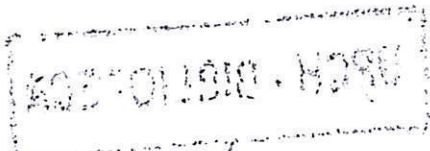
Vol. 8

Nº 1/2



EDITADA POR EL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES DE LA
ALTURA, UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA, LIMA





ACTA ANDINA

EDITOR

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

DIRECTORES DE INSTITUTOS DE BIOPATOLOGÍA ANDINA

Rodrigo Fierro-Benítez
Universidad Andina "Simón Bolívar"
Quito-Ecuador

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

Raimundo Santolaya
Centro de Investigaciones Ecobiológicas y Médicas de Altura
Santiago - Chile

Oscar Castillo Sayán
Centro de Investigación de Biología Andina
Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Lima - Perú

Gustavo F. Gonzales
Instituto de Investigaciones de la Altura
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima - Perú

COMITÉ EDITORIAL

Roger Guerra-García (Perú)
Carlos Monge (Perú)
Javier Arias-Stella (Perú)
Fabiola León-Velarde (Perú)
Peter N. Hochacka (Canadá)
Roberto Frisancho (USA)
Bengt Kayser (Suiza)

La Revista Acta Andina es el órgano de la Asociación de Institutos de Biopatología Andina A.I.B.A. de la Subregión del mismo nombre y se publicará 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 8, Número 1 y 2 1999, 2000.

ÍNDICE

Editorial	03
 Función Endocrina Testicular en la Altura: Una Actualización Gonzales GF, Villena A, Llaque W, Kaneku L, Coyotupa J, Guerra García R.	05
 Fútbol y Aclimatación a la Altura León Velarde F, Vargas G M, Rivera Ch M, Monge C C.	23
 La Maca (<i>Lepidium meyenii</i>) y su efecto anti-estrés en un modelo animal en ratones Tapia A, López C, Marcelo A, Canales M, Aguilar J L.	31
 Impact And Mid-Term Assessment of Coronary Patients Rehabilitated whit Inter-mittent Simulated Hypoxia Technique Marticorena E A, Marticorena J M, Oyola Bardalez L, Rodriguez V, García Godos F, Alfaro D, Fernández Dávila L, Coloma R, Contreras Gonzales A, Gutiérrez I, Zamora C, Villavicencio F	39
 El Envejecimiento somático y la adrenopausia a nivel del mar y en la Altura Gonzales G F, Villena A, Goñez C, y Córdova A.	47
 In Memoriam Dr. Federico Moncloa Freundt	73

EDITORIAL

Luego de un año de retraso sale a la luz Acta Andina en número doble correspondiente a 1999-2000; las razones del retraso han sido las dificultades de orden económico, superadas gracias al aporte de la Oficina Panamericana Sanitaria y del Convenio Hipólito Unanue. Las gestiones para lograr el apoyo económico de dichas entidades han sido realizadas por el Dr. Roger Guerra-García quien ha reasumido su cargo en el Comité Editorial.

Se publican los trabajos de investigación originales: "Función endocrina testicular en la altura" que integra varios trabajos realizados en el Instituto de Investigaciones de la Altura sobre los niveles de hormonas testiculares, tanto en exposición aguda como en los nativos de la altura y el rol que cumple la testosterona en los mecanismos de adaptación a dicho ambiente.

El artículo sobre "Fútbol y Aclimatación a la altura" es producto de la experiencia científica del Laboratorio de Transporte de Oxígeno del Instituto de Investigaciones de la Altura durante el proceso de aclimatación de la Selección Peruana de Fútbol en la ciudad del Cusco; en este trabajo se distingue la presencia de deportistas tolerantes y poco tolerantes a la altura en función a un conjunto de indicadores de función ventilatoria y cardiovascular.

Se publica también el trabajo sobre el efecto antiestrés de la maca, (*lepidium meyenii*) planta altoandina de uso ancestral mediante modelo experimental en ratones demostrando que los animales suplementados con maca tienen mayor resistencia al neuroticismo.

Del II Congreso Mundial de Medicina y Fisiología de Altura realizado en la ciudad del Cusco en septiembre de 1996 se publica, en idioma inglés, el trabajo sobre el impacto de la hipoxia simulada intermitente en la rehabilitación de pacientes coronarios, demostrando una definida recuperación de la isquemia miocárdica, arritmia cardíaca, perfusión miocárdica y en la bioquímica molecular.

El último artículo se refiere a la adrenopausa en relación con la oxigenación tisular del hematocrito y los niveles séricos de esteroides.

Se publica parte del homenaje póstumo al Dr. Federico Moncloa Freundt, desaparecido en diciembre de 1999 quien fuera distinguido investigador del Instituto de Investigaciones de Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia a quien se le hiciera un homenaje conjunto, a un año de su fallecimiento. Dicho homenaje fue organizado por la Sociedad Peruana de Endocrinología, el Instituto de Investigaciones de Altura y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

En la parte final de la revista se publica un póster del profesor Alberto Hurtado Abadía, fundador del Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, maestro de varias generaciones de investigadores de altura y verdadero paradigma de la investigación biomédica en el Perú, cuyo centenario se celebra en agosto de 2001 y a quien Acta Andina dedicará el próximo número.

Dr. Arturo Villena P.
Editor

FUNCIÓN ENDOCRINA TESTICULAR EN LA ALTURA: UNA ACTUALIZACIÓN

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

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

RESUMEN

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

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

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

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

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

SUMMARY

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

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

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

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

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

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

* Dpto. Ciencias Fisiológicas, UPCH, Lima

** De la Universidad Nacional de Trujillo

INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

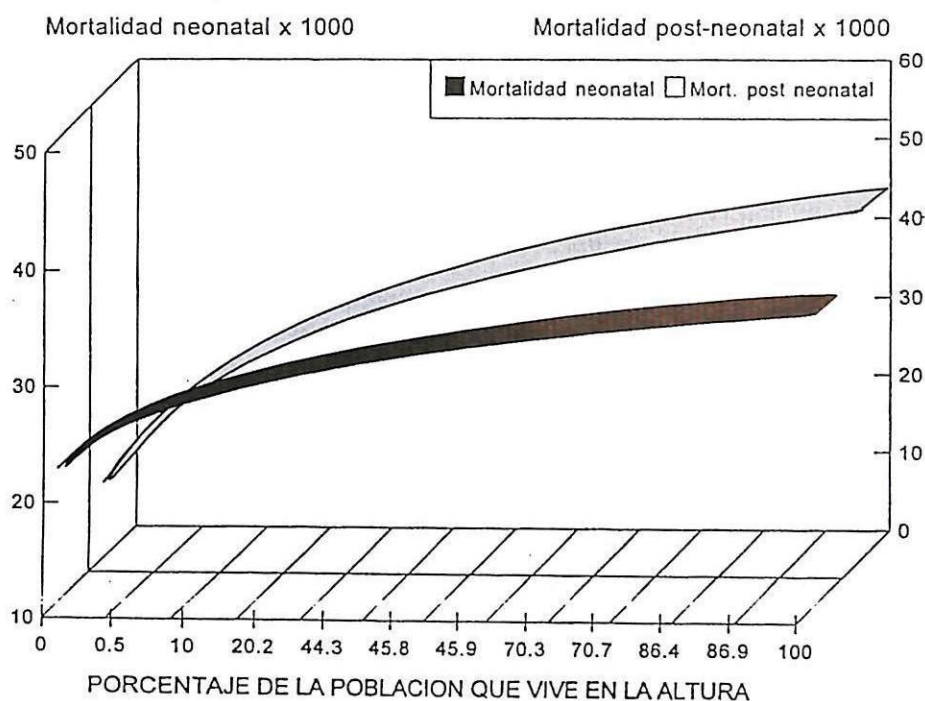


Figura 1. Mortalidad neonatal y mortalidad post-neonatal en relación al porcentaje de la población que vive en la altura.

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

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

TIPOS DE AJUSTES FISIOLÓGICOS DURANTE LA EXPOSICIÓN A LA ALTURA

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

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

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

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

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

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

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

PATOLOGÍA DE ALTURA

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

MAL DE MONTAÑA AGUDO

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

MAL DE MONTAÑA CRÓNICO

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

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

ADAPTACIÓN: METABOLISMO Y REPRODUCCIÓN

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

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

REPRODUCCIÓN EN LA ALTURA: RELATO HISTÓRICO

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

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

ESTUDIOS CIENTÍFICOS DEL EFECTO DE LA ALTURA EN LA REPRODUCCIÓN

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

HIPOXIA AGUDA

EXPOSICIÓN AGUDA A LA ALTURA

EFFECTOS SOBRE LA FERTILIDAD

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

EFFECTOS SOBRE LA FUNCIÓN ENDOCRINA TESTICULAR

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

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

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

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

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

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

EFFECTO DE LA RAZA NEGRA EN LA ACLIMATACIÓN A LA ALTURA

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

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

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

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

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

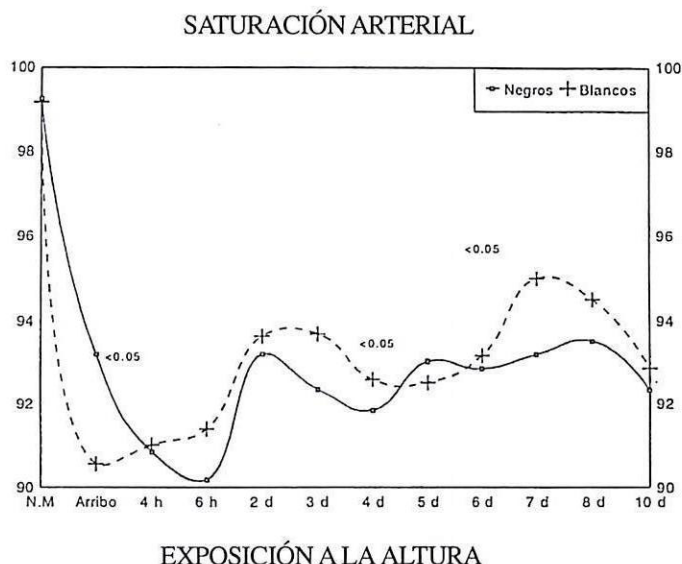


Figura 2.- Saturación arterial de oxígeno en jugadores de fútbol de raza blanca y negra expuestos agudamente a la altura de Cusco (3400 m).

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

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

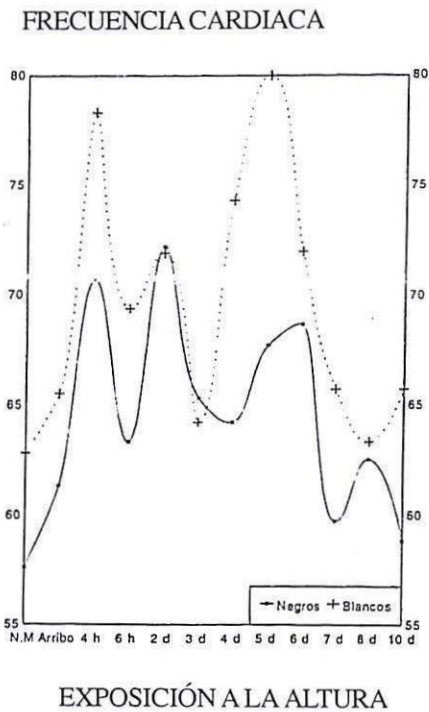


Figura 3.- Frecuencia cardíaca en reposo en jugadores de fútbol de raza blanca y negra expuestos agudamente a la altura de Cusco (3400 m).

TESTOSTERONA E HIPOXIA AGUDA

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

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

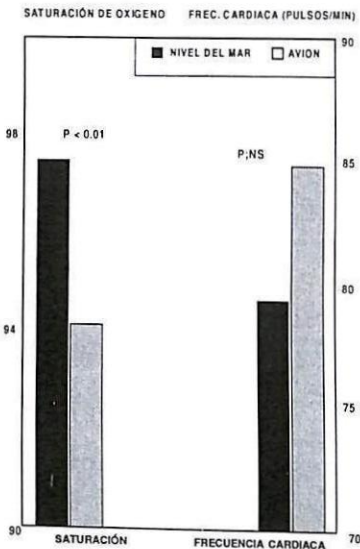


Figura 4.- Saturación arterial de oxígeno durante el viaje en un avión comercial a la ciudad del Cusco (3400 m).

HIPOXIA CRÓNICA

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

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

TESTOSTERONA E HIPOXIA POR INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

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

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

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

Adaptado de Kouchiyama y col. (1989).

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

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

TESTOSTERONA E HIPOXIA AMBIENTAL: EL NATIVO DE ALTURA

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

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

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

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

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

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

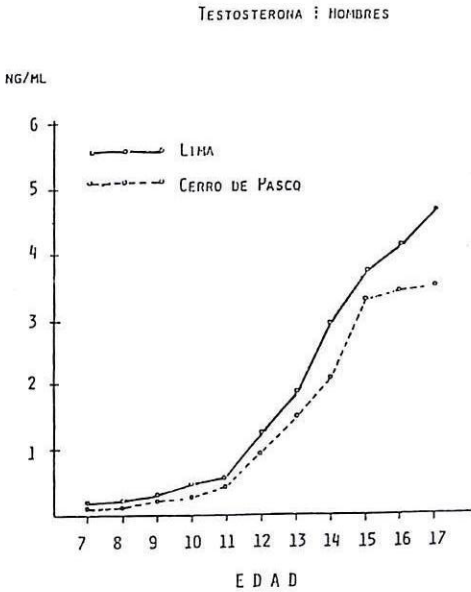


Figura 5.- Niveles séricos de testosterona en varones de 7 a 17 años de edad nativos de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m). Fuente: Coyotupa y Llerena (1983).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BIODISPONIBILIDAD DE LA TESTOSTERONA EN LA ALTURA

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

Respuesta a la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH)

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

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

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

Respuesta a la Hormona Coriónica Gonadotropa (hCG)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PATOLOGÍA

FUNCIÓN TESTICULAR EN EL MAL DE MONTAÑA AGUDO

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

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

Testosterona en suero ng/ml

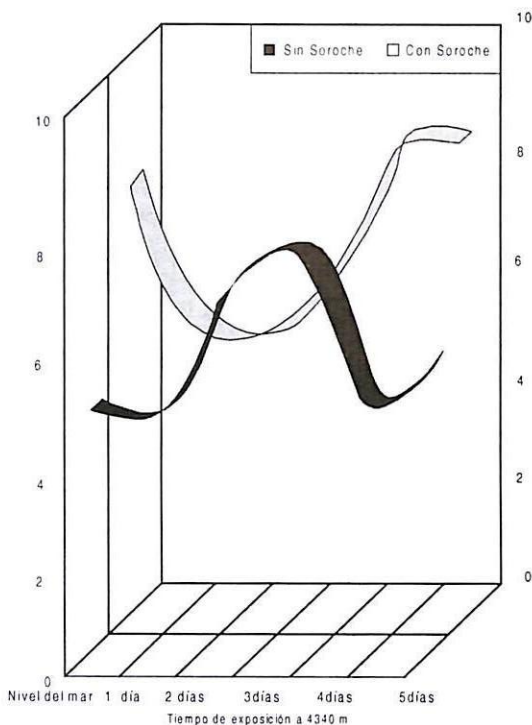


Figura 5.- Niveles de testosterona sérica en un sujeto con soroche y otro sin soroche durante la exposición aguda a una altura de 4340 m.

Testosterona en suero ng/ml

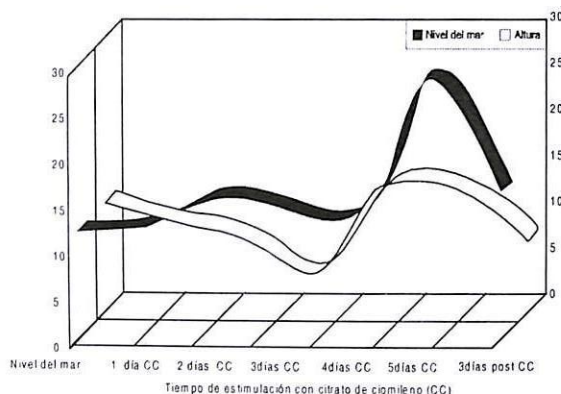


Figura 6.- Respuesta al citrato de clomifeno en un varón de nivel del mar expuesto agudamente a la altura y que presentó síntomas de soroche.

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

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

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

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

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

FUNCIONENDOCRINA TESTICULARENELMALDE MONTAÑA CRÓNICO (MMC)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En resumen, en los pacientes varones con el diagnóstico de mal de montaña crónico hay un neto compromiso de la esteroidogénesis, encontrándose disminuida la excreción urinaria de testosterona (Guerra-García y col, 1973), la concentración plasmática de

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

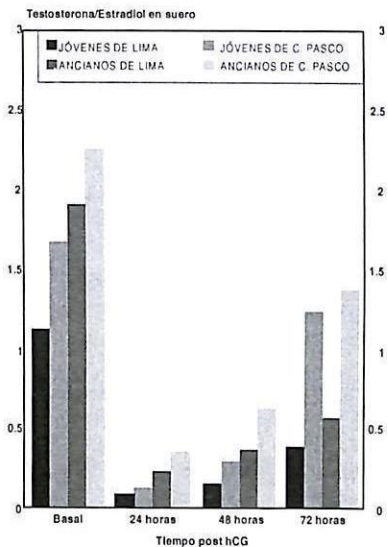


Figura 7.- Biodisponibilidad de testosterona circulante en adultos jóvenes y adultos mayores nativos de nivel del mar y de la altura (4340 m) en condiciones basales y post-hCG. Los valores reflejan Tanab/E2catab.

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

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

PATOLOGÍA ANDRÓGENO-DEPENDIENTE PREVALENTE EN LA ALTURA

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

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

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

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

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

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

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

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

REFERENCIAS

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

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

- 33.- Guerra-García R (1971) Testosterone metabolism in men exposed to high altitude. *Acta Endocrinol. Panam.* 2: 55-64.
- 34.- Guerra-García R., Velásquez A., Whittembury J. (1965) Urinary testosterone in high altitude natives. *Steroids* 6:351-355.
- 35.- Guerra-García R., Velásquez A., Coyotupa J. (1969) A test of endocrine gonadal function in men: urinary testosterone after the injection of hCG. II. A different response at high altitude native. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29: 179-182.
- 36.- Guerra-García R., Llerena L.A., Garayar D, Ames R (1973). Función endocrina testicular en nativos de altura y en pacientes con mal de montaña crónico. *V Jornadas Peruana de Endocrinología.* Cusco, Perú. Res. 22
- 37.- Hurtado A: Alberto Hurtado. *Medicina e Investigación. Primer Volumen.* Universidad Peruana Cayetano Heredia: Lima. 275 pp.
- 38.- INEI (1986) Encuesta Demográfica y de Salud Familiar. 1986. Instituto Nacional de Estadística e Informática: Lima.
- 39.- INEI (1992) Encuesta Demográfica y de Salud Familiar. 1991-1992. Instituto Nacional de Estadística e Informática: Lima.
- 40.- INEI (1996) Encuesta Demográfica y de Salud Familiar. 1996. Instituto Nacional de Estadística e Informática: Lima.
- 41.- Kaneku L (1989) Respuesta testicular a la hCG en varones jóvenes y ancianos a nivel del mar y en la altura. Tesis de Maestría. Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- 42.- Kaneku L., Coyotupa J., Crespo I., Guerra-García R y Gonzales GF (1992) Función endocrina testicular en jóvenes y ancianos de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m). *Acta Andina* 2: 93-99.
- 43.- Kouchiyama S., Shinozaki T., Masuyama S., Tatsumi K., Kimura H., Kuriyama T (1989) Depression of testosterone secretion in male patients with respiratory failure. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 27: 345-351.
- 44.- Kouchiyama S., Masuyama S., Shinozaki T., Kurono T., Sakuma T., Tastumi K., Kimura H., Honda S., Kuriyama T. Prediction of the degree of nocturnal oxygen desaturation in sleep apnea syndrome by estimating the testosterone level. *Nippon Kyobu Shikkai Gakkai Zasshi.* 27: 941-945.
- 45.- Llaque W (1974) Estudio del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal en hombres normales a nivel del mar y en la altura. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima. Perú.
- 46.- Mac Neish RS (1971) Early man in the Andes. *Scientific American* 224 (4): 36-55.
- 47.- Matsumoto AM., Sandblom RE., Schoene RB., Lee KA., Giblin EC., Pierson DJ., Bremmer WJ (1985) Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol.* 22: 713-721.
- 48.- Monge MC (1942) Fisiología de la Reproducción en la altura. Aplicaciones a la industria animal. *An. Fac. Medicina.* Lima. 25: 19
- 49.- Monge MC., Mori-Chávez P (1942) Fisiología de la Reproducción en la altura. *An. Fac. Medicina.* Lima. 25: 34
- 50.- Monge MC., San Martín M., Atkins J., Castañón J (1945) Aclimatación del ganado ovino en las grandes alturas. *An. Fac. Med.* Lima 28:15.
- 51.- Monge MC., Encinas E., Heraud C., Hurtado A (1928) La enfermedad de los Andes. *An. Fac. Med.* 11: 1-314.
- 52.- Monge CC., Arregui A., León-Velarde F (1992) Pathophysiology and epidemiology of chronic mountain sickness. *Int. J. Sports Med.* 13: S79-S81.
- 53.- Monge CC., León-Velarde F (1991) High altitude physiological adaptation: oxygen transport in mammals and birds. *Physiol. Rev.* 71: 1135-1172.
- 54.- Mohamed G., Lopata M., Kukreja J., Schraufnagel ID (1983) Androgen levels in women with sleep apnea syndrome (Abstract). *Am. Rev. Respir. Dis.* 127: 237, 1983.
- 55.- Mujica E (1994) Acción de la prolactina en los niveles de testosterona plasmática en ratas sometidas a hipoxia de altura. *Acta Andina.* 3: 125-136.
- 56.- Normand H., Vargas E., Bordachar J., Benoir O., Raynaud J (1992) Sleep apneas in high altitude residents (3800 m). *Int. J. Sports Med.* 13: S40-S42.
- 57.- Ou LC., Sardella GL., Leiter JC., Brinck-Johnsen T., Smith RP (1994) Role of sex hormones in development of chronic mountain sickness in rats. *J Appl Physiol* 77: 427-433.
- 58.- Ramírez G., Herrera R., Pineda D., Bittle PA., Rabb HA., Bercu BB (1995) The effects of high altitude on hypothalamic-pituitary secretory dynamics in men. *Clinical Endocrinol.* 43: 11-18.

FÚTBOL Y ACLIMATACIÓN A LA ALTURA

Fabiola León Velarde¹, Manuel Vargas G¹, María Rivera Ch.¹ y

Carlos Monge C¹

RESUMEN

Es posible establecer una diferencia fisiológica apriori entre los sujetos tolerantes y los poco tolerantes a la altura, así como la mayor capacidad de aclimatación a la altura en un tiempo menor, de algunas personas con respecto a otras. Los sujetos poco tolerantes a la altura presentan sólo un moderado aumento de su ventilación (baja PETCO₂), su frecuencia cardíaca (FC) en reposo es más elevada, y presentan una disminución importante en la saturación de oxígeno en la sangre. Con el fin de evaluar el grado de tolerancia y la velocidad de aclimatación a la altura en futbolistas, se aplicó el test de intolerancia a la altura, modificado para trabajo en campo. Este comprendió la medida de: PETCO₂, presión tidal de CO₂ (torr); la PETO₂, presión tidal de O₂ (torr); Δ sat, delta de saturación de oxígeno (%); el Δ FC, delta de frecuencia cardíaca (lat/min); la RV, respuesta ventilatoria (L/min/%/peso) y la RC, respuesta circulatoria (lat/min%). Estas medidas se realizaron en 4 situaciones, tanto en altura como a nivel del mar: 1. A nivel del mar, en reposo. 2. A nivel del mar, en ejercicio (carrera y pique) con esfuerzo del 50% máximo. 3. En altura (3400m), en reposo (días 1,3,y 7 en altura). 4. En altura, en ejercicio (días 2 y 5 en altura). El puntaje general de aclimatación (PGA), se generó a partir de la sumatoria de los deltas de los indicadores medidos en la altura, con respecto a nivel del mar. Estos se ordenaron en un rango de 1 a 4, correspondiendo a 4 la mejor respuesta adaptativa, y 1 la menos adecuada. No se observaron cambios estadísticamente significativos en ninguno de los indicadores estudiados, en reposo (entre los días 1,3, y 7 en altura), ni en ejercicio (en los días 2 y 5 en altura) en forma individual. Sin embargo el PGA, mostró una diferencia significativa entre los días 2 y 5 en la altura. En el día 2, el PGA individual, luego de ejercicio mostró un perfil exponencial i.e., algunos jugadores se diferenciaron claramente en su capacidad para aclimatarse a la altura, con respecto a otros. En el día 5, el PGA mostró un perfil más bien recto, sugiriendo que la diferencias entre los mas aclimatados y los menos se hicieron menores. Es esta etapa, sólo dos jugadores se mantuvieron muy diferenciados. Aún los menos

aclimatados llegaron a sólo 6 y 7 puntos de los más aclimatados. Se concluye que, siendo la aclimatación un proceso continuo, los cambios a nivel respiratorio y cardiovascular ocurre durante los primeros días, produciéndose a partir del día 7 una estabilización del proceso de aclimatación.

ABSTRACT

It is possible to establish the a priori physiological differences between the tolerant and less tolerant subjects to high altitude. Also the capacity of acclimatization among subjects. The less tolerant subjects present a limited ventilation increase (low PETCO₂), the resting cardiac rate (CF) is elevated and the arterial oxygen saturation is much lower. To evaluate the degree of intolerance and the acclimatization velocity in football players, a test of intolerance to high altitude was applied and adapted to field-work. This was based on the measure of tidal CO₂ pressure in torr (PETCO₂), tidal O₂ pressure (PETO₂) in torr, delta O₂ saturation (%) delta CF/min (5), the ventilatory response, (VR, in l/min/%/weight), the circulatory response (CR, in beats/min). These measurements were carried out at sea level and at high altitude: 1. Sea level at rest. 2. Sea level after exercise running at 50% maximum effort. 3. At 3400 m at rest (days 1,3 and 7 at altitude). 4. At altitude after exercise (days 2 and 5 at altitude). The score for fitness was obtained from the sum of the deltas obtained at altitude divided by the sum of deltas at sea level. A numerical score from 1 to 4 was assigned, being 4 the best adaptive response and 1 the worst. No statistical difference was found between sea level and high altitude indicators among individuals at rest during days 1, 3 and 7 of altitude exposure or during exercise on days 2 and 5 of altitude exposure. However, the individual scores showed a significant difference between days 2 and 5. At day 2 the individual scores showed a variable response but at day 5 this variability diminished indicating that most players had reached a similar degree of acclimatization. Only 2 could be differentiated. It is concluded that being the acclimatization process a continuous function, by day 7 the process reached stability.

PALABRAS CLAVE: Hipoxia, aclimatación, fútbol

Dirección para la correspondencia: Dra. Fabiola León Velarde, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Apartado 4314, Lima 100, Perú. FAX: 51 - 14 - 817939

¹ Laboratorio de Transporte de Oxígeno, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias y Filosofía e Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Apartado 4314, Lima 100, Perú.

INTRODUCCIÓN

Los países andinos han logrado ocupar posiciones destacadas en el contexto futbolístico sudamericano y ocasionalmente en el ámbito internacional. En esos países existen campos deportivos a considerables alturas sobre el nivel del mar, que imponen un desafío físico a los futbolistas de esa región pero más aún a los de nivel del mar que se ven obligados a jugar sin estar aclimatados a la altura. Es evidente que en situaciones de hipoxia un atleta se encontrará en desventaja en comparación con su capacidad aeróbica a nivel del mar (1). Países como Perú, Bolivia, Ecuador, Colombia, México, etc., confrontan esta realidad y no obstante el creciente interés de millones de personas por los diferentes rendimientos futbolísticos, no existen estudios que permitan evaluar las respuestas fisiológicas de los jugadores de nivel del mar que ascienden a ciudades de altura así como tampoco de aquellos que viviendo en estas descienden a las de nivel del mar. Recientemente se han publicado una serie de estudios que demuestran las ventajas de vivir en altitudes elevadas y entrenar en lugares de altitud baja o de nivel del mar (2,3,4,5). Levine y Stray-Gundersen han demostrado que una permanencia de 4 semanas en altitudes elevadas (2,500 m) con entrenamientos en altitudes bajas (1,250 m), "living high-training low", mejora el rendimiento a nivel del mar de corredores bien entrenados en comparación a los equivalentes controles sólo de nivel del mar o sólo de altura (6).

La hipoxia de altura se acompaña de hipocápnica y de alcalosis respiratoria. La alcalosis se compensa en 2 a 3 días por el aumento de la eliminación de bicarbonato. La hipocápnica y la alcalosis inhiben los quimiorreceptores centrales a través de la modificación del equilibrio ácido-base del líquido céfalo-raquídeo. Este fenómeno limita la hiperventilación. La compensación progresiva de la alcalosis está asociada a un aumento de la respuesta ventilatoria al anhídrido carbónico (CO_2), esto permite, luego de bloqueada la inhibición central, un aumento progresivo de la ventilación en el curso de los primeros días (3 a 5 días); se trata de la aclimatación ventilatoria (7). La difusión alveolo-capilar constituye un factor limitante para el transporte de oxígeno en la altura, en particular cuando se realiza ejercicio muscular (8). Esto se comprueba por la disminución de la saturación arterial de O_2 (SaO_2) que es evidente en ejercicio (9). Sin embargo, cabe señalar que la SaO_2 al ejercicio aumenta progresivamente con la aclimatación, independientemente de la ventilación. La actividad del sistema simpático aumenta en hipoxia con el consecuente incremento de las concentraciones plasmáticas de noradrenalina y adrenalina. Esto trae como resultado un aumento de la frecuencia cardíaca, tanto en reposo como en ejercicio. Sin embargo, la frecuencia cardíaca máxima comienza a disminuir a las 48 horas de exposición a la altura y a partir de los 3,500 m, lo que puede constituir un factor limitante para el transporte de oxígeno durante un ejercicio intenso en la altura (10,11,12). La frecuencia cardíaca es uno de los determinantes principales del consumo de oxígeno del miocardio, una hipoxia severa podría ser incompatible

con el aporte de oxígeno necesario para llegar a una taquicardia intensa (13).

En el presente estudio se evalúa la respuesta cardiorrespiratoria, y la capacidad de aclimatación a la hipoxia, de una selección de fútbol que reside habitualmente a nivel del mar y que se sometió a un período de aclimatación a 3,400 msnm (Cusco, Perú) por un lapso de 7 días. Los resultados obtenidos en este grupo son comparados con los de una selección de fútbol que reside a 3,400 m.

MATERIAL Y MÉTODOS

DETECCIÓN DE INTOLERANCIA A LA ALTURA

Richalet (14, 15) ha desarrollado una prueba (Test de tolerancia a la hipoxia) capaz de predecir la intolerancia a la altura con una aproximación de alrededor de 85 % de confiabilidad (valor predictivo positivo). El test se basa en establecer una diferencia fisiológica entre los sujetos con intolerancia a la altura y los que presentan una tolerancia adecuada. Los sujetos que reaccionan mal a la altura respiran más rápido y más superficialmente que los otros, su frecuencia cardíaca de reposo es más elevada, y presentan una disminución marcada de la SaO_2 en ejercicio. La intensidad de la respuesta cardiorrespiratoria presenta una variación individual considerable, y tiene un carácter hereditario (16,17).

El Test de Tolerancia a la Hipoxia fue adaptado a las condiciones necesarias al trabajo en terreno, respetando el programa de entrenamiento de los jugadores. El número de integrantes de la selección de fútbol del Perú, que participaron en el estudio fue de 20.

El Test de Tolerancia a la Hipoxia comprende la determinación de los siguientes indicadores:

Dsat	= Δ de saturación de oxígeno (%)
FR	= Frecuencia respiratoria (resp/min)
DVe	= Δ de ventilación (l/min/peso)
DFC	= Δ de frecuencia cardíaca (lat/min)
RV	= Respuesta ventilatoria ($\text{L/min}/\Delta$ de Sat/Kg)
RC	= Respuesta circulatoria ($\text{lat/min}/\Delta$ de Sat.)

En la altura las determinaciones se llevaron a cabo en reposo en los días 1, 3 y 7, y en ejercicio en los días 2 y 5 de la llegada a 3,400 m. Estas determinaciones se realizaron en 4 situaciones:

1) A nivel del mar, en reposo. 2) A nivel del mar, en ejercicio (carrera y pique) con un esfuerzo al 50 % del máximo. 3) En altura (3,400 m), en reposo. 4) En altura (3,400 m) en ejercicio (carrera y pique) con un esfuerzo 50% del máximo.

Debido a que la ventilación fue difícil de medir debido a las dificultades técnicas para su determinación en condiciones de ejercicio en terreno, se utilizó la presión tidal de CO_2 (PETCO_2) como indicador de la magnitud de la ventilación. En condiciones de reposo la ventilación fue

utilizada en la comparación entre la selección de Lima (RNM) y la selección de altura (RA), cuyos jugadores eran nativos de altura (n=4) o residían en ella por un tiempo no menor de 8 meses (n=8).

Para la determinación de la PETCO₂ y de la PETO₂ se utilizó un Oxicapnógrafo (Normocap-Datex) que toma la muestra de aire del interior de una fosa nasal por medio de un cateter de polietileno de 2 mm de diámetro. En condiciones de reposo se tuvo especial cuidado que el cociente respiratorio no fuera menor de 0.75 ni mayor de 0.9. La SaO₂ y la frecuencia cardíaca (FC) se midieron con un oxímetro de pulso de dedo (Nellcor) de manera continua.

A partir de la sumatoria de los indicadores del test de tolerancia a la hipoxia, se generó un puntaje general de aclimatación (PGA). Los indicadores se ordenaron por rangos con valores de 1 a 4,

correspondiendo a 4 la mejor respuesta aclimatativa del indicador en cuestión y a la respuesta menos adecuada.

ANÁLISIS

Los valores están expresados en promedios (DS). Las medias fueron comparadas mediante el análisis de varianza (ANOVA), luego de evaluar su homogeneidad por el Test de Kolmogorov-Smirnov. La diferencia entre las medias se evaluó mediante el test de Fisher y se consideró significativa cuando la p fue menor de 0.05.

RESULTADOS

La Tabla 1 contiene los valores promedio de los datos de este estudio. Una visión comparativa entre los valores de nivel del mar (RNM) y los de 3,400 m (RA), tanto en reposo como en ejercicio se aprecia en las figuras 1-4. Estas figuras representan la evolución de las variables en función del tiempo en la altura.

TABLA 1. VALORES PROMEDIO DE PETO2, SaO2, PETCO2 Y FC EN FUTBOLISTAS EN CONDICIONES DE REPOSO Y EJERCICIO A NIVEL DEL MAR Y A 3,400 m

REPOSO				
	PETO2 (Torr)	SAO2 (%)	PETCO2 (Torr)	FC (lat/min)
LIMA				
\bar{X}	107.7	99	37.2	59
DS	4.20	0.80	3.30	7.80
n	14	14	13	14
CUSCO 1*				
\bar{X}	58.4	91	30.2	66
DS	2.50	2.00	1.70	9.90
n	16	16	16	16
CUSCO 3*				
\bar{X}	61.5	93	29.9	63
DS	2.20	1.80	1.80	9.80
n	16	16	16	16
CUSCO 7*				
\bar{X}	62.4	93	28.6	66
DS	2.80	2.00	1.90	11.00
n	19	20	20	20
EJERCICIO				
LIMA				
\bar{X}	116.1	98	41.7	122
DS	7.30	1.40	6.50	20.10
n	14	14	14	14
CUSCO 2*				
\bar{X}	74.7	87	25.0	149
DS	4.50	4.00	4.00	10.40
n	16	16	16	16
CUSCO 5*				
\bar{X}	76.0	88	25.0	141
DS	5.60	3.50	3.70	19.20
n	18	19	19	20

* Los números corresponden a los días de estudio luego de la llegada a la ciudad de Cusco.

En la figura 1 se muestra que el PETO₂ permanece estable en reposo, y luego de la llegada a la altura (días 1,3 y 7). En ejercicio (días 2 y 5), los resultados son también estables pero superiores a los de reposo y atribuibles a la mayor producción de CO₂ del ejercicio. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de los días 1,3 y 7, ni entre los promedios de los valores obtenidos

en ejercicio. En relación a la PETCO₂ (figura 2), los promedios en la altura, tanto en reposo como en ejercicio, permanecieron estables y sin variación estadística durante los días de estudio. Comparativamente la caída de la PETCO₂ en ejercicio es apreciablemente mayor que en reposo cuando se la compara con la de PETO₂. Esto es una expresión de la fuerte hiperventilación producida por el ejercicio en recién llegados a la altura.

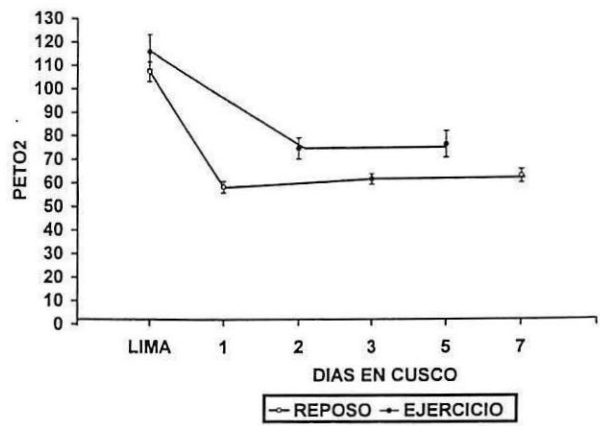


FIG. 1. Presión tidal de oxígeno en reposo (días 1,3 y 7) y en ejercicio (días 2 y 5) a nivel del mar y a 3,400 m.

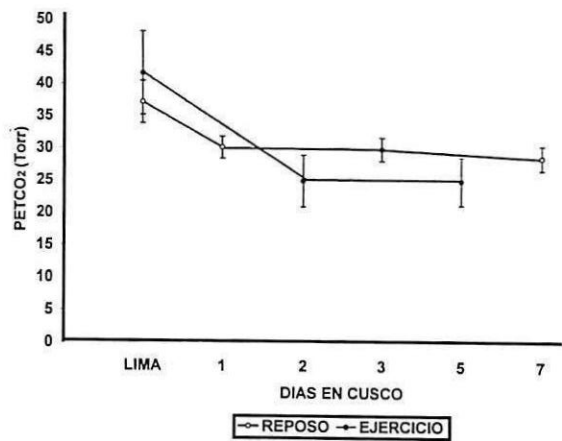


FIG. 2. PCO_2 tidal en reposo (días 1,3 y 7) y en ejercicio (días 2 y 5) a nivel del mar y a 3,400 m.

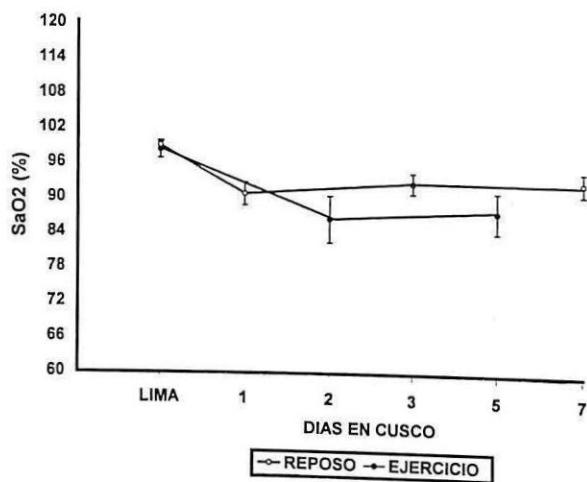


FIG. 3. Saturación de oxígeno en reposo (días 1,3 y 7) y en ejercicio (días 2 y 5) a nivel del mar y a 3,400 m.

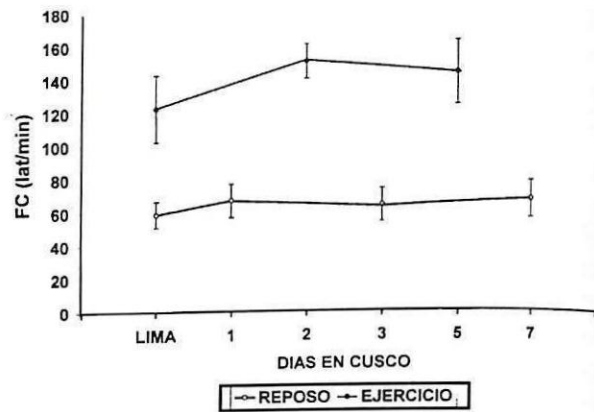


FIG. 4. Frecuencia cardíaca en reposo (días 1,3 y 7) y en ejercicio (días 2 y 5) a nivel del mar y a 3,400 m.

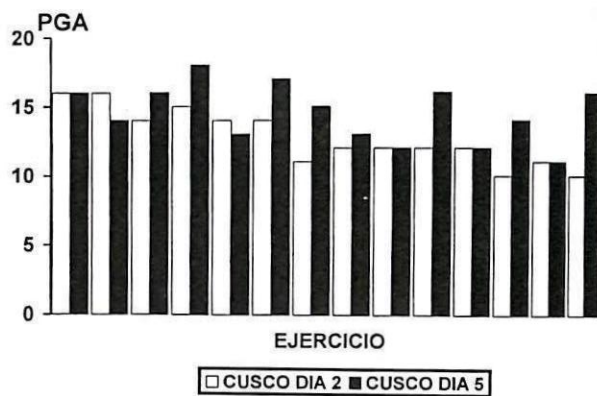


FIG. 5. Puntaje general de intolerancia a la altura en reposo (días 1,3 y 7) y en ejercicio (días 2 y 5) a nivel del mar y a 3,400 m.

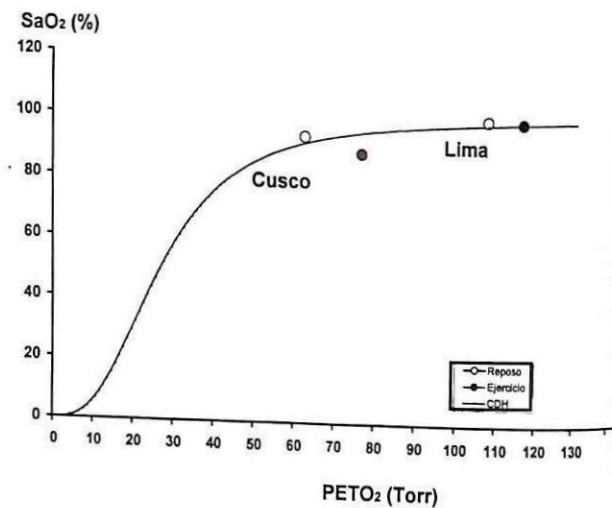


FIG. 6. Curva tipo de saturación de oxígeno (línea continua). Los puntos indican los valores promedio de saturación obtenidos por los jugadores de la selección, en reposo y en ejercicio a nivel del mar y a 3,400 m.

Las medias de SaO_2 (figura 3) en la altura, tanto en reposo como en ejercicio, mostraron una tendencia hacia valores mayores, pero no se encontró diferencias estadísticas entre ellas en función del tiempo. Los promedios de la FC durante la estadía a 3,400 m. no variaron estadísticamente. Los valores en ejercicio fueron apreciablemente mayores como es de esperar (figura 4). El puntaje general de aclimatación (figura 5) comparativo entre los días 2 y 5 de la estadía a 3,400, permitió observar cómo de 14 jugadores, 8 subieron su puntaje en el día 5, 4 lo mantuvieron igual y 2 lo bajaron. El promedio del PGA del día 5 fue significativamente mayor que el día 2 ($p < 0.01$). Este resultado muestra un claro proceso de aclimatación entre los días 2 y 5 y contrasta con las medidas individuales de PO_2 , PCO_2 , SaO_2 y FC que permanecieron estables.

Comparación con el equipo de Cusco (3,400 m) (Un grupo humano aclimatado).

Se comparó al grupo de residentes de NM con el grupo de residentes de altura ($n = 12$) con el fin de evaluar si las variables escogidas diferían entre ambos grupos. Esta comparación sólo se llevó a cabo en condiciones de reposo. La ventilación, como era de prever, fue más moderada en el grupo RA (12.5(2.58) vs 15.6(2.71) l/min; $p < 0.015$). Es conocido que esta variable va disminuyendo lentamente a lo largo de la estadía en la altura, quedando, sin embargo, en valores 25 a 35% mayores que a nivel del mar.

Los valores de $PETCO_2$ fueron menores que los valores normales a nivel del mar, tanto para RNM como para RA (29.9(1.73) vs 29.5(2.38) torr). Ambos grupos están dentro de los valores normales que corresponden a una adecuada ventilación. RNM alcanzó valores de $PETO_2$ similares a los de RA (61.5 (2.12) vs 62.1 (2.55) Torr), indicando que la ventilación logró regular la primera etapa del transporte de oxígeno desde el ambiente a los tejidos. En lo que respecta a la frecuencia cardíaca, ésta fue menor en el grupo RNM (63(9.5) vs 74(9.5) lat/min; $p < 0.02$), resultado relacionado tanto al proceso de aclimatación como al de entrenamiento.

Los jugadores RNM lograron valores de SaO_2 similares (a los 5 días; 92.9 (1.76) vs 92.8 (1.3)%), y en algunos casos ligeramente superiores (a los 7 días) a los del equipo de altura. Esto es una indicación que todas las modificaciones cardio-respiratorias lograron compensar la caída de la presión parcial de oxígeno a 3,400 m. Es interesante observar que a nivel del mar, el grupo RNM mostró una frecuencia cardíaca relativamente baja como ocurre en sujetos bien entrenados. El grupo de altura mostró una frecuencia mayor, resultado que coincide con una menor intensidad de entrenamiento del grupo RA (comunicación personal), ($p < 0.001$).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio permiten concluir que la adaptación metodológica del test de tolerancia a la hipoxia a un estudio en terreno fue satisfactoria. Estos son además, indicación de la posibilidad futura de aplicación de esta metodología al estudio del grado de aclimatación a la altura de otros grupos de deportistas.

La comparación de las cifras de $PETO_2$, $PETCO_2$, SaO_2 y FC con el equipo de Cusco no mostró diferencias, indicando una buena aclimatación en reposo por parte del grupo RNM. Los valores aislados de cada variable fisiológica en reposo no expresaron el nivel de aclimatación. En contraste, las pruebas post-ejercicio mostraron claramente un aumento del puntaje de aclimatación de la mayoría de los jugadores, lo que dio como resultado que la media de puntaje aumentara en el día 5 significativamente. Para medir el puntaje en forma comparativa, no hemos tomado en consideración pruebas subjetivas como el puntaje de intolerancia a la altura basado en un cuestionario. Hubiera sido deseable medir la ventilación pulmonar post-ejercicio en todo el estudio, pero razones técnicas lo impidieron. Sin embargo, la medida de la PCO_2 en el aire espirado resultó satisfactoria.

La figura 6 muestra como se comporta la SaO_2 en función de la caída de la PO_2 . Puede observarse que en Lima tanto en reposo como en ejercicio, los valores obtenidos siguen la curva tipo. En cambio en altura durante ejercicio, los valores caen debajo de la curva tipo. Esto no llama la atención ya que cuando aumenta el consumo energético, como sucede en el ejercicio, la falta de O_2 limita la capacidad de difusión pulmonar. El consumo de O_2 máximo ($VO_2 \max$), un indicador que mide la capacidad física, disminuye progresivamente en la altura, de tal modo que a 4800 m. una persona sólo conserva el 70% de su capacidad física habitual (15).

Cabe resaltar el hecho que la ventilación, medida en reposo, fue menor en el grupo RA y que es lo esperado en sujetos aclimatados a la altura por tiempo considerable. En lo que respecta a la menor FC del grupo RNM, es una indicación del mejor estado físico con respecto al grupo de altura, aún a 3,400 m. Al realizar un menor gasto energético cardíaco, el oxígeno habría sido extraído más eficientemente por los jugadores de NM que por los de altura. En un buen, estado físico, toda demanda energética genera un «estrés» menor. En general y en reposo, un litro de sangre contiene alrededor de 200 ml de oxígeno cuando la hemoglobina se encuentra saturada. El consumo de oxígeno es de 250 ml por minuto, tanto en personas entrenadas como no entrenadas, pero 1000 ml de oxígeno por minuto están en realidad disponibles a la salida de la sangre por la arteria aorta.

Esto significa que en el descanso, se utiliza 25% y se tiene una reserva de 75%. Las personas entrenadas pueden extraer hasta 80% de esa reserva durante el ejercicio.

De acuerdo a los estudios disponibles hasta hoy, el efecto de entrenarse en la altura es todavía motivo de controversia (18,19,20,21). Algunos estudios han demostrado que 2 a 6 semanas de entrenamiento a alturas moderadas de competencia es beneficioso, pero a mayores alturas no presenta ninguna ventaja. Adams y col (19) han demostrado, en corredores de distancias cortas, que el entrenamiento en la altura no mejora los tiempos obtenidos a nivel del mar. Sin embargo, Levine y col (2) sugieren que el entrenamiento a alturas moderadas (1000 a 2000 m) sería de beneficio para los corredores de fondo. Adicionalmente, Chapman y col (22) han reportado que un equilibrio entre una estadía a una altura suficientemente «alta» para incrementar la concentración de eritropoyetina y aumentar el VO_2 máximo, y un entrenamiento a una altura suficientemente «baja» para mantener el transporte de oxígeno en valores de nivel del mar, sería la situación ideal para mejorar el rendimiento físico, especialmente en los que responden adecuadamente al estímulo hipóxico. Dado que en la práctica del fútbol coexisten tanto el ejercicio rápido como el sostenido, podría considerarse que el entrenamiento a alturas moderadas sería de beneficioso para la práctica de este deporte en la altura.

En este estudio, los futbolistas presentan mayores valores de SaO_2 para la altura de Cusco, cuando se les compara con los valores de SaO_2 de sujetos sedentarios recién llegados a la altura obtenidos de la literatura (15). Esto indicaría que el entrenamiento de fondo permitiría mejorar las condiciones de transporte de O_2 , de manera que cuando el atleta se expone a la altura, evita una disminución exagerada de la SaO_2 , y no necesariamente que el entrenamiento en altura les estaría aportando mayores ventajas. Sin embargo, esto no se cumpliría en atletas sometidos a ejercicio puramente sostenido y prolongado, pues éstos bajan su saturación al ser expuestos a una hipoxia severa en forma aguda (Comunicación personal, 23).

Los resultados obtenidos en este estudio nos permiten concluir que el grupo de jugadores estudiados, luego de 7 días de estadía a 3,400 m, alcanzaron un nivel satisfactorio de aclimatación. Al día siguiente de su llegada, sus valores en reposo eran superiores a lo esperado para el residente a esa altura, más no así, en ejercicio. En los días sucesivos, todos los valores fueron acercándose hacia los valores propios de la aclimatación. Consideramos, que si bien la aclimatación es un proceso continuo, los cambios respiratorios y cardio-vasculares más importantes para compensar al organismo de la disminución de la presión parcial de oxígeno, se dan en los primeros días, y que entre 7 y 10 días serían suficientes

para estabilizar el proceso de aclimatación. Un período de aclimatación más prolongado no incrementaría de manera relevante la relación costo (psicológico y económico)/beneficio (fisiológico).

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Gustavo Gonzales R., (Director del Instituto de Investigaciones de la Altura, IIA-UPCH), por habernos convocado a hacer este estudio, y al Dr. Arturo Villena P. (miembro del IIA-UPCH), por haber colaborado con algunas de las mediciones realizadas en este estudio.

Al Sr. José Aramburú (Presidente de la Comisión de Fútbol Francia-98) y al Sr. Juan Carlos Oblitas, (Director Técnico de la Selección Peruana de Fútbol) por haber apoyado y confiado en este estudio, y por haber dado el primer paso para que los estudios de altura tengan el lugar que se merecen en el deporte Peruano. Al Sr. Fredy Ternero (Asistente de la Dirección Técnica de la Selección Peruana de Fútbol) y al Sr. Jorge Machuca (Preparador Físico de la Selección Peruana de Fútbol), por la colaboración técnica para que este estudio haya tenido la rigurosidad científica necesaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gamboa R. Esfuerzo Físico en la Altura. En: Fisiología del Esfuerzo Físico. Eds Centro de Impresiones de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima Perú, 93-101, 1994.
2. Levine B and Stray-Gundersen J. A practical approach to altitude training: Where to live and train for optimal performance enhancement. *Int J Sports Med*, Vol13, Suppl 1, S209-S212, 1992
3. Reeves J, McCullough R, Moore L, Cymerman A and Weil J. Sea-level PCO_2 relates to ventilatory acclimatization at 4,300 m. *J. Appl. Physiol.* 75(3): 1117-1122, 1993.
4. B. Hanel, B.D. Levine, K. Engfred, P.S. Clifford, D.B. Friedman and N.H. Secher. Maximal inspiratory pressure following endurance training at altitude. *Ergonomics*, 1994, Vol. 37, N° 1, 59-67.
5. Favier R, Spielvogel H, Desplanches D, Ferretti G, Kayser B, Grunenfelder A, Leuenberger M, Tüscher L, Caceres E And Hoppeler H. Training in hypoxia vs. training in normoxia in high-altitude natives. *J Appl Physiol.* 78(6):2286-2293, 1995.
6. Levine B and Stray-Gundersen J. "Living high-training low": effect of moderate-altitude acclimatization with low altitude training on performance. *J. Appl Physiol* 82(7): 1-11, 1997.

7. Lenfant C., Sullivan k. Adaptation to high altitude. *N. England J. Med.* 284, 1296-1309, 1971).
8. Piiper J. Gas transfer function of lungs at high altitude: Importance of diffusion limitation for oxygen uptake. *Med Sport -Sci.*, 19, 73-78, 1985.
9. Dejours P., Kellog R.H., Pace N., Regulation of respiration and heart rate response in exercise during altitude acclimatization. *J. Appl. Physiol.* 18, 10-18, 1963.
10. Richalet J.P., Le-trong J.L., Rathat C., Merlet P., Bouissou P., Keromes A., Veyrac P. Reversal of hypoxia-induced decrease in human cardiac response to isoproterenol infusion. *J. Appl. Physiol.* 67 (2), 523-527m 1989a.
11. Richalet J.P., Merlet P., Bourguignon M., Le Trong J-L., Keromes A., Rathat C., Jouve B., Hot M.A., Castaigne A., Syrota A., MIBG scintigraphic assessment of cardiac adrenergic activity in response to altitude hypoxia. *J. Nucl. Med.* 31 (1), 34-37, 1990b.
12. Wolfe B.B., Voelkel N.F., Effects of hypoxia on atrial muscarinic cholinergic receptors and cardiac parasympathetic responsiveness, *Biochem, Pharmacol.* 32 (13), 1000-2002, 1983.
13. Wolfe B.B., Voelkel N.F., The heart and adrenergic system in hypoxia, In: "Hypoxia. The adaptations" Ed. B.C Decker Inc., Toronto, Philadelphia 231-240, 1990.
14. Richalet J.P., Keromes A., Carillion A., Mehdiout H., Larmignat P., Rathat C. Response a l'hypoxie et susceptibilite au Mal des Montagnes. *Arch. Mal Coeur* 82(II), 49-54, 1989.
15. Richalet J.P. and Rathat C. *Pathologie et Altitude.* Masson S.A., Paris, 1991.
16. Collins D.D., Scoggin C.H., Zwillich C.W., Weil, J.V. Hereditary aspects of decreased hypoxic response. *J. Clin. Invest* 5 (1), 105-110, 1978.
17. Lahiri S., Mokashi A., Giulio C.D., Sherpa A.K., Huand W.X., Data P.G. Carotid body adaptation: lessons from chronic stimuli in: "Hypoxia, The adaptations", J.R. SUTTON, G.COATES, J.E. REMMERS, eds. B.C. Decker Inc., Toronto, Philadelphia, 127-130, 1990.
18. Grover R, Reeves J, Grover E and Leathers J. Muscular exercise in young man native to 3,100 m 10,200 feet altitude. *J. Appl Physiol* 1967; 22:555-564
19. Hansen J, Vogel J and Stelter G. Oxygen uptake in men during exhaustive work at sea level and high altitude. *J Appl Physiol* 1967; 23:511-522.
20. Adams W, Bernguer M, Dilli D. Effects of equivalent sea-level and altitude training in VO_2 max and running performance. *J Appl Physiol* 1975; 39:262-266.
21. Wolski La, Mckenzi DC and Wenger Ha. Altitude training for improvements in sea level performance. Is there scientific evidence of benefit?. *Sports Med.* 1996; 22(4):251-263.
22. Chapman RF, Stray-Gundersen and Levine BD. Individual variation in response to high altitude training. *J Appl Physiol.* 1998; 85(4):1448-1456.
23. Richalet J-P. Université Paris XIII. Comunicación personal.

La MACA (*Lepidium meyenii*) y su efecto anti-estrés en un modelo animal en ratones

Aída Tapia¹, Carlos López², Adolfo Marcelo³, Marco Canales³ y José L. Aguilar³.

I. RESUMEN

La Maca (*Lepidium meyenii*) es una planta peruana conocida desde la época precolombina por una serie de efectos nutricionales y medicinales. Uno de estos efectos reportados tradicionalmente son sus propiedades para reducir la tensión, el estrés y la depresión. Científicamente se han demostrado sus cualidades nutricionales, su efecto favorecedor de la fertilidad y sus propiedades energizantes. Igualmente, en su composición química se ha demostrado la presencia de varios compuestos capaces de tener efectos biológicos en los seres vivos, como glucosinolatos, esteroides, saponinas, entre otros. Su efecto mejorador del estrés y la tensión, sin embargo, no ha sido aún estudiada científicamente, lo cual fue motivo de este estudio.

Se usaron ratones raza Swiss, los cuales han sido alimentados desde el momento de su ablactancia con una dieta diferenciada dividida en tres grupos: A) Grupo control alimentado con una dieta balanceada comercial habitual; B) Grupo Maca Cruda: alimentados con una mezcla de la dieta balanceada comercial habitual igual que el grupo A, pero a la cual se le había reemplazado un 30 % por Maca Cruda; y, C) Grupo Maca Cocida: alimentados con la dieta balanceada a la cual se le reemplazó un 30 % con Maca Cocida.

Luego de 15 semanas de alimentación con esta dieta diferenciada los animales fueron individualmente sometidos a 4 sesiones de estimulación de estrés con descargas eléctricas no letales y se cuantificaron indicadores de neuroticismo como: características de los ojos, el pelaje, manifestaciones gastrointestinales y vesicales, vasotensión periférica, movilidad del animal, excitación emocional y hábitos alimenticios.

Los resultados mostraron que los animales suplementados con Maca (sea esta cruda o cocida) tuvieron una mayor resistencia al desarrollo de signos de neuroticismo, lograron menores puntajes de neuroticismo y tuvieron desaparición de los signos de neuroticismo más rápidamente que los animales que no recibieron Maca, con una diferencia que en todos los casos fue estadísticamente significativa (Análisis de varianza de Kruskal-Wallis, $p < 0,05$).

A nuestro conocimiento este es el primer estudio que demuestra científicamente las propiedades anti-estrés de la Maca. Se requieren mayores estudios para ratificar esta observación.

(PALABRAS CLAVE: Maca, *Lepidium meyenii*, Estrés, Anti-estrés, productos naturales, etnomedicina).

I. SUMMARY

The Maca (*Lepidium meyenii*) is a Peruvian plant well known since the pre-Inca time for a series of nutritional and medical effects. One of these effects reported traditionally is its property to reduce the tension, the stress and the depression. The nutritional qualities, the improvement effect of the fertility and the energizing property have been scientifically demonstrated. The presence of several chemical compounds (as glucosinolates, sterols, and saponins, among others) has been demonstrated, enabling Maca to explain their biological effects in the alive beings. Their improvement effect on the stress and the tension, however, it has not been even studied scientifically, that which was reason of this study.

We used Swiss mice, which have been fed constantly from the moment of their wean with a differentiated diet divided in three groups. A) Control group: fed with the habitual commercial balanced food (CBF). B) Raw Maca group: fed with a mixture of the CBF, but to which 30 % had been replaced by Raw Maca. C) Cooked Maca group: fed with the CBF but to which 30 % had been replaced by Cooked Maca.

After 15 weeks of feeding with this differentiated diet the animals were individually subjected to 4 sessions of stress stimulation inside the experimental space of Miller. In these sessions one not lethal electric discharge was provided. After electrical stimulation neuroticism indicators were quantified based on: characteristic of the eyes, the characteristic and position of hair, number of feces and urine, temperature of tail, mobility of the animal, emotional excitement and ingestion of food and water, to obtain a stress score.

The results showed that the animal supplemented with Maca (either raw or cooked) they had a bigger resistance to the development of neuroticism signs. In addition, they achieved lower stress scores and they had disappearance of the signs of neuroticism more quickly than the animals that did not receive Maca, with a difference that was statistically significant in all cases (ANOVA, Kruskal-Wallis Test, $p < 0,05$).

To our knowledge this is the first study that scientifically demonstrates the anti-stress property of Maca.

(Key words: Maca, *Lepidium meyenii*, Stress, Anti-stress, natural products, ethnomedicine).

(Presented as an Abstract form at the International Conference on Ethnomedicine and Drug Discovery, Maryland, USA, 1999).

¹ Psicóloga, Clínica Médica Cayetano Heredia, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

² Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia

³ Laboratorio de Inmunología, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

II. INTRODUCCIÓN

La Maca (*Lepidium meyenii*) es una planta peruana conocida desde la época precolombina por una serie de efectos nutricionales y medicinales (1,2). Uno de estos efectos tradicionalmente mencionados es su propiedad reguladora del sistema nervioso central al reducir la tensión, el estrés y la depresión (3).

Dentro de las propiedades que han sido demostradas están la energizante, evaluada en modelos animales (4). Otra propiedad tradicionalmente atribuida a la Maca es su efecto favorecedor de la fertilidad, la cual también ha sido corroborada por varios estudios controlados de investigación en animales de experimentación (5,6). Igualmente, se ha estudiado la composición química de la Maca y se ha demostrado la presencia de varios compuestos químicos capaces de tener efectos biológicos, como glucosinolatos, esteroides, flavonoides, saponinas, entre otros (7,8,9).

Estudios científicos también han demostrado las excelentes cualidades nutricionales de esta planta. Una serie de estudios realizados en nuestro país como en el extranjero, reportan la rica composición de proteínas entre 12 al 18 % (7,10), con proteínas de alta calidad biológica por contener todos los aminoácidos esenciales (11), vitaminas, minerales como zinc y magnesio, entre otros nutrientes (7).

El estrés, descrito desde inicios de este siglo por Selye en el mundo (12) y Pedro Weiss entre otros en el Perú (13), es considerado como el problema de salud de los tiempos modernos. Directamente el estrés ha demostrado tener un efecto negativo sobre la regulación neurovegetativa llevando al desarrollo de hipertensión arterial, e indirectamente influyendo sobre el desarrollo de patologías con alta morbi-mortalidad como accidentes cerebrovasculares o infartos cardíacos (14), además de ser considerado como un problema de salud mayor, ya que el costo para la salud pública es cada vez más alto.

Una de las razones para el incremento sostenido de la frecuencia de estrés en la población es la falta de atención a la prevención del desarrollo de este mal. Las personas habitualmente no son conscientes que no deben permanecer a merced de sus respuestas involuntarias.

Esto hace que a diario aumenten el número de consultas médicas por enfermedades relacionadas al estrés.

Una propiedad tradicionalmente mencionada de la Maca es su efecto mejorador del estrés y la tensión,

sin embargo este efecto no ha sido aún estudiado científicamente. A nuestro conocimiento, este es el primer trabajo científicamente diseñado para evaluar las propiedades anti-estrés de *Lepidium meyenii* (MACA) en animales de experimentación. Los resultados han mostrado un efecto favorable de este producto sobre el desarrollo de parámetros cuantificables de estrés.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

El mantenimiento de los animales se realizó en el bioterio del Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt". Las evaluaciones del neuroticismo en los ratones se efectuaron a cargo del Servicio de Psicología de la Clínica Médica Cayetano Heredia y del Departamento de Psicología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), en Lima, Perú.

A. De los animales experimentales y grupos:

Se utilizaron para este estudio ratones albinos raza Swiss provenientes del bioterio del Instituto de Investigaciones de la Altura de la UPCH. Los animales experimentales mantenían características adecuadas de mantenimiento de la línea murina. Luego del período de lactancia los ratones fueron separados de sus madres y asignados a uno de tres grupos:

Grupo A: CONTROL: Ratones alimentados con una dieta habitual a base de un alimento balanceado comercial (ABC), en este caso fue Purina®, un producto científicamente diseñado para proveer una adecuada nutrición a animales pequeños de experimentación.

Grupo B: MACA CRUDA: Ratones alimentados con un suplemento de Maca Cruda.

Este grupo recibió una mezcla a base del ABC en el cual un 30 % fue reemplazado por Maca Cruda (o sea cada pellet estuvo compuesto de 70 % del ABC y 30 % Maca Cruda).

Grupo C: MACA COCIDA: Ratones alimentados con un suplemento de Maca Cocida.

Este grupo recibió una mezcla a base del ABC en el cual un 30 % fue reemplazado por Maca Cocida (o sea cada pellet estuvo compuesto de 70 % del ABC y 30 % Maca Cocida).

Debido al sabor distinto que tiene la Maca del alimento control, para asegurar que los animales consuman el producto en evaluación, se mezcló el ABC en forma de polvo con el polvo de Maca en cualquiera de sus dos formas. Luego de combinar ambos productos en forma de polvo, se prepararon los pellets en la misma forma

que tiene el ABC original. De esta forma se aseguró que el animal necesariamente consumiera la mezcla completa. Cada grupo estuvo constituido de 4 ratones, 2 machos y 2 hembras, mantenidos en jaulas independientes por grupo asignado y por sexos. Los animales recibieron el alimento y el agua *ad libitum*.

La Maca (*Lepidium meyenii*) utilizada fue Macandina®, Naturalfa®, Química Suiza S.A., cordialmente proporcionada para este estudio.

B. De las Pruebas de Estimulación Eléctrica

Luego de 15 semanas de alimentación con estas diferentes dietas los animales fueron llevados al Laboratorio. Allí los animales luego de un período de adaptación de 12 horas fueron colocados individualmente en el "espacio experimental de Miller". Estos espacios son de 60 cm x 30 cm x 20 cm, cuya base está conformada por una rejilla metálica y en un extremo tiene una puerta de entrada del animal, un espacio en blanco y una rueda de acción.

Se realizaron 6 sesiones para cada animal separadas por 12 horas cada una. Cada sesión fue de 10 minutos de duración. La sesión inicial fue de adaptación del animal para el reconocimiento de la jaula sin que reciban ninguna descarga eléctrica. De la primera a la cuarta sesiones, en forma sorpresiva y sin periodicidad (en cualquier momento durante la sesión), el animal recibió una descarga eléctrica de 40 voltios, 0,5 amperios, y de 5 segundos de duración. Durante la sesión de trabajo un observador registró las conductas del sujeto, según la escala de neurosis.

En las sesiones 5 y 6 se colocó al animal en el espacio experimental de Miller, pero el animal no recibió descarga eléctrica alguna, pero se continuó registrando las conductas de neuroticismo del sujeto. Estas sesiones fueron para evaluar la velocidad de retorno del animal a su condición normal o sea a la pérdida de los signos de neuroticismo.

C. De la Escala de Neuroticismo a Evaluar

Inmediatamente después de la descarga eléctrica el animal fue observado cuidadosamente. En las sesiones sin descarga eléctrica, se observaron las características durante el período de permanencia en el espacio experimental de Miller.

Para evaluar los signos exteriores de neuroticismo se utilizó la escala de neuroticismo desarrollada por López (15), la cual se caracteriza por ser una evaluación de tipo cuantitativa. En resumen los parámetros a evaluar y sus puntajes asignados fueron los siguientes:

ITEM	PUNTAJE
A. OJOS:	
Normales	0
Saltones	1
Párpados y Ojos Saltones	2
B. PELAJE:	
Normales	0
Erizados	1
Frisados y Sectorados	2
Frisados y Divididos	3
C. GASTROINTESTINALES Y VESICALES:	
No deposiciones y/u orina	0
01 defecación y/u orina	1
Deposiciones acuosas	1
≥2 deposiciones y/u orina	2
D. VASOTENSIÓN PERIFÉRICA (Cola):	
Cola tibia	0
Diferente color de cola	1
Cola Fría o Caliente	1
E. MOVILIDAD DEL ANIMAL:	
Desplazamiento normal	0
Se duerme	1
Quieto despierto	1
Hipermovilidad	1
F. EXCITACIÓN EMOCIONAL:	
Chillido sin choque	1
Jadeo	1
Eructos	1
Vómito	1
Autoagresión	1

Las sesiones con estimulación eléctrica nos sirvieron para evaluar la adquisición de respuestas neuróticas y el puntaje máximo de estrés al cual llega cada animal en cada grupo en cada sesión

Las sesiones sin estimulación eléctrica nos sirvieron para evaluar la velocidad de normalización o de desaparición de las características de neuroticismo en cada animal.

D. Del Análisis Estadístico de los Datos

Se hicieron evaluaciones comparativas entre el puntaje de estrés desarrollado por los animales de cada grupo en las diferentes sesiones con o sin estimulación eléctrica.

Se utilizó un paquete estadístico, el SPSS para este análisis. El estadístico utilizado fue el análisis de varianza de Kruskal-Wallis para comparación de muestras independientes. El nivel de significancia utilizado fue de 0,05.

IV. RESULTADOS

RESPUESTA GENERAL

Los animales en los tres grupos toleraron adecuadamente las dietas experimentales. Las curvas de crecimiento tanto del grupo que recibió el ABC (grupo control), como de los grupos alimentados con el suplemento sea de Maca Cruda como Cocida mostraron curvas de crecimiento adecuadas durante todos los tiempos de la evaluación que duró por 100 días (16), en otras palabras ningún animal en cualquiera de los grupos mostró evidencias de desnutrición ni de sobrepeso.

Todos los animales toleraron los experimentos en todas sus fases. No se observó mortalidad ni cambios en el comportamiento en el período de observación posterior a su permanencia en el espacio experimental de Miller.

RESPUESTA AL ESTRÉS

En cuanto al puntaje de estrés se observó que los animales alimentados con Maca, sea esta Cruda o Cocida tuvieron un puntaje de estrés significativamente menor que el grupo control que recibió el alimento balanceado comercial, durante todos los puntos de observación ($p < 0,05$, Análisis de varianza, de Kruskal-Wallis). Ver tabla 1.

Tabla 1. El efecto anti-estrés de la Maca Cruda y Cocida en ratones.

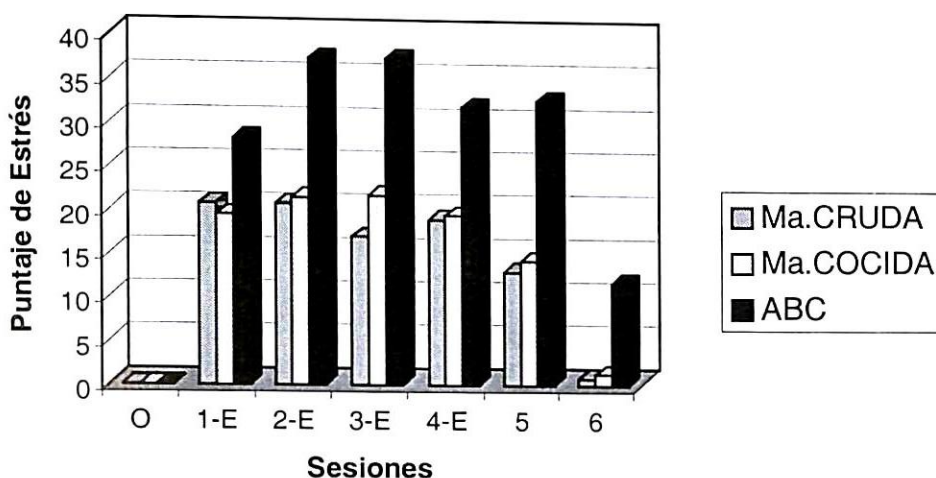
SESION	MACA CRUDA (media ± ES)	Rango de Medias	MACA COCIDA (media ± ES)	Rango de Medias	ABC (media ± ES)	Rango de Medias
0	0	0	0	0	0	0
1-E	20.75 ± 4,99 (*)	5,13	19.5 ± 4,04	4,25	28.25 ± 3,59 (**)	10,13
2-E	20.25 ± 5,56	4,75	21.5 ± 2,08	4,25	37.5 ± 5,32 (**)	10,50
3-E	17 ± 5,29	3,88	21.75 ± 7,41	5,13	37.5 ± 4,8 (**)	10,50
4-E	19 ± 4,76	4,63	19.5 ± 4,04	4,38	32 ± 6,88 (**)	10,50
5	13 ± 3,56	4,25	14.25 ± 3,69	4,75	32.75 ± 4,03 (**)	10,50
6	0.75 ± .96	4,38	1.25 ± 1,89	4,63	11.75 ± 1,71 (**)	10,50

(*) Los puntajes representan la media (± Error estándar) de la sumatoria de las características autonómicas de neuroticismo
(**) Representan diferencias estadísticamente significativas comparadas al grupo control, $p < 0,05$
E = Representa sesión con estimulación eléctrica
ES = Error estándar
ABC = Alimento Balanceado Comercial

Luego de las cuatro sesiones de estimulación eléctrica igualmente se observó que en las sesiones sin estimulación los animales suplementados con Maca sea Cruda o Cocida tuvieron una recuperación de los puntajes de estrés mucho más rápida que el grupo con-

trol, teniendo en la sexta sesión ambos grupos Maca un puntaje cercano a cero (puntaje de estrés grupo Maca Cruda [0,75], Maca Cocida [1,25], mientras el grupo control aún mantenía un puntaje de estrés significativamente más alto [11,75], $p < 0,05$), como puede observarse en el gráfico 1.

Gráfico 1. El efecto anti-estrés de la Maca Cruda y Cocida vs Control en ratones.



El puntaje de estrés representa la media de la sumatoria de las características autonómicas de neuroticismo.

E = Representa sesiones con estimulación eléctrica

ABC = Alimento Balanceado Comercial

En la comparación entre el grupo Maca Cruda y Maca Cocida, a pesar que en la mayoría de las sesiones se apreciaba un menor puntaje de estrés para el grupo Maca Cruda, sin embargo estas diferencias no lograron significancia estadística.

V. DISCUSIÓN

En el caso de los seres humanos, nuestras experiencias estresantes provienen de nuestro entorno, el cual nos presenta constantemente demandas de adaptación a diferentes factores externos o de relación interpersonales. En lo fisiológico necesariamente pasamos por etapas de desarrollo, algunas de las cuales son más difíciles como la adolescencia, el envejecimiento o situaciones eventuales como las enfermedades, los accidentes, etc., lo cual puede eventualmente generar estrés mayor de lo fisiológico en algunos individuos (17).

No se puede escapar a todas las situaciones estresantes que hay en nuestras vidas ni evitar completamente nuestra respuesta innata a las amenazas, pero si podemos aprender a contrarrestar nuestras respuestas habituales al estrés, aprendiendo a relajarnos y/o con la ingesta de productos sean estos farmacéuticos o naturales que faciliten estos mecanismos protectivos (18).

Estas experiencias estresantes pueden intentar repetirse en animales de experimentación. Si bien en los tiempos

de Pavlov se consideraba una aberración científica extrapolar las experiencias que se realizan con animales a la psicología o la psicopatología humana, los datos coincidentes de tipo biológico y conductual que se hallan en estos experimentos sirven de base para un trabajo de mayor envergadura que sirviera para mejorar los estados de ansiedad o depresión en humanos.

Existen algunos productos farmacéuticos dirigidos a controlar este desorden, sin embargo, se han asociado con el desarrollo de efectos colaterales frecuentes (19), lo cual genera la necesidad de la búsqueda de nuevas posibilidades terapéuticas, dentro de las cuales están los productos naturales milenariamente usados para este fin.

En las últimas décadas está ocurriendo una tendencia mundial hacia la revalorización de productos naturales utilizados medicinalmente desde tiempos inmemoriales por poblaciones aborígenes para el cuidado de su salud (20). Sin embargo, paralelamente a esta tendencia mundial se cultiva la experimentación científica desarrollada desde hace algunas centurias en las culturas modernas occidentales. Y es una exigencia actual el hecho que propiedades tradicionalmente atribuidas a productos naturales tengan que demostrar científicamente la validez de sus atributos. Pero diversos productos naturales que han sido utilizados por milenios por las poblaciones pueden realmente tener las propiedades atribuidas, a

pesar de que éstas no hayan sido aún demostradas por los métodos científicos occidentales (21). Por eso se hace importante estudiar las propiedades tradicionalmente atribuidas a un producto en modelos científicamente diseñados.

Existen ya algunas publicaciones demostrando la eficacia de ciertos productos naturales sobre el estrés y sus complicaciones.

Alvarez Avalos en 1988 realizó un estudio sobre el efecto del *Aloe barbadensis* administrado en diferentes formas sobre la prevención de la producción de lesiones gástricas inducidas por estrés experimental en ratas, demostrando que la administración del jugo de hojas frescas y de su extracto por vía oral disminuyó significativamente el número de lesiones (22).

El mismo autor en 1994 determinó la acción protectora de un grupo de plantas medicinales en las lesiones gástricas inducidas por estrés por inmovilización y por frío en ratas. Se evaluaron las especies *Piper aduncum*, *Cymbogon titratus*, *Ocimum sanctum*, *Plantago major*, *Justicia pectoralis*, *Cajanus indicus*, *Pseudelephantopus spicatus*, *Ipomea tuba* y *Lawsonia inermis*. Las únicas que demostraron este efecto protector fueron *Piper aduncum* y *Pseudelephantopus spicatus* que mostraron disminuir significativamente el número y severidad de las lesiones gástricas (23).

Al momento actual uno de los productos quizá mejor estudiados con efecto sobre el sistema nervioso central es la planta de Saint John (*Hypericum perforatum*), la cual ha ganado bastante popularidad en varios países como agente antidepresivo (24). Un meta-análisis realizado para 23 estudios clínicos realizados para este producto natural ha arrojado un efecto benéfico en un total de 1757 pacientes con depresión (25), habiendo mostrado resultados que no diferían significativamente del logrado por antidepresivos tricíclicos (26). El efecto molecular mejor demostrado para St. John's wort ha sido la capacidad inhibitoria sobre los receptores GABA_A y GABA_B (27). Sin embargo se investigan otros efectos moleculares en el sistema nervioso central (28).

Nuestra investigación demuestra, en un ensayo científico controlado, el efecto mejorador del estrés atribuido por milenios a la MACA.

El hecho que tanto con el producto crudo como cocido se observe una mejoría sin diferencias significativas cuantitativas, hace sospechar que el o los componente(s) causante(s) de este efecto no son deteriorados por el proceso de cocimiento, lo que explicaría el hecho que se hayan observado estos efectos tradicionalmente, dado que la población usualmente consume la Maca en forma de alimento cocinado.

Debido al tamaño muestral reducido de esta evaluación se hace necesario continuar las investigaciones en este tipo de efecto terapéutico de la MACA, realizar estudios en humanos, así como continuar profundizando el conocimiento sobre los mecanismos de acción de estos productos.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Matos R: La Maca: Una Planta Peruana en Extinción. Cielo Abierto 1994:3-9.
2. Antúnez de Mayolo S: La Nutrición en el Antiguo Perú. Banco Central de Reserva del Perú. Fondo Editorial, Lima, Perú. 1986.
3. Solís R. Producción de Maca en la Meseta de Bombón. Cerro de Pasco. Perú. 168 pags.
4. Salas A, Uriarte O : Investigación de los Efectos de la Maca (*Lepidium meyenii*) en la Nutrición y la Actividad Vigorizante en ratones. Libro de Resúmenes del VI Congreso Peruano de Nutrición. 13 al 17 Octubre 1997.
5. Condor D: La influencia de la Maca en el Incremento de peso, en la reproducción y descendencia de borregas en la cooperativa comunal San Ignacio de Junín. Tesis Ing. zootecnista. Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión. Cerro de Pasco, Perú. 1990.
6. Alvarez C. Influencia de diferentes niveles de Maca en los parámetros reproductivos de cuyes. Tesis de Ingeniero Zootecnista. Universidad Daniel Alcides Carrión. Cerro de Pasco. Perú. 1994.
7. Dini A, Magliuolo G, Rastrelli L, Saturnino P, Schettino O: Chemical composition of *Lepidium meyenii*. Food Chemistry 1994;49:347-349.
8. Quintanilla R, Plaza A, Lock O. Análisis cuantitativo de glucosinolatos en Maca (*lepidium mayenii* Walp) y sus formulaciones farmacéuticas por HPLC. Libro de Resúmenes del 24° congreso Latinoamericano de Química. Lima, Perú 2000: PN - 064.
9. Apumayta UP, Lock O: La Maca, Importante Especie Vegetal Peruana Merece un Mayor Estudio. Revista de Química (PUCP) 1993;VII:211-217.
10. Baquerizo G: Estudio Químico Bromatológico del *Lepidium meyenii* Walp y del *Aiphanes detoidea* Burret. Tesis de Bachiller en Medicina Humana. UNMSM. Lima, Perú. 1968.
11. Instituto Italo-Latinoamericano: La Maca "Il ginseng delle Ande" e altre radici e tuberi andini. Serie Scienza 10. Roma, Italia. 1998.

12. Selye, Hans. The physiology and pathology of exposure to stress. Acta Inc. Medical Publishers, Montreal, Canadá. 1950.
13. Weiss, P: La Biología de la Altura y Teoría del Stress. Revista médica del Hospital Obrero 1957;6:3-20.
14. Nakagawa Y, Takabayashi H, Takahasi S, Tatara K. The relationship between stress and health indicators in an urban population-from a study of subjects selected by sex and age groups who underwent health check-ups in S city in Osaka Prefecture. Nippon Eiseigaku Zasshi 1998;53:407-19.
15. López C. La secuencia de presentación de estímulos y de los programas de reforzamiento en la instauración de neurosis experimentales. Tesis Bachiller. Mención en Psicología. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. 1980 :148 pag.
16. Marco Canales, José Aguilar, Ana Prada, Adolfo Marcelo, Cecilia Huamán, Luz Carbajal. Evaluación Nutricional de *Lepidium meyenii* (MACA) en ratones albinos y su descendencia. Archivos Latinoamericanos de Nutrición 2000;50(2):126-133.
17. Bertlett CJ, Coles EC. Psychological health and well-being: why and how should public health specialists measure it?Part 2:Stress, subjective well-being and overall conclusions. J Public Health Med 1998;20:288-294.
18. Davis M, McKay M. Técnicas de autocontrol emocional. Ed. Marines Roca S.A., Barcelona, España, 1986.
19. Lau CE, Heatherington AC. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of stimulatory and sedative effects of alprazolam: timing performance deficits. J Pharmacol Exp Ther 1997;283:1119-29.
20. Farnsworth NR. Ethnopharmacology and future drug development. The North American experience. J Ethnopharm 1993;38:145-152.
21. Johns T. The Añu and the Maca. J Ethnobiology 1981;1:208-12.
22. Álvarez Avalos. Efectos de la administración del *Aloe barbadensis* en el desarrollo de la úlcera gástrica experimental en ratas. Rev Cuba Farmacol 1988;22:91-7.
23. Álvarez Avalos. Valoración de la actividad antiulcerosa de varias plantas medicinales. Rev Cuba Farmacol 1994;28:138-41.
24. Fugh-Berman A, Cott JM. Dietary supplements and Natural Products as Psychotherapeutic Agents. Psychosomatic Med 1999;61:712-728.
25. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St. John's wort for depression - an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. BJM 1996;313:253-8.
26. Wheatley D. LI 160, an extract of St. John's wort, versus amitriptyline in mildly to moderately depressed outpatients - a controlled 6-week clinical trial. Pharmacopsychiatry 1977;30(suppl 2):77-80.
27. Cott JM. In vitro receptor binding and enzyme inhibition by *Hypericum perforatum* extract. Pharmacopsychiatry 1997;30(suppl 2): 108-12
28. Müller WE, Rolli M, Schäffer C, Hafner U. Effects of *Hypericum* extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. Pharmacopsychiatry 1997;30(suppl 2):102-7.

IMPACT AND MID-TERM ASSESSMENT OF CORONARY PATIENTS REHABILITATED WITH INTERMITTENT SIMULATED HYPOXIA TECHNIQUE¹

Emilio A. Marticorena; José M. Marticorena; Luz Oyola Bardalez; Víctor Rodríguez; Félix García Godos; David Alfaro; Luis Fernández Dávila; Ricardo Coloma; Abel Contreras Gonzalez; Isabel Gutiérrez; Camilo Zamora; Félix Villavicencio.

Instituto Nacional de Biología Andina, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Mayor de San Marcos; Fuerza Aérea Peruana,
"Hospital Las Palmas y Hospital Central", Lima-Perú.

RESUMEN

El objetivo principal de la presente investigación fue evaluar el impacto de la técnica de altura simulada con cámara hipobárica en rehabilitación de pacientes con revascularización coronaria con y sin infarto de miocardio.

Las siguientes variables, pre y post rehabilitación luego de programa cuatro meses después, mostraron recuperación hasta el final del tiempo de observación (4 meses) siguiendo el protocolo previamente establecido.

Dado que no hubo participación de actividad física/aeróbica programada los resultados se consideran vinculados preferentemente al efecto de la hipoxia y consecuencia de cambios centrales más que periféricos.

Palabras Clave: Rehabilitación Coronaria, Hipoxia, Arritmia, Isquemia, Potenciales Tardíos, Perfusión, Bioquímica.

SUMMARY

Main objective of the present investigation were evaluate the impact of the simulated hypoxia technique – hypobaric chamber – to rehabilitate coronary bypassed with of without myocardial infarction.

The following variable, pre and post rehabilitation four months program were explored: myocardial ischemia, arrhythmia, late potentials, myocardium perfusion and molecular biochemistry. The last two were observed in follow up of four months. Results, shows general improvement. The follow up items, remained improved until protocol finish. Exercise was not utilized. Findings are consider principally related to hypoxia. Mainly due to central rather than periphery recoveries.

Keywords: Coronary Rehabilitation, Hypoxia, Arrhythmia, Ischemia, Late Potentials, Perfusion, Biochemistry.

INTRODUCTION

Previous observations utilizing high altitude hypoxia (HAH) to rehabilitate coronary bypassed patients with or without myocardial infarction, shows a quickly recovery (Marticorena, 1984-85; Marticorena and Marticorena, 1990; Marticorena et al 1993). Because in this procedure, patient does exercise while are mountaineering, an hypobaric chamber hypoxia (HCHH) was utilized to test such type of environment. Results showed similar and consistent improvement on peripheral central and metabolic parameters (Marticorena et al 1993; Marticorena et al 1994; Marticorena et al 1995; Marticorena et al 1995). There after, we did search for additional variables focusing on: 1) Effect of hypobaric hypoxia (HH) on myocardium ischemia and conduction system, 2) Four months follow up of: a) myocardium perfusion and b) molecular biochemistry.

MATERIAL AND METHODS

HYPOXIA HYPOBARIC CHAMBER TECHNIQUE

Simulated hypoxia technique utilizing hypobaric chamber, follows procedures based in a natural high altitude technique, developed by (Marticorena, 1984-85; Marticorena and Marticorena, 1990; Marticorena et al 1993; Marticorena 1993). It consist in intermittent and progressive hypoxia exposure beginning at sea level and finishing at 5000 m. Session, were scheduled in a weekly basses, for four hours each time, during four consecutive months (Marticorena et al 1993; Marticorena et al 1994; Marticorena et al 1995; Marticorena et al 1995).

¹ Presented at the Second World Congress on High Altitude Medicine and Physiology. Cuzco, Perú, September 24-27, 1996.
Correspondece to: Emilio A. Marticorena, M.D. Papini 161, Lima 41, Perú

SERIAL OF PATIENTS. PROCEDURES

Series A
Patients

Five patients, all men, age range 44 to 67 years, mean 57. All hypertensive; three with old myocardial infarct; one with angina. Elapsed surgery time, between 10 years and 2 months and 1 year and 3 months, mean 3 and 5 m. Number of coronary grafts between one and four.

Procedures
Myocardial Ischemia and Arrythmias

Centra Multifunction Cardiology Workstation Marquette Electronics, USA, Centra Holter System – Software Enhancements – version 002 D, were utilized. Twenty four hours regular procedure were used to investigate myocardial ischemia and arrythmias (Deedwania 1992). This includes four hours of patient under simulated hypoxia.

Myocardial Perfusion

Myocardial perfussion were obtained on rest and exercise by standar plannar procedure utilizing Elscint 415 – W Unit. MIBI – TC 99 m (metil butil isonitrilo – tecnecio m) in uniform doses were used. The observation were not quantified. Three controls were taking. First, previous HCHH program, second after programs finish, and third four months later.

Molecular Biochemistry

Hewlett Packard Spectrophotometer 89532A UV – Visible Unit, USA were utilized to evaluate molecular biochemistry, according Adams method (Adams 1963). Controls did follow myocardial perfusion schedule.

Serie B
Patients

Eight patients, seven man, one female. Five hypertensive. Four with old myocardial infarct, two with arrythmia, one with angina. Elapsed surgery time, between 12 years and 5 months, mean 3 and 5 m. Number of coronary grafts between four and two.

Procedure

Late potenciales

Multifunction Cardiology Workstation – Marquette Electronics, USA. Centra 306 DB Software were utilized to register late potenciales signals.

STATISTIC ANALYSIS

The paired t test was applied to compare the variables between pre and post, 2 and 4 months after simulated hypoxia program.

RESULTS

Serie A

Myocardial Ischemia

No myocardial ischemia appeared in any patients at the time were exposed up to 5000m, highest limit for the protocol. A tendency to diminish ST depression were observed in one, became isoelectric in other, and remained normal in other three. Table 1.

TABLE 1. Coronary Rehabilitation with high altitude simulated Hypoxia			
24 HOLTER MONITORING: S-T CHANGES			
SUBJECT No. (Age)	INITIAL SL. CONTROL (18 h) ST ↓ mm	HYPOB. CHAMBER (4h) 5000m ST ↓ mm	SL FINAL CONTROL (2h) ST ↓ mm
1 (44)	—	—	—
2 (52)	—	—	—
3 (60)	—	—	—
4 (62)	12-0.4	0.6	0.6-0.5
5 (67)	0.2	—	—

ST = S-T segment changes. SL = sea level.

No single patient became abnormal on S-T. On contrary, under hypoxia S-T depression diminish in patient 4 and became isoelectric in patient 5.

Arrythmias

Consistent diminution of supraventricular and ventricular extrasistolia during hypoxia (H) were appreciated in all patients. Table 2.

TABLE 2. Coronary Rehabilitation with high altitude simulated Hypoxia						
24 HOLTER MONITORING: P. VENT. CT						
SUBJECT No. (Age)	INITIAL SL. CONTROL (18 h)		HYPOB. CHAMBER (4h) 5000m		SL FINAL CONTROL (2h)	
	SUPCT.	P. VENT. CT.	SUPCT.	P. VENT. CT.	SUPCT.	P. VENT. CT.
1 (44)	1 - 0	2 - 0	—	1 - 0	—	—
2 (52)	1 - 0	7 - 0	—	1 - 0	—	—
3 (60)	3 - 0	266 - 2	1 - 0	1 - 0	5 - 0	16 - 0
4 (62)	2 - 0	3 - 0	1 - 0	1 - 0	—	—
5 (67)	5 - 0	18 - 1	—	2 - 0	—	—

SL = sea level. SUPCT = supraventricular contraction. P. VENT. CT = premature ventricular contraction.

During hypoxia all patients diminish both, supraventricular and ventricle contractions.

Myocardial Perfusion

In all patients showing myocardial ischemia, increased myocardial perfussion were found after four months HCHH program. This myocardium improvement did remain stable in the following four months control. Table 3.

TABLE 3. Coronary Rehabilitation with high altitude simulated Hypoxia

MYOCARDIAL PERFUSION - FOLLOW UP OBSERVATIONS				
SUBJECT No. (Age)	COMPROMISE	BASELINE	END OF 4 MOS. PROG.	4 MOS. AFTER END OF PROG.
1 (44)	Inf. Post.	Isch. +	Isch.-	Isch.-
2 (52)	Ant. Apic.	Isch. +	Isch.-	Isch.-
3 (60)	Ant. Sept.	Isch. ++	Isch.+	Isch.+
	Diaphr.	Isch. +	Isch.-	Isch.+
4 (62)	Diaphr.	Nec. +	Nec.+	Nec.+
	Inf. Apic.	Isch. +	Isch.-	Isch.-
5 (67)	Inf. Apic.	Nec. +	Nec.+	Nec.+
	Post. Lat.	Isch.-	Isch.-	Isch.-
5 (67)	Post. Lat.	Nec. ++	Nec.++	Nec.++
Isch = ischemia. nec. necrosis				

All Patients who had myocardial ischemia improved. All benefits remained improved up to last control.

Molecular Biochemistry

Improvement of metabolic performance at the end of four months regular program were found. Those values remained improved statistically significant up to end of the protocol, four months later. Table 4 and 5.

TABLE 4. Coronary Rehabilitation with high altitude simulated Hypoxia

MOLECULAR BIOCHEMISTRY - FOLLOW UP OBSERVATION							
2- 3 DPG (4.5 - 5.5 u mol/ml)				ATP (38 - 62 u mol/dl)			
B	F	2M	4M	B	F	2M	4M
5	21	19	16	36	67	56	52
p <0.001 <0.001 <0.001				<0.01 <0.01 <0.01			
2 - 3 DGP = 2 - 3 Diphosphoglyceric acid. ATP = adenosine 5' triphosphate. B = basal. F = final. 2M = two months control. 4M = four months control.							

Both variables became early stimulated by hypoxia and remained similar until the last control.

TABLE 5. Coronary Rehabilitation with high altitude simulated Hypoxia

MOLECULAR BIOCHEMISTRY - FOLLOW UP OBSERVATION											
ICDH 40-360 (U/ml)				HBDH 56-126 (U/L)				LDH 125-236 (U/L 25°C)			
B	F	2M	4M	B	F	4M		B	F	2M	4M
93	239	171	168	56	93	70		65	105	89	85
p <0.01 <0.01 <0.01				<0.01 <0.01				<0.001 <0.01 <0.01			
ICDH = Isocitrate dehydrogenase. HBDH = alfa hydroxybutyrate. LDH = lactate dehydrogenase. B = basal. F= final. 2M = two months control. 4M = four months control.											

Stimulation of aerobic and anaerobic paths are observed until last control.

Serie B

Late Potencials

In one patient late potencials were present before the program. At the end of four months, such abnormalities

dissapeared. In other one, who was borderline, late potencials became clearly normal. Table 6.

TABLE 6. Coronary Rehabilitation with high altitude simulated Hypoxia

LATE POTENCIALS ON SIGNAL - AVERAGED ECG						
SUBJECT No. (Age)	TOTAL QRS DURATION-FILTERED (>114 m.s.)		DURATION OF HFLA SIGNALS (>38 m.s.)		RMS VOLTAG TERM 40 m.s. (<20 m.s.)	
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
1 (39)	126	107	38	17	18	43
2 (44)	113	104	36	29	25	31
3 (45)	120	119	48	31	20	26
4 (54)	98	99	21	23	78	53
5 (56)	94	97	19	22	59	56
6 (61)	100	100	15	18	67	56
7 (63)	104	103	38	39	34	26
8 (67)	113	114	32	32	37	35
MEAN 54	108	105	31	26	42	41
P	NS		NS		NS	
HFLA = Low amplitud signal duration. RMS = root = mean square voltage in terminal 40 miliseconds. NS = no significant.						

Tendency to show better performance in all three parameters. Although, no satistically differences were found.

Discussion

Myocardial Ischemia. Atrial and Ventricu-lar Premature Contractions

Lessening myocardial ischemia and atrial and ven- tricle premature contractions were found. This are probably due to adenosine effect (Lerman 1990; Muñoz et al 1984; Di Marco et al 1985). This metabolit, is controlled by Pa O₂ (Amsterdam and Mason 1977; Fox et al 1974; Berne 1974). High adenosine could increase coronary flow, and might controls heart ar- rythmia too.

During extreme altitude (6,500 – 8,2000 m), myocar- dial ischemia and arrythmia was mentioned (Westphal et al 1994), although myocardial contractility is well maintained at 8,000 m (West 1993). Our patients, goes no further than 5,000 m therefore, were not exposed to critical altitude 7,000 – 8,000 m (Hulleman 1978; Horbein 1996; Kayser et al 1992).

Late Potencials Signal – averaged electro- cardiographic (SAECG)

Late potencials (LP), exits (Breithardt, et al 1991), in any specific case if 2 of the 3 following parameters are present: total QRS duration-filtered (> 114 ms) low amplitude signal duration (> 38 ms) and root- mean square voltage in terminal 40 ms (< 20 uV).

In two of five patients with abnormal SACG, this became normal. In the remaining cases, tendency to show better SAECG were found. Outcome of LP could be related to improvement of retard ventricular activation (Gomez et al 1989) and successful coronary perfussion Boehlerer et al 1992; Ragosta et al 1993). In both cases, could be

associated to adenosine increment due to hypoxia (Amsterdam and Mason 1977; Fox et al 1974; Berne 1974).

Hypoxia. Coronary Flow. Myocardial Perfusion. Molecular Biochemistry

Coronary flow/myocardial perfusion, are each another close associated to metabolic myocardium requirements (Amsterdam and Masson 1977). This mechanism works under several stimulus such hypoxia, (Amsterdam and Masson 1977; Fox et al 1974; Berne 1974; Kaijser, Grubbstrom and Berglund 1996). Acute low PO₂ at myocardium it will increase coronary flow (Amsterdam and Masson 1977; Fox et al 1974, Berne 1974; Grover 1993). This should occurs, by adenosine production (Amsterdam and Masson 1977; Fox et al 1974; Berne 1974). Other events precipitated by H might also take place. Relaxation of smooth muscle and endothelium cells should be achieved by cellular increasing of guanosin 3', 5' - cyclic monophosphate (cGMP) (Star 1993; Furchgott and Zawadki 1980; Kukreja and Hess 1992) or adenosine 3'5' cyclic monophosphate (cAMP) concentration (Westendorp et al 1992; Sun et al 1996). This two second messengers are related to nitric oxide (NO), endothelium derived relaxing factor (Star 1993; Furchgott and Zawadki 1980; Kukreja and Hess 1992) and to adenosine triphosphate (ATP). (Villavicencio 1993) respectively. Thus, the NO results from adenine nucleotides (ATP) (Star 1993), and ATP increases by hypoxia. In relation with NO, nitric oxide synthase (ONS), also goes up under hypoxia (Arregui 1996).

Plasma atrial natriuretic peptide (ANP), can also be associated with cGMP level (Westendorp et al 1993). Widespread results exists respect to ANP, and hypoxia (Richalet et al 1991; Antezana et al 1994). Report resembling H protocol – for other purposes – shows increment of ANP (Westendorp et al 1993) as well as on rest at high altitude (Milledge 1994).

Peripheral or Central Improvement

To establish frontiers between periphery and central improvements by biochemistry findings in the present study is not easy.

Recovery of heart function by left ventricle shortening, ejection fraction, and myocardial perfusion utilizing HCHH to rehabilitate coronary patients should indicate that central rather than peripheral improvements could be most important. (Marticorena and Marticorena 1994; Marticorena et al 1995; Marticorena et al 1995).

Follow up Recovery Findings: Myocardial Perfusion. Biochemistry

Endothelial cells and smooth muscle vessels, when are stimulated by H, could remain in such a new condition

for some time. This responses resembles, what is seen in fragile respiratory changes due to exposure to high altitude. (Muza et al 1994) found for example, that augmentation of hypoxic ventilatory chemosensitivity persist at least for one week following descent.

Group Controls

According investigation nature, the observed patients, can be their own control (Niebauer et al 1994). This should be the present case. Two circumstances could be discussed around this point:

a) Hypoxia: Specific Stimulus

Changes from basal control and those in between, are both significantly different compared with basal stage. All controls did move to only one pattern. Therefore, it can not be circumstantial or unrelated findings either. On contrary, looks, as a consisting responses, probable due to hypoxia.

Hypoxia can improve physical training (Gippenreiter and Suslow 1996; Hoppler 1996). Intracellular signals can be initiated by hypoxia. (Webster and Nanette 1996). Physiological and biochemical H changes are inclusive, sensitive to selection in different lineage (Hochachka 1996) Intermittent H exposures shows changes in between central and chronic H exposure (Jalil et al 1996).

All this mechanisms, are matter of interpretation when is applied to any H research line, like the present investigation. Is telling us also, that the importance of H is similar to hyperoxia. Hypoxia and hyperoxia can be good or bad. It can give us health or disease. Even can kill us. It will depends only, how we use them.

b) Rehabilitation: Stage Patients

Patients in both series were over three years average after coronary bypass. Spontaneous recovery after such period of time is unlikely. It occurs usually within the first three to four months after surgery (Oldenburg et al 1995).

Possibilities to use simulated hypoxia technique

The simulated H technique can be applied as an alternative procedure of the natural H system. Both procedures, however are under specific modalities. This is in relation with degree, limit of time and frequency of H exposure, etc. therefore, this technique can not be generalized to other altitudes, over 5,000 m for example.

Current Indications

Limitations to practice physical exercise due to muscular-skeletal diseases.

Exercise training can not be desirable in various circumstances: in patients with myocardial ischemia, O₂ demand is not reduced with exercise training (Digenio, Avril-Slaving and Daly 1996). Training in patients with angina at 100% of ischemia level is not beneficial and the functional capacity may even get worse (Sainz et al 1996).

Possible Future Indications

Unestable angina
Severe arrhythmia
Critical low ejection fraction

Reperfusion syndrome due to angioplasty, coronary bypass, trombolysis, or any conditions increasing free radicals or antioxidants depletion. Inclusive, hypoxia can increase antioxidants level (Sandoval et al 1996; Krasyuk, Beloshitsky and Povstynan 1996).

Possible Limitations

High sensitivity to hypoxia at the brain (Horbein 1996; Garrido et al 1995) or lungs level.

Severe Cor pulmonale.
Brain severe circulatory impairment.
Sickle cell.

ACKNOWLEDGMENT

This investigation was supported in the part by CONCYTEC. We are in debt to Ruth Fitzmaurice Pereyra, Herbert Gutiérrez, Pedro Castillo, Juan Silvera, José Yarasca, and Segundo Chang for their technical assistant.

REFERENCES

- Adams H (1963) Adenosine 5' -Triphosphate. Determination with Phosphoglycerate Kinase. In: *Methods of Enzymatic Analysis*. HU Bergmeyer, edited by Academic Press New York. p539-543.
- Amsterdam EA and Mason DT (1977) Coronary artery disease: pathophysiology and clinical correlations. In *Exercise in Cardiovascular Health and Disease*, edited by Amsterdam EA. Wilmore JH, De Maria AN, New York, EEUU: York Medical Books, p13-34.
- Antezana AM., Richalet J-P., Noriega I., Antezana G (1994) Hormonal changes in high altitude natives. First World Congress of High Altitude Medicine and Physiology, La Paz Bolivia, Abst. p78.
- Arreguia (1996) The Brain at high altitude: the clinical problem and the experimental approaches. *Acta Andina Vol V (2)*, 57-58.
- Berne RMC (1974) The Coronary Circulation. In *The Mammalian Myocardium*, edited by Langer G, Brady A, New York, EEUU: John Wiley & Sons, p 251-281.
- Boeherer., Gladmann DB., Lancet RA., et al (1992) Effect of coronary angioplasty on late potentials one to two weeks after acute myocardial infarction (1992) *Am J Cardiol.* 70:1515-1519.
- Breithardt T G., Cain M., El-Sherif N., et al (1991) Standards for Analysis of ventricular late potentials using high-resolution or signal-averaged electrocardiography, *J.A.M. Coll. Cardiol.* 17: 999-1006.
- Deedwania PC and Carbajal E (1992) Valoración mediante electrocardiografía ambulatoria de pacientes con arteriopatía coronaria asintomática, inestable y estable en cuanto a isquemia miocárdica. In *Clinicas Cardiológicas de Norteamérica. Electrocardiografía ambulatoria. Conceptos clínicos actuales*, edited by Crawford MH and Kennedy HL, Mexico: MC Graw-Hill, p423-237.
- Digenio AG., Avril-Slaving L., Daly JE (1996) Physiological responses to exercise training in patients with silent and symptomatic myocardial ischemia. VI World Congress of Cardiac Rehabilitation. Buenos Aires, Argentina Resumen 36.
- Dimarco J., Sellar DT., Greenberg ML., et al (1985) Diagnostic and therapeutic use of adenosine in patients with supraventricular tachyarrhythmias. *J. Am. Cardiol.* 6:417-425.
- Fox A.C., Reid GE., Glassman E, et al (1974) Release of adenosine from human hearts during angina induced by rapid atrial pacing. *J. Clin. Invest.* 53: 1447-57.
- Furchgott RJ., Zawadki JV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, *Nature* 288:373-376.
- Garrido E., Segura R., Capdevila A., et al (1995) New evidence from magnetic resonance imaging of brain changes after climbs at extreme altitude. *Eur. J. Appl. Physiol.* 70: 477-481.
- Gippenreiter YB., Suslov FP (1996) Sports training at moderate altitude as an effective means to enhance specific working capacity at sea level. *Acta Andina Vol V (2)* 24.
- Gomez JA., Winters SL., Martisons M., et al (1989). The prognostic significance of quantitative signal-averaged variables relative to clinical variables, site of myocardial

infarction, ejection fraction and ventricular premature beats: a prospective study. *J Am. Coll. Cardiol.* 13:377-384.

Grover RF (1993) Is high altitude a risk factor for patients with coronary heart disease? In *Hypoxia: Investigaciones Básicas y Clínicas*, edited by León Velarde F and Arregui A, Lima Perú IFAE & UPOCH, p243-248.

Hochachka PW (1996) Evolution of hypoxia tolerance: diving pinniped model and human hypobaric hypoxia model. *Acta Andina Vol V* (2) 52.

Hoppler H (1996) Permanent and intermittent hypoxia as response modifiers of skeletal muscle tissue with exercise training. *Acta Andina Vol V* (2) 24-25.

Horbein TF (1996) What's left of the brain after high altitude? *Acta Andina Vol.* (2) 59.

Hulleman KD (1978) *Medicina deportiva: clínica e práctica*, editor Pedagógica e Universitaria Ltda., Sao Paulo, Brasil p57.

Jalil JE., Casanegra P., Braun S., et al (1996) Human adaptation to long term, intermittent hypobaric hypoxia. *Acta Andina Vol V* (2) 76.

Kajiser L., Grubbstrom J., Berglund B (1996) Coronary blood flow and myocardial metabolism at simulated altitude. *Acta Andina Vol V* (2) 11.

Kayser B., Acheson K., Decompaz J., et al (1992) Protein absorption and energy digestibility at high altitude. *J. Appl. Physiol.* 73:2425-2431.

Krasyuk A., Beloshitsky P., Povstyuan A (1996) Mechanism of adaptation to extreme altitudes. *Acta Andina Vol V* (2) 25.

Kukreja R., Hess ML (1992) The Oxygen radicals system: from equations through membrane-protein interactions to cardiovascular injury and protection. *Cardiovascular Research* 26: 641-655.

Lerman BB (1990) Electrophysiological basis for the use of adenosin in the diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias. *Br. Heart J.* 63:3-4.

Marticorena EA (1984-85) Nueva técnica en rehabilitación cardíaca y prevención primaria coronaria: utilización de las grandes alturas. *Arch. Inst. Biol. And.* 13:189-206.

Marticorena EA and Marticorena JM (1990) *Coronary Prevention and Rehabilitation Utilizing High Altitude*, edit. SAGSA, Lima Perú.

Marticorena EA et al (1993) Rehabilitación Cardíaca por medio de grandes alturas para coronarios con puenteo.

In *Tratado de Cirugía*, edited by Romero Torres R, Mexico, Interamericana p962-966.

Marticorena EA (1993) Montañismo médico: rehabilitación de pacientes coronarios con bypass. *Rev. Peruana de Cardiología* 29: 25-29.

Marticorena EA., Fernández-Dávila L., Zamora C., et al (1993) Prevención coronaria: uso de la altura simulada con cámara hipobárica, XIV Congreso Peruano de Cardiología, Lima Perú. Resumen p17.

Marticorena EA., Marticorena JM., Contreras Gonzalez A. et al (1994) Cardiac Rehabilitation of coronary bypassed patients natural and simulated high altitude techniques. First World Congress of High Altitude Medicine and Physiology. La Paz, Bolivia, Abst. p101.

Marticorena EA., Marticorena JM., Contreras Gonzalez A. et al (1995) Rehabilitación cardíaca con altura simulada de pacientes con bypass coronario. XV Congreso Peruano de Cardiología. Lima Perú. Resumen, p26-27.

Marticorena EA., Marticorena JM., Contreras Gonzales A. et al (1995) Rehabilitación cardíaca con altura simulada (cámara hipobárica) en coronarios con infarto de miocardio y bypass. *Rev. Peruana de Cardiología.* 21:7-15.

Muñoz A., Leenhardt A., Sassine A (1984) Therapeutic use of adenosin for terminating spontaneous paroxysmal supraventricular tachycardia. *Europ. Heart J.* 5:735-738.

Milledge JS (1994) Fluid and electrolyte balance on going to altitude. First World Congress of High Altitude Medicine and Physiology. La Paz, Bolivia, Resumen p130.

Muza SR., Fulco CS., Lyons T, et al (1994) Augmented chemosensitivity at altitude and after return to sea level: impact on subsequent return to altitude. First World Congress of High Altitude Medicine and Physiology, La Paz, Bolivia, Resumen p111.

Niebauer J., Hambrecht R., Sehlief G., et al (1994) Five years of physical exercise and low fat diet: effects on progression of coronary artery disease. *J Cardiopulm. Rehab.* 15: 47-64.

Oldenburg B., Martin A., Greenwood J., et al (1995) Controlled trial of behavioral and educational intervention following coronary artery bypass surgery. *J Cardiopulm. Rehab.* 15: 39-46.

Ragosta M, Sabia PJ., et al (1993) Effects of late (1 to 30 days) reperfusion after acute myocardial infarction on signal averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol.* 71: 19-23.

Richalet JP., Galen FX., Bouisson P., Rathat C (1991) Atrial natriuretic factor and altitude. International Congress of Mountain Medicine, Abst. 31.

Sainzi., Carrera T, Valenzuela L., et al (1996) Training coronary heart disease patients with angina at 100% of ischemic level. IV World Congress of Cardiac Rehabilitation. Buenos Aires. Argentina, Resumen 213.

Sandoval M., Araneda O., Escobar J., et al (1996) Plasma antioxidant capacity as related to exercise and acute high altitude exposure. Acta Andina. Vol. V (2), 27-28.

Star A (1993) Oxído Nítrico. The Am. J. Med. Sc. 306, No. 5. Nov 1993. In Revista de Revistas, Lima Perú, Vol. 3:27-34.

Sun B., Jung-Ying D., Jiang-Fan Ch., et al (1996) Studies on mechanisms of hipoxic pulmonary hypertension. Acta Andina Vol V (2) 36-37.

Villavicencio M (1993) Bioquímica. Lima Perú: A&B Editors. p 264.

Webster KA., Nanette H (1996) Models of heart disease: early and late gene responses to hypoxia, ischemia and reoxygenation. Acta Andina Vol V (2) 53.

West JB (1993) Human tolerance to extreme altitude. In hypoxia: Investigaciones Básicas Clínicas, edited by León Velarde F and Arregui A. Lima-Perú. IFEA & UPCH. p227-241.

Westphal K., Lischke V., Treibel W. et al (1994) Prevention of cardiovascular complication in extreme altitude mountaineering (Kilimanjaro 5895m and Mt. Everest 8848m) Analysis by holter ambulatory ECG. First World Congress of High Altitude Medicine nad Physiology. La Paz, Bolivia Abst. p106.

Westtendorp RGJ., Drajer R., Meindres AE, et al (1992) Cyclic GMP-mediate decrease in permeability of human endothelial cell monolayers. In Atrial Natriuretic Peptide a Modulator of Pulmonary Pathophysiology, edited by Westerdorp RGJ, Leinden, The Netherlands, J Bout & zonen. p47-63.

Westtendorp RGJ., ROSS AN., vd Hoeven HG., et al (1993) Atrial Natriuretic peptide improves pulmonary gas exchange in subjects exposed to hypoxia. In Atrial Natriuretic Peptide a Modulator of Pulmonary Pathophysiology, edited by Westerdorp RGJ, Leinden, The Netherlands J Bout & Zonen, p91-105.

EL ENVEJECIMIENTO SOMÁTICO Y LA ADRENOPAUSIA A NIVEL DEL MAR Y EN LA ALTURA

Gustavo F. Gonzales, Arturo Villena, Carmen Goñez, y Amanda Córdova.

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

RESUMEN

El presente estudio fué diseñado para determinar si la adrenopausa o disminución de los andrógenos adrenales, se presenta a edad más temprana en la altura que a nivel del mar. Se determinó igualmente la relación de la adrenopausa con la menopausia en mujeres de nivel del mar y de la altura. Del mismo modo, se determinó la relación de los niveles de andrógenos adrenales con la saturación arterial de oxígeno, el hematocrito y los niveles de testosterona y estradiol. El estudio se ha realizado en 210 mujeres residentes en Cerro de Pasco, Perú (4340 m) de edades entre 20 y 70 años y en 123 mujeres de edades entre 20 y 70 años, que viven en Lima a 150 m sobre el nivel del mar. Los resultados demuestran que la menopausia se presenta a una edad más temprana en la altura que a nivel del mar. Con la edad se observa una disminución en los niveles de la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEAS), y de la androstenediona (A), en la altura y a nivel del mar, siendo más temprana y la reducción de mayor magnitud en la altura que a nivel del mar; la disminución de los andrógenos adrenales precede a la elevación de la FSH sérica propia de la perimenopausa; igualmente se observa en las mujeres de la altura que con la edad hay una disminución de la saturación arterial de oxígeno con aumento del hematocrito y de la relación testosterona/estradiol. Las disminuciones de los niveles de la DHEA y de la A son las que definen la adrenopausa tanto a nivel del mar como en la altura. Un mayor nivel de DHEA en la altura se asocia a un menor riesgo de eritrocitosis excesiva. En conclusión la adrenopausa es más temprana y de mayor magnitud en la altura que a nivel del mar, con una fuerte asociación en la probabilidad de presentar eritrocitosis excesiva.

SUMMARY

The present study has been designed to determine if adrenopause or reduction of serum adrenal androgens levels are observed early at high altitude than at sea level. It was determined also the relationship between adrenopause with menopause in women living at sea level and at high altitude. Moreover, it was determined the relationship of serum adrenal androgen levels with arterial oxygen saturation, hematocrit, and serum levels of testosterone, and estradiol. The study has been performed in 210 women residents at high altitude (4340 m) aged 20-70 years and 123 women aged 20-70 years living in Lima (150 m). Results demonstrated that menopause was attained at earlier ages at high altitude than at sea level. Dehydroepiandrosterone (DHEA), its sulfate (DHEAS) and androstenedione (A) decline with age at sea level and at high altitude, however reduction is of major magnitude and attained earlier at high altitude than at sea level. The reduction of adrenal androgens precedes elevation of FSH during perimenopause. In women at high altitude was also observed with aging a reduction in arterial oxygen saturation with an increase of hematocrit and of the ratio testosterone/estradiol. The reduction of DHEA and A define adrenopause at sea level as well as at high altitude. Higher level of DHEA at high altitude was associated with low risk for excessive erythrocytosis. In conclusion, adrenopause is attained earlier and of major magnitude at high altitude than at sea level. The low level DHEA at high altitude was associated to a high risk for excessive erythrocytosis.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso natural y necesario para la renovación poblacional, lo cual permite la variación genética. Antiguamente, la esperanza de vida se asociaba con, o precedía a la edad del término de la vida reproductiva (esto es, las mujeres morían antes de llegar a la menopausia). Según datos del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) (1999) la esperanza de vida al nacer en el Perú de 1950 era de 43 años, valor por debajo a la mediana actual de

edad de menopausia (ENDES, 1997). Esto se ha ido modificando en los últimos 50 años, debido en parte a las mejores condiciones de vida y sanitarias en que se desarrollan las poblaciones. Actualmente, la esperanza de vida al nacer es de 68 años, muy por encima del promedio de edad de menopausia, que es de 48 años (ENDES, 1997; Gonzales y col, 1997). Ello implica que en la actualidad, los seres humanos van a vivir un largo trecho en lo que se denomina la tercera edad, o del adulto mayor.

La forma en que los individuos transcurren esta importante etapa de la vida va a depender del grado de envejecimiento, que no es similar en todos los individuos de una misma edad. El envejecimiento humano envuelve una serie de procesos cronológicos que incluyen el acortamiento de los telómeros de los cromosomas, el envejecimiento mitocondrial, la acumulación de mutaciones, la expresión de genes de la senectud, la atrofia apoptótica de tejidos somáticos, y la atrofia apoptótica del tracto reproductivo femenino (Bowles, 1998). Estos cambios determinan tanto el envejecimiento reproductivo como el envejecimiento somático, los cuales parecen estar regulados hormonalmente (Bowles, 1998).

Con el envejecimiento se observa disminución importante en los niveles circulantes de la hormona del crecimiento-IGF-I (somatopausia), de los andrógenos adrenales (adrenopausia) y en el caso de las mujeres, de las hormonas ováricas (menopausia) (Birkenhager-Gillesse y col, 1994; Lamberts y col, 1997; Semezuk, 1998). Las dos primeras se asocian al envejecimiento somático (Ravaglia y col, 1996; Morales y col, 1998), en tanto que la menopausia es expresión del envejecimiento reproductivo (Soules y col, 1998). Existen igualmente evidencias de que ambos eventos, el envejecimiento somático y el envejecimiento reproductivo, están asociados (Kirkwood, 1998; Dorland y col, 1998), aunque los mecanismos exactos de dicha asociación se desconoce.

El envejecimiento somático se acompaña de un aumento en la masa grasa corporal y de una disminución en la masa magra corporal incidiendo con ello en una disminución de la fuerza muscular (Vandervoort y col, 1990). Estas alteraciones están asociadas con un cambio progresivo de un estado anabólico a un estado catabólico, evento que puede envolver cambios neuroendocrino-metabólicos múltiples. Un mecanismo que contribuye a este cambio con la edad es la disminución en la función del eje hormona del crecimiento-factor del crecimiento similar a insulina-I (GH-IGF I), fenómeno que se denomina *somatopausia* (Corpas y col, 1993).

La dehidroepiandrosterona (DHEA) y su metabolito sulfonado, la DHEAS (andrógenos adrenales) son los principales productos de secreción de la zona reticular de la glándula adrenal humana (Birkenhager-Gillesse y col, 1994). La DHEA es cuantitativamente el más importante esteroide en el organismo humano (Vermeulen, 1997). A pesar de la abundancia de estos esteroides en la circulación, no se conoce con certeza su función, a excepción de su transformación a androstenediona, testosterona, estrona y estradiol en tejidos intracrinios periféricos (Labrie y col, 1997).

Estas hormonas se incrementan significativamente a los 4-6 años (Góñez y col, 1993), llegando a valores máximos a los 20 años; Igualmente existe una disminución lineal con la edad en los niveles de DHEAS (Meldrum y col, 1981), por lo que se ha postulado de que los andrógenos adrenales pueden intervenir, de alguna manera, en los procesos de maduración (adrenarquia) (Góñez y col, 1993) y de envejecimiento (adrenopausia) (Vermeulen, 1997; Morales y col, 1998).

La *adrenarquia* (Góñez y col, 1993) y la *adrenopausia* (Vermeulen 1997; Morales y col, 1998) se presentan tanto en hombres como en mujeres, y es independiente de la raza (Okamoto, 1998) o de la presencia de hiperandrogenismo (Morán y col, 1999).

En la mujer, el envejecimiento reproductivo se puede reconocer por la aparición de la menopausia. Se ha demostrado una fuerte asociación entre la menopausia natural temprana con una mortalidad más temprana, y viceversa, entre la edad de menopausia más tardía con una mayor longevidad (Snowdon y col, 1989; Snowdon, 1990; OMS, 1996).

En la post-menopausia se han observado menores niveles séricos de DHEA que en la pre-menopausia (Genazzani y col, 1998), y se presume su importancia, puesto que los estrógenos presentes en esa etapa de la vida son producidos por conversión periférica a partir de estos andrógenos (von Holst, 1994). A pesar de lo anterior no se ha encontrado una relación entre la secreción de andrógenos adrenales y de GnRH, hormona que regula al sistema reproductivo. En efecto, la DHEA aumenta en respuesta a la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), a la hormona adrenocorticotropa (ACTH) (Luisi y col, 1998), y a la supresión de cortisol con dexametasona (Genazzani y col, 1998) pero no a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Los menores valores de los andrógenos adrenales que se observan en la post-menopausia parece deberse a un efecto de la edad; así, los niveles de DHEA disminuyen significativamente a partir de los 30 años, edad en que se observa su valor máximo (Labrie y col, 1997), en un proceso que se ha denominado *adrenopausia*, y que parece ser expresión del envejecimiento somático (Morales y col, 1998).

El tratamiento con dehidroepiandrosterona (DHEA) por vía oral produce una mejora en el bienestar físico y psicológico tanto en hombres como en mujeres de edad avanzada, así como un incremento en los niveles séricos de IGF I (Katz y Morales, 1998; Labrie y col, 1998; Morales y col, 1994; Morales y col, 1998; Wolf y col, 1998). Lo anterior indicaría que la alteración del eje somatotrófico (GH-IGF I) (*somatopausia*) que acompaña

al envejecimiento somático humano sería consecuencia de la disminución de la secreción de los andrógenos adrenales (adrenopausia). Esto convierte a la adrenopausia en un evento biológico importante, con notable repercusión en la salud y en el bienestar humano.

Como se ha dicho anteriormente, el proceso de envejecimiento no ocurre en todos los sujetos a una misma edad, por lo que los investigadores tratan de buscar marcadores biológicos del envejecimiento con la finalidad de poder desarrollar estrategias orientadas a retardar el mismo, o de vivirlo en las mejores condiciones posibles.

En el organismo existen células somáticas y células germinales, por lo que se podrían estudiar los procesos de envejecimiento tanto a nivel somático como germinal. En el caso de la mujer es posible evaluar el envejecimiento reproductivo utilizando como marcador objetivo, la edad de la menopausia (te Velde y col, 1998). Aquí surge la pregunta de si el envejecimiento ovárico está relacionado al envejecimiento somático, o lo que es lo mismo, si la edad de menopausia puede ser utilizado como un marcador indirecto del envejecimiento de todo el organismo. Estudios recientes sugieren que el envejecimiento ovárico puede estar relacionado con el envejecimiento somático (Kirwood, 1998; Dorland y col, 1998), por lo que podría utilizarse la edad de menopausia como indicador de dicho envejecimiento.

Este hecho es interesante pues la edad de menopausia o envejecimiento reproductivo no se presenta por igual en todas las mujeres dentro de una población. Esta diferencia sigue el patrón de que no todas las mujeres envejecen al mismo tiempo. Igualmente se ha observado diferencia en la mediana de la edad de menopausia entre diferentes poblaciones. En estos casos, las poblaciones cuyas mujeres tienen una mediana de edad de menopausia más temprana tienen a su vez una menor esperanza de vida (OMS, 1996). Gonzales y col, (1997) han demostrado que la mediana de la edad de menopausia es más temprana en las grandes alturas de los Andes centrales que a nivel del mar.

Del mismo modo, la esperanza de vida en las mujeres de Cerro de Pasco a 4340 m de altura es menor que a nivel del mar (ver León-Velarde y Arregui, 1994). Esto podría explicarse como respuesta a un envejecimiento más temprano en las poblaciones de altura.

Si existe un envejecimiento más rápido en la altura y si aceptamos que hay asociación de los andrógenos adrenales con el proceso de envejecimiento debería observarse que los niveles séricos de los

andrógenos adrenales se encontrarían disminuidos más tempranamente y su caída sería de mayor magnitud en la altura que a nivel del mar.

Igualmente, la sintomatología de enfermedad es más frecuente en hombres y mujeres mayores de 64 años de la altura que de la costa o selva del Perú (Perú, 1997); así, 53.5% de varones y 58.5% de mujeres mayores de 64 años residentes en la altura declararon tener síntomas de enfermedad en comparación al 36.4% y 48.7% de varones y mujeres de la misma edad y residentes a nivel del mar (Perú, 1997).

La eritrocitosis excesiva que conduce al mal de montaña crónico se incrementa con la edad en los Andes centrales tanto en varones como en mujeres (León-Velarde y Arregui, 1994; León-Velarde y col, 1997), un fenómeno que puede estar asociado a la mayor sintomatología de enfermedad y a la menor esperanza de vida en estas zonas de altura.

Al igual que la menopausia, el segundo componente hormonal asociado al envejecimiento, como la somatopausia, también ha sido estudiada en la altura. Dicho estudio sugiere, que la disminución en los niveles de hormona del crecimiento o somatopausia ocurre también a una edad más temprana en la altura (Gonzales y col, 1978). La hormona del crecimiento es hiperglicemiante; sin embargo, Villena (1994) ha observado en ancianos varones de Cusco (3400 m) un retardo en la recuperación de la glicemia en la altura que a nivel del mar después de la hipoglicemia inducida por la insulina. Picón Reátegui (1966) señala la asombrosa tolerancia a la hipoglicemia de los nativos adultos jóvenes de la altura, quienes no manifiestan sintomatología clínica; sin embargo los ancianos de la altura manifiestan en forma florida los síntomas de la hipoglicemia entre los 30 y 60 minutos de la administración de insulina (Villena, 1994).

El tercer componente hormonal asociado al envejecimiento, la adrenopausia, no ha sido aún estudiado.

Una teoría reciente que explicaría el envejecimiento se basa en la presencia de hipoxia tisular a nivel de la zona reticular de la glándula adrenal, la que disminuiría la producción de DHEA y DHEAS (Roberts, 1999), cuya biosíntesis depende del oxígeno. Las disminuciones de la DHEA y DHEAS favorecerían una serie de cambios propios del envejecimiento.

Se ha demostrado igualmente que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), una proteína producida por diferentes tejidos en respuesta a la hipoxia (Folkman, 1995), y que en el ovario, es producida por

las células de la granulosa y de la teca (Ravidranath y col, 1992; Friedman y col, 1997), se encuentra en mayor concentración en el fluido folicular ovárico de mujeres mayores de 38 años que en aquellas menores de 30 años (Friedman y col, 1997). Se postula que la mayor concentración de VEGF en el fluido folicular en mujeres de mayor edad se produciría en respuesta a la hipoxia tisular y que ésto se asociaría a una menor reserva ovárica o envejecimiento ovárico (Friedman y col, 1998).

El hábito de fumar (Richardson, 1993), y la vida en las grandes alturas de los Andes centrales (Gonzales y Villena, 1997), dos situaciones donde se genera hipoxia tisular, se caracterizan por adelantar la edad de presentación de la menopausia. Todos estos datos inducen a pensar que el envejecimiento, tanto somático como reproductivo, se inicia más tempranamente en la altura.

Las poblaciones que residen en las grandes alturas de los Andes centrales del Perú se distinguen por presentar diferentes grados de hipoxia tisular que determinan a su vez, diferentes grados de eritrocitosis (León-Velarde y Arregui, 1994; Gonzales y col, 1998). Esta hipoxia tisular puede favorecer la aceleración del envejecimiento en la altura. Es así que el modelo de altura se convierte en un laboratorio natural para evaluar el efecto de la hipoxia sobre la adrenopausia y por ende sobre el envejecimiento somático.

Para demostrar lo anterior se ha diseñado el presente estudio tratando de determinar:

1. Cambios en los niveles de FSH en suero en mujeres peri-menopáusicas y post-menopáusicas de nivel del mar y de la altura;
2. Cambios en los niveles de andrógenos adrenales (Dehidroepiandrosterona, dehidroepiandrosterona sulfato, y androstenediona), y el índice de masa corporal en mujeres de nivel del mar y de la altura, tratando de establecer una correlación con la edad y con el funcionamiento ovárico.
3. Si los cambios en los andrógenos adrenales preceden a la perimenopausia o a la menopausia.
4. Determinar la relación de los niveles séricos de andrógenos adrenales con diferentes valores de la saturación arterial de oxígeno en las mujeres de la altura.
5. Determinar la asociación de los andrógenos adrenales con la eritrocitosis excesiva en la altura.

El presente estudio se ha realizado en mujeres debido a que es fácil, a través de la edad de menopausia, el tener un indicador objetivo del envejecimiento reproductivo; al no existir en los varones un marcador

análogo a la menopausia es difícil precisar en que momento ocurre dicho envejecimiento.

Los resultados del presente estudio son de suma importancia pues permitirán determinar en base a la medición de los andrógenos adrenales circulantes, en que momento ocurre el envejecimiento en dos poblaciones diferenciadas por el medio ambiente en que habitan, uno a nivel del mar y otro en la altura; y si efectivamente los individuos que presentan mayor grado de hipoxia en la altura, determinado por la menor saturación arterial de oxígeno, presentan menores niveles circulantes de los andrógenos adrenales.

MÉTODOS

Diseño: El estudio tuvo un diseño de corte transversal donde se compararon dos poblaciones de mujeres diferenciadas por la altitud de residencia. Los grupos de comparación, en cada lugar de estudio, fueron establecidos por la edad y por la presencia o ausencia de menopausia.

Sujetos de estudio: El estudio se realizó en 210 mujeres nativas de altura y residentes en Cerro de Pasco, Perú (4340 m) de edades entre 20 y 70 años, que se encuentran residiendo por lo menos 10 años en el lugar del estudio. Como grupo control se han estudiado a 123 mujeres de edades entre 20 y 70 años, que viven en Lima a 150 m sobre el nivel del mar.

Los datos fueron obtenidos a través de una entrevista estructurada o por cuestionarios escritos. Se incluyeron variables sociodemográficas y reproductivas como la edad, lugar de nacimiento, altitud de la localidad de nacimiento, edad a la primera y última menstruación, y número total de embarazos.

La menopausia fué definida como el cese de las menstruaciones por al menos doce meses antes de la entrevista. Las mujeres post-menopáusicas que se encontraban en terapia de reemplazo hormonal fueron excluidas del estudio. Ninguna de las mujeres incluídas en el estudio había recibido tratamiento médico alguno durante los tres meses previos al mismo.

La perimenopausia fue definida como tal cuando los niveles de FSH en suero fueron mayores de 16.73 mUI/ml (percentil 90), según datos obtenidos en nuestro propio laboratorio, y cuando además hubo irregularidad menstrual.

La premenopausia fue definida cuando la mujer se encontraba entre la edad de menarquia y la edad de menopausia; incluyendo por lo tanto a las perimenopáusicas como a las que no lo son. Cuando se

comparan a las mujeres pre-menopáusicas, peri-menopáusicas, y post-menopáusicas, se entiende que la pre- y las peri-menopáusicas son ambas pre-menopáusicas.

La pre-menopausia también ha servido para sub-clasificar a las mujeres según sus niveles de FSH en tres grupos: <percentil 25 de FSH, percentil 25-75 de FSH, y >percentil 75 de FSH.

En cada mujer se midió la talla y el peso, y con dichos datos se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) utilizando la fórmula peso/talla².

Medición del microhematocrito. De cada mujer se extrajo una muestra de sangre venosa del pliegue del codo entre las 08:00 y 10:00 am. En las mujeres pre-menopáusicas, la extracción ocurrió durante la fase luteal. Seguidamente se llenó con la sangre obtenida, un capilar heparinizado para microhematocrito, y se centrifugó a 5000 g por 10 min, y el valor del hematocrito se obtuvo al nivel del 0.5% más cercano.

El resto de la sangre venosa obtenida fue centrifugada después de 30 minutos de su extracción. El suero fue separado y guardado en viales pequeños y congelados a -20°C hasta el momento en que se realizaron las mediciones hormonales.

Mediciones de estradiol y testosterona. El estradiol y la testosterona fueron medidos por radioinmunoensayo utilizando kits producidos por la Diagnostic Products Co. (Los Angeles, Ca, USA) y siguiendo los protocolos establecidos en dichos kits. Como marcador radioactivo se utilizó a la respectiva hormona marcada con iodo-125. Las muestras de nivel del mar y de la altura fueron corridas en el mismo ensayo con la finalidad de evitar la variación inter-ensayo. El coeficiente de variación intra-ensayo fue de 6.42% para el estradiol, y 5.5% para la testosterona. La sensibilidad del ensayo para la testosterona fue 4.0 pg/ml y la del ensayo de estradiol fue de 0.9 pg/ml.

Mediciones de la hormona folículo estimulante (FSH). La FSH fue medida por ensayo inmuno radiométrico (IRMA) en fase sólida utilizando reactivos proporcionados por el Programa de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Las muestras de nivel del mar y de la altura fueron corridas en un mismo ensayo para evitar la variación inter-ensayo. El coeficiente de variación intra-ensayo fue de 4.05%. La sensibilidad del ensayo fue de 0.25 mUI/ml.

Mediciones de la dehidroepiandrosterona (DHEA), dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) y

androstenediona (A). Estos andrógenos adrenales fueron medidos en suero por radioinmunoensayo de fase sólida utilizando kits comerciales de Diagnostic Pro- ducts Corporation (Los Angeles, California). Se utilizó iodo-125 como marcador radioactivo para cada hormona. El ensayo para DHEA requiere un paso de extracción con eter etílico anhidro (10/1, vol:vol). Para la medición de la DHEAS y de androstenediona no se requirió de ningún procedimiento de extracción. Cada antisuero fue altamente específico y con muy baja reacción cruzada a otros compuestos.

La sensibilidad del ensayo de DHEAS fue de 0.057 mol/L, del ensayo de DHEA de 0.0104 nmol/L, y 0.07 nmol/L para androstenediona. El coeficiente de variación intraensayo fue de 4% para DHEAS, de 7% para DHEA, y de 5% para androstenediona.

Se calculó la relación DHEA/androstenediona para ser utilizada como un marcador de la enzima 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Se calcularon igualmente las relaciones DHEAS/DHEA, Androstenediona/Testosterona, y Testosterona/Estradiol, como marcadores del metabolismo de la DHEAS a DHEA (sulfatasa), de androstenediona a testosterona (17 beta hidroxiesteroide deshidrogenasa) y de testosterona a estradiol (aromatasa), respectivamente.

Medición de la saturación arterial de oxígeno (SpO₂). En cada mujer se midió la saturación de oxígeno utilizando un oxímetro de pulso (Nellcor, NPB40, Ca). La medición se realizó en el dedo índice izquierdo. Para realizar la medición, la mujer fue mantenida sentada y relajada por al menos 4 minutos en un ambiente cerrado y manteniendo las manos tibias para asegurar un adecuado flujo sanguíneo a través de los dedos. Para el análisis se clasificó a las mujeres en tres grupos según sus valores de la saturación arterial de oxígeno: <85%; 85-90%, y >90% de saturación arterial de oxígeno, correspondientes a los percentiles <10, 10-50 y >50, respectivamente.

Análisis Estadístico. Los datos fueron ingresados en una base de datos (EXCEL) y analizados utilizando el programa estadístico STATA (versión 4.0) (Stata Corporation, College Station, TX).

En el caso de datos cuantitativos, se analizó primero la homogeneidad de las varianzas a través de la prueba de Bartlett. Si las varianzas fueron homogéneas, las diferencias entre grupos se determinó por análisis de varianza de una vía. Las diferencias entre pares de medias se determinaron por la prueba de Scheffe. Cuando la varianza no fué homogénea se utilizó la prueba de rangos de signos de Wilcoxon para la comparación de medianas.

Tabla 2. Saturación arterial de oxígeno, FSH sérico, testosterona sérica, estradiol sérico, relación T/estradiol, DHEA, y DHEAS en pre- y post-menopáusicas a nivel del mar y en la altura.

Variable	Nivel del mar		Altura	
	Pre-menopáusica	Post-menopáusica	Pre-menopáusica	Post-menopáusica
Saturación de O ₂	98.7±2.1	97.9± 1.1	88.8 ± 3.1b	85.6 ± 4.1*a
Hematocrito %	37.7±3.8	39.4± 1.7	46.2 ± 7.2b	51.2 ± 6.8*a
T (pg/ml)	69.5±52.7	50.5±78.1	111.6 ±112.3b	63.8 ± 75.2
E ₂ (pg/ml)	97.7±66.2	2.7± 5.6*	127.2 ± 113.2	5.5 ± 8.8*
T/E ₂	1.4±2.1	49.8± 87.8**	6.2 ±25.7	54.4 ± 83.3*
DHEA (ng/ml)	1.6±0.7	1.1±0.4*	1.3±1.5	0.5±0.4*a
DHEAS (ug/ml)	170.1±81.5	102.5±32.7&	108.0±73.2b	60.1±30.7&,a
A (ng/ml)	1.62±0.35	1.31±0.42	1.24±0.86	0.48±0.39a
DHEAS/DHEA	114.4±59.2	98.9±32.5	170.5±182.2	153.6±88.4a
DHEA/A	0.96±0.49	1.00±0.49	1.54±2.30	1.16±0.83
A/T	7.61±10.36	6.59±6.63	1.97±3.14b	2.06±2.45a

Los datos son medias ± DS. * $P<0.0001$; ** $P<0.002$; & $P<0.02$ con respecto a las mujeres pre-menopáusicas; ap <0.01 con respecto a las post-menopáusicas de Lima. bp <0.01 con respecto a las pre-menopáusicas de Lima. T: Testosterona; E₂: Estradiol. DHEA: Dehidroepiandrosterona. DHEAS: dehidroepiandrosterona sulfato. A: Androstenediona.

Los niveles de DHEAS en el grupo de mujeres con percentil <25 de FSH fueron similares a nivel del mar y en la altura; en cambio en las mujeres pre-menopáusicas con percentil 25-75 de FSH, los niveles de DHEAS fueron significativamente menores en la altura que a nivel del mar ($p<0.002$); posteriormente en pre-menopáusicas con

percentil de FSH >75, se nivelan los niveles de DHEAS a nivel del mar y en la altura, y en post-menopáusicas se reducen significativamente más los niveles de DHEAS en la altura que a nivel del mar ($p<0.0001$) (Tabla 3). El valor de DHEAS observado en post-menopáusicas de Cerro de Pasco representó el 58.6% del valor observado en Lima.

Tabla 3. Niveles de DHEAS (ug/ml) en mujeres pre-menopáusicas y post-menopáusicas de Lima y Cerro de Pasco clasificadas según niveles de FSH en suero.

Status Ovárico	Niveles de FSH sérico	Lima	Cerro de Pasco	P
Pre-menopausia	Percentil <25	176.1±69.4	143.7±84.4	NS
Pre-menopausia	Percentil 25-75	183.2±88.3	102.3±56.6	0.002
Pre-menopausia	Percentil >75	105.6±40.6*	110.3± 96.0	NS
Post-menopausia		102.5±32.7*	60.1± 30.7*	<0.0001

Los datos son promedios ± desviación estándar. El percentil 25 representa un valor de FSH de 3.47 mUI/ml, y el percentil 75 a un valor de 8.52 mUI/ml. * $p<0.05$ con respecto a los valores de DHEAS en los grupos de percentiles <25 mUI/ml de FSH, tanto en Lima como en Cerro de Pasco.

Tabla 4. Niveles de DHEA (ng/ml) en mujeres premenopáusicas y post-menopáusicas de Lima y Cerro de Pasco clasificadas según niveles de FSH en suero.

Status Ovárico	Niveles de FSH sérico	Lima	Cerro de Pasco	P
Pre-menopausia	Percentil <25	1.74±0.93	1.01±0.47	NS
Pre-menopausia	Percentil 25-75	1.68±0.77	1.09±0.65	0.03
Pre-menopausia	Percentil >75	1.40±0.42*	2.05±2.76	NS
Post-menopausia		1.14±0.43*	0.52± 0.39*	0.00001

Los datos son promedios ± desviación estándar. El percentil 25 representa un valor de FSH de 3.47 mUI/ml, y el percentil 75 a un valor de 8.52 mUI/ml. * $p<0.05$ con respecto a los valores de DHEA en los grupos de percentiles <25 mUI/ml de FSH, tanto en Lima como en Cerro de Pasco.

Los valores de la relación A/T fueron similares en mujeres pre-menopáusicas con percentil de FSH <25, y P25-75, de Lima y Cerro de Pasco (P:NS), en tanto que en las mujeres pre-menopáusicas, con percentil de FSH

>75, la relación A/T es mayor en Lima que en Cerro de Pasco. Esta mayor relación A/T entre nivel del mar y la altura se mantiene en la post-menopausia (Tabla 7).

Tabla 7. Relación Androstenediona/Testosterona en mujeres premenopáusicas y post-menopáusicas de Lima y Cerro de Pasco clasificadas según niveles de FSH en suero.

Status Ovárico	Niveles de FSH sérico	Lima	Cerro de Pasco	P
Pre-menopausia	Percentil <25	2.25±0.20	2.02±1.15	NS
Pre-menopausia	Percentil 25-75	8.27±12.6	2.52±4.31	NS
Pre-menopausia	Percentil >75	10.4±11.8	1.10±0.81	0.01
Post-menopausia		6.59±6.63	2.06±2.45	0.006

Los datos son promedios ± desviación estandar. El percentil 25 representa un valor de FSH de 3.47 mUI/ml, y el percentil 75 a un valor de 8.52 mUI/ml.

En la pre-menopausia y cuando los niveles de FSH se encuentran en los percentiles 25-75 se observa una significativa elevación de la androstenediona en relación a la testosterona (A/T) (Tabla 7). Los valores promedios más altos de la relación androstenediona/testosterona se observaron en las mujeres pre-menopáusicas con percentil >75 de FSH en Lima (10.4±11.8). En Cerro de Pasco no ocurre esta elevación en ninguno de los grupos estudiados (Tabla 7).

Cuando las mujeres fueron clasificadas como pre-menopáusicas, perimenopáusicas y post-menopáusicas se observa un valor más alto de la FSH en la perimenopausia en la altura que a nivel del mar; la

DHEAS es más baja en la post-menopausia en la altura (Tabla 8).

La DHEA, la androstenediona, la relación DHEAS/DHEA, y la relación A/T se encontraron en niveles más bajos en la altura desde la pre-menopausia, nivelándose en la peri-menopausia y reduciéndose nuevamente en la post-menopausia en la altura. La relación DHEA/A se mantuvo similar en la altura y a nivel del mar, tanto en la pre- peri- como en la post-menopausia. La relación T/E2 en la post-menopausia fue significativamente mayor en la altura que a nivel del mar (Tabla 8).

Tabla 8. Niveles de FSH, y de los andrógenos adrenales en mujeres de Lima y Cerro de Pasco según función ovárica.

Variable	Pre-menopausia		Peri-menopausia		Post-menopausia	
	Lima	C. Pasco	Lima	C. Pasco	Lima	C. Pasco
FSH (mUI/ml)	9.5±8.5	7.9±7.9	18.5±22.1	6.4±3.5*	65.3±16.9	64.4±21.6
DHEAS	118±65	137±113	83±40	105±83	108±29*	57±16
DHEA	1.8±0.7*	1.1±0.7	1.8±2.3	1.4±0.5	1.2±0.3*	0.5±0.3
A	1.6±0.5*	1.0±0.4	1.2±1.1	1.5±0.6	1.1±0.4*	0.5±0.2
Testosterona	53.6±63.4	75.7±68.8	96.8±102	80.0±14.1	28.8±22.3	81.2±106
Estradiol	94.1±50.6	108±65	95.5±151	91.4±94	4.64±8.72	4.26±7.75
DHEAS/DHEA	77±62*	225±260	109±142	81±43	93±26*	152±78
DHEA/A	1.1±0.5	1.3±1.5	3.1±3.4	1.1±0.4	1.2±0.5	1.1±0.7
A/T	7.5±7.8*	1.2±0.7	1.4±1.2	2.5±0.0	4.9±3.6*	1.9±1.3
T/E2	0.7±1.1	1.4±3.7	3.6±0.9	2.7±2.6	27±28*	63±88

Los datos son promedios±desviación estándar, en mujeres de 35 a 55 años de edad. *p<0.05 con respecto a los valores en Cerro de Pasco.

ENVEJECIMIENTO SOMÁTICO

Las variables hormonales, de saturación de oxígeno, y del hematocrito a través de la edad cronológica

tanto en mujeres de Lima como de Cerro de Pasco se presentan en las figuras 1-4 y Tablas 9-12.

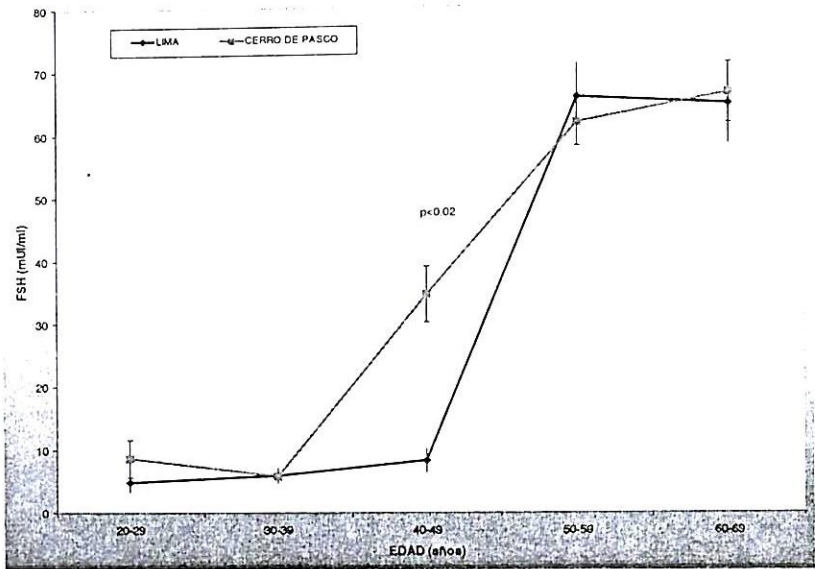


Figura 1. Niveles de FSH en mujeres de Lima y Cerro de Pasco.

Los niveles de FSH se incrementaron de manera gradual de 20 a 49 años en Lima y de 20 a 39 años en Cerro de Pasco. A partir de dichas edades hay un incremento abrupto. Así, de 40 a 49 años se refleja una elevación más temprana de la FSH en las mujeres de la

altura, de tal manera que los niveles de FSH en ese grupo etáreo fueron significativamente mayores en las mujeres de Cerro de Pasco que de Lima. Posteriormente los niveles de FSH se hacen similares a nivel del mar y en la altura (Figura 1).

Tabla 9. Niveles de dehidroepiandrosterona (DHEA) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) en mujeres de nivel del mar y de la altura.

Edad		DHEA (ng/ml)		DHEAS (ug/ml)	
(años)	Lima	C. Pasco		Lima	C. Pasco
20-29	3.06±1.42 (33)	1.83±0.97* (22)		193.4±89.4 (35)	98.8±40.8* (21)
30-39	1.62±0.56 (18)	0.86±0.56* (19)		183.3±79.7 (19)	155.5±98.4 (18)
40-49	1.58±0.78 (23)	1.75±2.09 (18)		103.2±52.9 (24)	72.3±28.1* (19)
50-59	1.16±0.34 (12)	0.54±0.42*(17)		100.4±35.9 (12)	64.6±35.3*(19)
60-70	0.87±0.53 (9)	0.38±0.29* (10)		98.6±39.1 (9)	57.2±36.2*(14)

Los datos son medias ± desviación estándar. El número de sujetos se encuentra entre paréntesis. *p<0.05 con respecto a los valores a nivel del mar.

En la Tabla 9 se presentan los valores de la DHEA y de la DHEAS en función de la edad cronológica en mujeres de Lima y de Cerro de Pasco.

Los niveles más altos de la DHEA sérica, tanto en Lima como en Cerro de Pasco (4340 m), se encontraron entre los 20 y 29 años de edad, y es a partir de entonces que en Lima ocurre una disminución significativa y progresiva en los niveles séricos de la hormona. En Cerro de Pasco se observaron cambios bifásicos; así, hay una disminución de la DHEA a los 30-39 años, y luego una elevación a los 40-49 años. A partir de entonces la caída es lineal. En Lima, a los 60-70 años decae al 35.8% del valor más alto, en tanto que en Cerro de Pasco decayó al 25% del valor máximo.

A los 20 - 39 años, los niveles de DHEA fueron más bajos en la altura que a nivel del mar y se relacionó a una tardía elevación de DHEAS en la altura (20-39 años). En el grupo de 40-49 años, los niveles de DHEA fueron similares a nivel del mar y en la altura (P=NS). A partir de los 50 años hubo una caída más rápida de la DHEA, en las mujeres de la altura que en las de nivel del mar. A los 60-70 años, los niveles de DHEA en la altura correspondieron al 46.9% del valor en las mujeres de nivel del mar, para el mismo rango de edad (Tabla 9).

Los niveles más altos de DHEAS sérico se observaron a los 20-29 años en Lima, y a los 30-39 años en Cerro de Pasco. Los niveles de DHEAS a los 30-39 años fueron similares en mujeres de nivel del mar y de la altura. La caída de DHEAS tanto en Lima como en Cerro de Pasco se observan a partir de los 40 años. A partir de

dicha edad, la caída de DHEAS es más rápida en la altura que a nivel del mar. A los 60-70 años, los niveles de DHEAS en la altura corresponden al 56% del valor a nivel del mar, para el mismo rango de edad (Tabla 9).

Tabla 10. Niveles de Androstenediona (ng/ml) en mujeres de nivel del mar y de la altura según edad cronológica.

Edad Años	Androstenediona (ng/ml)		
	Lima	Cerro de Pasco	Significancia
20-29	2.23±0.66	1.81±0.95	NS
30-39	1.74±0.21	1.21±0.44	0.0049
40-49	1.52±0.56	1.05±1.14	NS
50-59	1.32±0.44	0.59±0.49	0.0048
60-70	1.28±0.46	0.35±0.18	0.00001

Los datos son medias±desviación estándar.

A los 20-29 años, los niveles de androstenediona fueron similares en mujeres de Lima y Cerro de Pasco, en tanto que a los 30-39 años, los niveles séricos de la androstenediona fueron significativamente menores en Cerro de Pasco (P:0.0049); la diferencia desaparece a los 40-49 años, y se hizo nuevamente evidente a los 50-59 y 60-70 años (Tabla 10). Los promedios más altos de la androstenediona sérica, tanto en Lima como en Cerro de Pasco, se observaron a los 20-29 años. Los valores séricos de la androstenediona a los 60-70 años en la altura representa el 27.34% del valor a nivel del mar para el mismo rango de edad. Entre los 20 y 70 años existió una reducción con la edad en los niveles de A tanto en Lima como en Cerro de Pasco (Tabla 10).

Tabla 11. Niveles de testosterona y estradiol en mujeres de nivel del mar y de la altura.

Edad años	Testosterona (pg/ml)		Estradiol (pg/ml)	
	Lima	C. Pasco**	Lima&	C.Pasco&
20-29	76.6±32.1 (3)	168.8±173.5* (19)	52.7±49.1 (3)	155.9±118.5*(19)
30-39	71.8±48.4 (24)	100.9±87.2* (61)	110.8±69.8 (24)	143.5±120.6 (59)
40-49	67.1±75.8 (7)	81.5±90.4 (49)	86.0±44.3 (7)	54.6±69.8 (48)
50-59	29.2±27.4 (12)	84.4±116.4*(35)	3.9±7.1 (12)	3.4±5.9 (33)
60-70	74.4±111.0 (9)	52.3±57.3 (17)	1.0±0.3 (9)	3.8±6.2 (17)

Los datos son medias±desviación estándar. El número de sujetos se encuentra entre paréntesis. *p<0.05 con respecto a los valores a nivel del mar;**p<0.02 con respecto a la edad;&p<0.0001 con respecto a la edad.

A nivel del mar, los niveles de testosterona sérica no se modificaron con la edad cronológica, en el período de 20 a 70 años, en tanto que en la altura, su valores se redujeron desde su nivel máximo a los 20-29 años a la tercera parte en el grupo de 60-70 años de edad.

De los 20-39 años y a los 50-59 años, los niveles de testosterona sérica fueron más altos en la altura que a nivel del mar (p<0.05). A los 60-70 años, los niveles de testosterona sérica fueron similares en la altura y a nivel del mar. Los niveles de estradiol sérico tanto a

nivel del mar como en la altura disminuyeron significativamente a partir de los 50-59 años en Lima y a partir de los 40-49 años en la altura (Tabla 11).

La relación DHEAS/DHEA sufrió cambios con la edad tanto a nivel del mar como en la altura. A los 30-39 años, 50-59 años y 60-70 años, la relación DHEAS/DHEA fué mayor en la altura que a nivel del mar (Figura 2).

La relación DHEA/A marcador de la enzima β -hidroxiesteroide deshidrogenasa fue similar en mujeres de Lima y Cerro de Pasco, excepto a los 40-49 años donde los valores son mayores en Cerro de Pasco (Figura 3). La relación androstenediona/testosterona fue significativamente mayor en Lima que en Cerro de Pasco. Hay una discreta disminución de la relación A/T con la edad como consecuencia de una mayor transformación de androstenediona a testosterona (Figura 4).

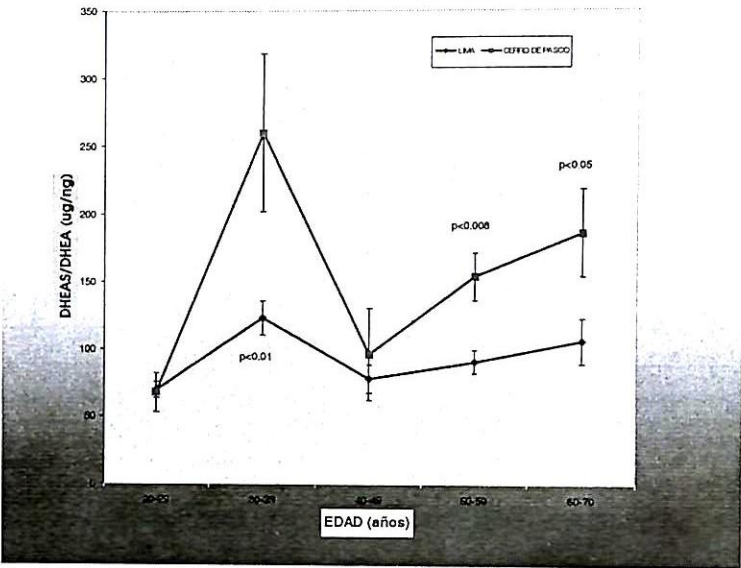


Figura 2. Relación DHEAS/DHEA en mujeres de Lima y Cerro de Pasco según edad cronológica. Los datos son promedios \pm error estándar.

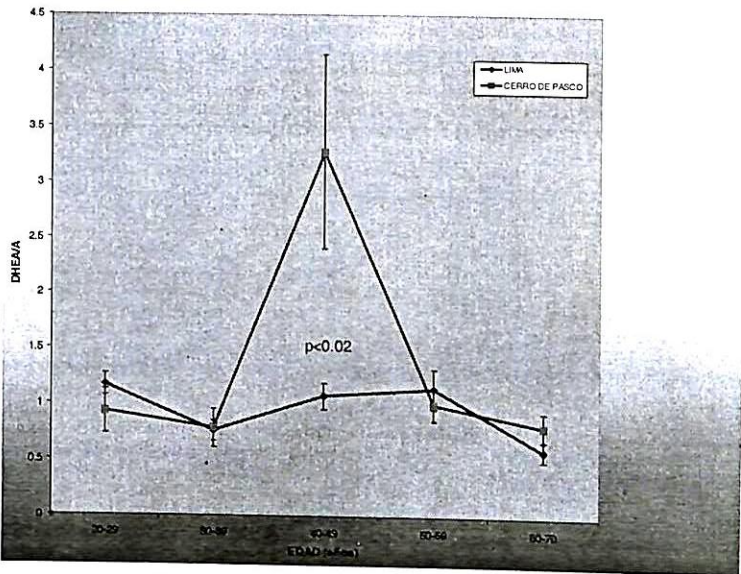


Figura 3. Relación DHEA/A en mujeres de Lima y Cerro de Pasco. Los datos son medias \pm error estándar.

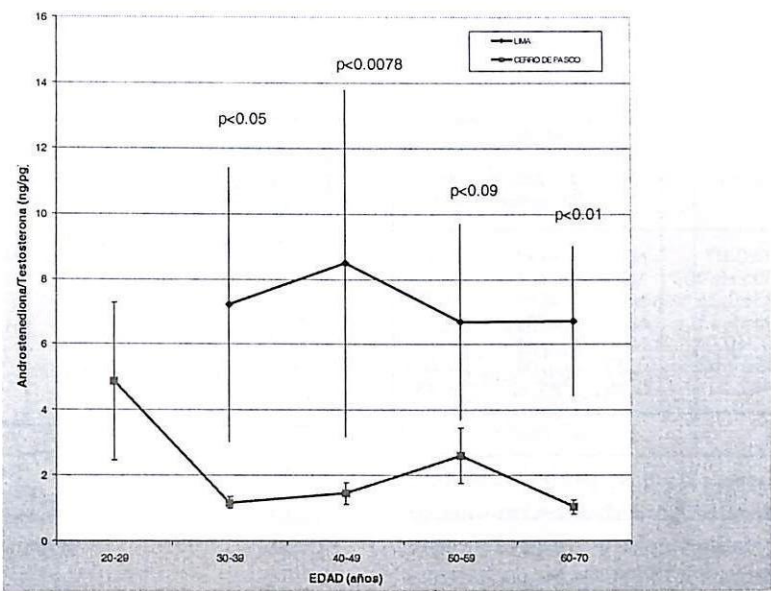


Figura 4. Relación androstenediona/testosterona en mujeres de Lima y Cerro de Pasco. Los datos son promedios±error estándar.

Tabla 12. Relación testosterona/estradiol en suero de mujeres de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m) según edad cronológica.

Edad (años)	Relación Testosterona/Estradiol		Significancia
	Lima*	Cerro de Pasco**	
20-29	2.0±1.0	7.7 ±27.8	NS
30-39	1.0±1.2	1.3 ± 1.8	NS
40-49	1.2±1.7	20.3 ± 46.1	<0.05
50-59	22.4±24.4	67.2 ± 101.1	<0.05
60-70	82.0±123.8	50.2 ± 64.8	NS

Los datos son medias±desviación estándar; *p<0.0034; **p<0.0001 con respecto a la edad.

La relación testosterona/estradiol aumentó con la edad tanto en Lima (p<0.0034) como en Cerro de Pasco (p<0.0001). La relación se incrementó más

tempranamente en la altura (40-49 años) que a nivel del mar (50-59 años). A los 60-70 años no se encontraron diferencias entre Lima y Cerro de Pasco (Tabla 12).

HIPOXEMIA Y ANDRÓGENOS ADRE-NALES

Las mujeres de Cerro de Pasco que presentaron baja SaO₂ (<85%) tuvieron menores niveles de estradiol, DHEA y DHEAS en suero y altos niveles de FSH y de la relación T/E₂ que aquellas con valores de saturación arterial de oxígeno mayores de 90%. Los niveles de androstenediona fueron significativamente mayores en mujeres de Cerro de Pasco con valores de SaO₂>90% que en aquellas con valores menores de 85%. Las relaciones DHEAS/DHEA, DHEA/A, y A/T no se modificaron por efecto de los diferentes niveles de saturación arterial de oxígeno (Tabla 13).

Tabla 13. Niveles hormonales de acuerdo a la saturación arterial de oxígeno en mujeres de Cerro de Pasco.

Hormonas	Saturación arterial de Oxígeno		
	<85% (38)	85-90% (78)	>90% (65)
FSH (mU.I/ml)	48.7±27.9	30.2±32.0*	18.6±26.4*
Testosterona (pg/ml)	73.4±84.2	108.2±121.5	90.9± 99.8
Estradiol (pg/ml)	17.8±47.9	88.7±117.2	136.2±238.7*
T/E2	54.6±87.5	19.7± 53.2*	11.7± 39.1*
DHEA (ng/ml)	0.4±0.3	1.2±1.6*	1.4±1.2*
DHEAS (ug/ml)	55.0±21.5	101.9±79.2a	94.2±49.9*
A (ng/ml)	0.6±0.5	1.1±1.0	1.1±0.7*
DHEAS/DHEA	160±89	167±162	129±142
DHEA/A	0.8±0.5	1.7±2.4	1.3±1.1
A/T	2.4±3.3	1.5±1.3	2.4±4.0

Los datos son medias ± DS. *P<0.01;ap<0.05 con respecto a los valores a <85% saturación arterial de oxígeno. **P<0.05 con respecto a los valores a >90% de saturación de oxígeno del pulso. SaO₂<85% representa al percentil 10 de la SaO₂; 85-90% representa valores entre los percentiles 10 y 50, y SO₂>90% representa valores por encima del percentil 50.

Tabla 14. Regresión lineal múltiple para explicar los niveles de la saturación arterial de oxígeno en mujeres de Cerro de Pasco.

SaO ₂	Beta±EE	P	Intervalo de Confianza al 95%	
Edad cronológica	0.01±0.07	NS	-0.13	0.15
DHEAS/DHEA	-0.005±0.003	NS	-0.01	0.001
DHEA/A	-0.23±0.26	NS	-0.77	0.30
A/Testosterona	-0.05±0.15	NS	-0.35	0.26
T/E ₂	0.001±0.01	NS	-0.02	0.02
FSH	-0.05±0.02	0.03	-0.09	-0.003
Constante	90.4±2.51	0.001	85.36	95.48

Coefficiente de Determinación (R²)=0.26; p<0.03. N=50. beta: Coeficiente de Regresión. DHEAS: Dehidroepiandrosterona sulfato; DHEA: Dehidroepiandrosterona; A: Andros-tenediona. T: Testosterona. E2: Estradiol. FSH: Hormona folículo estimulante.

Cuando se analiza el efecto de la edad, de la menopausia (por altos niveles de FSH), y de los indicadores del metabolismo de andrógenos (DHEAS/DHEA, DHEA/A, A/T, y T/E₂), en mujeres de Cerro de Pasco se observó que la mayor concentración de FSH se asocia a bajos valores de SaO₂ (Tabla 14).

EDAD, ALTITUD Y ANDRÓGENOS ADRENALES

Controlando una serie de variables en el análisis multivariado se encontró que la mayor edad cronológica (p<0.001), el residir en la altura (P<0.05), la menor concentración de androstenediona (P<0.018), la menor relación DHEAS/DHEA, y la mayor SaO2 estuvieron asociados a niveles bajos de DHEAS (Tabla 15).

Tabla 15. Regresión lineal múltiple para explicar los niveles de DHEAS en mujeres de Lima y Cerro de Pasco.

DHEAS	β±EE	P
Altitud de residencia	-2156±1093	0.05
Edad cronológica	-2.13±0.64	0.002
Androstenediona	19.26±7.92	0.018
T/E2	2.09±1.49	NS
DHEAS/DHEA	0.25±0.03	0.0001
A/T	0.88±0.96	NS
SaO2	-23.05±11.29	0.046
Interacción A/T x T/E2	-0.26±0.22	NS
Interacción T/E2 x edad	-0.03±0.02	NS
Interacción altitudXSaO2	21.06±11.03	0.06
Constante	2448±1124	0.03

Coefficiente de determinación (R²)=0.65; p<0.00001. N= 69. β= Coeficiente de regresión. EE= error estándar. Altitud de residencia: 0= Nivel del mar; 1=altura. A/T: androstenediona/ testosterona. SaO2: Saturación arterial de oxígeno.

Tabla 16. Regresión lineal múltiple para explicar los niveles de DHEA en mujeres de Lima y Cerro de Pasco.

DHEA	β±EE	P
Altitud de residencia	7.99±13.24	NS
Edad cronológica	0.01±0.01	NS
Número de hijos	-0.06±0.03	0.06
Androstenediona	0.62±0.11	0.0001
DHEA/A	0.66±0.04	0.0001
A/T	0.004±0.01	NS
SaO2	0.06±0.13	NS
Interacción altitudxSaO2	-0.08±0.13	NS
Constante	-7.24±13.31	NS

Coefficiente de determinación (R²)=0.80; p<0.00001, N= 73. β= Coeficiente de regresión. EE= error estándar. Altitud de residencia: 0= Nivel del mar; 1=altura. A/T: androstenediona/ testosterona. SaO2: Saturación arterial de oxígeno.

El mayor número de hijos, los menores niveles de androstenediona, y la menor relación DHEA/A, y no la altitud de residencia, se asociaron en el modelo multivariado, con bajos valores de DHEA sérico (Tabla 16). La mayor edad cronológica, los menores niveles de DHEA, y la interacción A/T x FSH se asocian a bajos niveles de androstenediona (Tabla 17).

Tabla 17. Regresión lineal múltiple para explicar los niveles de Androstenediona en mujeres de Lima y Cerro de Pasco.

Androstenediona	β±EE	P
Altitud de residencia	-0.33±0.20	0.09
Edad cronológica	-0.03±0.01	0.026
FSH	-0.01±0.004	0.07
Interacción A/T x T/E2	0.002±0.002	NS
Interacción A/T x FSH	0.001±0.0003	0.04
Interacción T/E2 x FSH	0.00004±0.00003	NS
Constante	2.64±0.45	0.0001

Coefficiente de Determinación (R²)=0.40; p<0.00001. N= 69. β= Coeficiente de regresión. EE= error estándar. Altitud de residencia: 0= Nivel del mar; 1=altura. A/T: androstenediona/ testosterona. SaO2: Saturación arterial de oxígeno.

ERITROCITOSIS Y ANDRÓGENOS ADRENALES

En las mujeres de Cerro de Pasco, los niveles de DHEAS, y de estradiol se encontraron significativamente disminuídos en casos de eritrocitosis excesiva. En cambio, los niveles de FSH y de la relación testosterona/estradiol se encontraron significativamente aumentados (Tabla 18). Las relaciones DHEAS/DHEA, DHEA/A y A/T presentaron valores similares en mujeres con hematocrito normal en la altura y en aquellas con eritrocitosis excesiva (Tabla 18).

Envejecimiento somático y la Adrenopausia

Tabla 18. Valores hormonales en mujeres de Cerro de Pasco con hematocrito normal y en mujeres con eritrocitosis excesiva (>55%).)

Hormona	Hto Normal	Eritrocitosis Excesiva	Significancia
DHEAS	98.29±67.54	60.32±22.60	0.03
DHEA	1.23± 1.49	0.75± 0.83	NS
A	1.15± 0.88	0.70± 0.75	NS
Testosterona	98.42±107.4	86.43±106.6	NS
Estradiol	99.8±116.4	32.10±62.3	0.0004
FSH	24.28±29.71	45.14±30.05	0.0001
DHEAS/DHEA	157.8±160.5	147.1±97.7	NS
DHEA/A	1.32± 1.80	0.89± 0.49	NS
A/T	1.93± 2.90	2.06± 3.24	NS
T/E ₂	15.93±48.22	43.43±68.18	0.004

Los datos son medias±desviación estándar. DHEAS/DHEA: Dehidroepiandrosterona sulfato/ dehidroepiandrosterona. DHEA/A: Dehidroepiandrosterona/androstenediona. A/T: androstenediona/testosterona. T/E₂: testosterona/estradiol.

En el análisis multivariado se observa que la mayor edad, los mayores valores de FSH, los menores valores de DHEAS, la mayor relación A/T, la interacción FSH x edad, y la interacción A/T x FSH, aumentan la probabilidad de presentar eritrocitosis excesiva (Tabla 19).

Tabla 19. Regresión logística para la probabilidad de presentar eritrocitosis excesiva en mujeres de la altura.

Eritrocitosis Excesiva	Beta±EE	P
Edad	1134±110	0.0001
FSH	1059±142	0.0001
E ₂	-382±207	0.065
T/E ₂	9.50±29.30	NS
DHEAS	-115±53.86	0.032
Androstenediona	5073±6956	NS
DHEAS/DHEA	5.25±11.11	NS
DHEA/A	1289±1360	NS
A/T	8113±3333	0.01
Interacción FSH x edad	-18.49±3.42	0.0001
Interacción A/T x FSH	-88.45±45.82	0.05

Coefficiente de Determinación (R²)=0.99; p<0.00001 (Significancia del modelo general). N=47. Beta= Coeficiente de regresión. EE= error estándar. P= Significancia estadística de cada variable.

DISCUSIÓN

Durante el proceso del envejecimiento, tres sistemas hormonales presentan disminución importante en sus concentraciones séricas o plasmáticas: (1) los estrógenos, como en el caso de la menopausia; 2) la dehidroepiandrosterona, su sulfato y la androstenediona, como en el caso de la adrenopausia (Birkenhager-Gillesse y col, 1994), y 3) el eje de la hormona del crecimiento/factor de crecimiento similar a insulina, como es el caso de la somatopausia (Lamberts y col, 1997; Semezuk, 1998). La somatopausia estaría asociada a la adrenopausia (Morales y col, 1998), por lo que en el presente estudio se ha analizado la adrenopausia como marcador del envejecimiento).

La presente investigación se ha desarrollado con la finalidad de evaluar la adrenopausia, así como la posible interrelación entre ella y la menopausia, así como la implicancia de la hipoxemia sobre la secreción de los andrógenos adrenales. Esta investigación tiene la virtud de ser el primero en el mundo que estudia el metabolismo de los andrógenos en las mujeres residentes en las grandes alturas, y de intentar asociar los cambios en esta actividad metabólica con el proceso de envejecimiento.

ENVEJECIMIENTO REPRODUCTIVO

Los datos del presente estudio confirman resultados previos de que la edad de menopausia se

presenta a una edad más temprana en la altura que a nivel del mar (Gonzales y Villena, 1997; León-Velarde y col, 1997). En efecto, la menopausia se presenta 1 año 8 meses antes en la altura de Cerro de Pasco que en Lima. La menor edad de menopausia a esta altura sugiere un envejecimiento reproductivo más temprano que a nivel del mar. La presentación más temprana de la menopausia en la altura puede ser debida a una mayor estimulación por la FSH, la que aumentaría el número de folículos reclutados por ciclo. Anteriormente se ha demostrado que los niveles de FSH en suero son más altos en la fase luteal tardía y en la fase folicular temprana durante el ciclo menstrual en la altura (Escudero y col, 1996). En el presente estudio se demuestra que los niveles de FSH son igualmente más altos durante la perimenopausia en la altura, diferencia que desaparece en la postmenopausia.

La perimenopausia constituye una etapa extremadamente compleja (Cutler y Genovese-Stone, 1998). Durante este periodo, algunas mujeres aumentan sus niveles de estrógenos, otras por el contrario muestran una reducción de los mismos, y más aún otras los varían de mes a mes. Muchas mujeres muestran un incremento en los niveles circulantes de andrógenos, mientras que otras muestran deficiencias. Tanto las fuentes ováricas como adrenales de los andrógenos muestran cambios relacionados con la edad (Cutler y Genovese-Stone, 1998). Las diferencias en los niveles de estradiol y testosterona pueden estar dadas por diferencias en la contribución de los andrógenos adrenales. Estas diferencias también se observan en el presente estudio, tanto a nivel del mar como en la altura.

La elevación monotrófica de FSH es el evento centinela endocrino que indica que una mujer se está acercando al fin de su potencial reproductivo. La pérdida rápida de oocitos en la perimenopausia es causada por la elevación de los niveles de FSH en plasma; esta elevación de FSH acelera por lo tanto el agotamiento de la reserva folicular (Nelson y col, 1995; Soules y col, 1998). Los mayores niveles de FSH a los 40-49 años observados en las mujeres de la altura que en las de nivel del mar sugieren una aceleración en el agotamiento de la reserva folicular por un mayor reclutamiento folicular en la altura. Se ha postulado que el aumento en el reclutamiento folicular en la perimenopausia estaría favorecida por la presencia de hipoxia a nivel ovárico (Friedman y col, 1997; 1998), condicionante para la presentación más temprana de la menopausia. Como es sabido, La menopausia temprana es asociada con un patrón de una pérdida más rápida de oocitos (Cramer y col, 1995). En la altura ello se asociaría con la más temprana elevación de FSH.

Se ha demostrado que cuando la calidad de los folículos antrales caen por debajo de un umbral crítico, hay una subsecuente caída en los niveles de inhibina B

resultando en la elevación selectiva de FSH que ocurre a una edad media de 37-38 años (te Velde y col, 1998a).

En varones nativos de la altura se ha demostrado una mayor disminución sérica de inhibina sérica con la edad (Guerra-García y col, 1989). Lo mismo puede estar ocurriendo en las mujeres de la altura.

El por qué disminuye la calidad de los folículos antrales a pesar de niveles altos de FSH es motivo de investigación. La FSH favorece la actividad de la aromatasas que convierte la testosterona en estradiol aumentando con ello la calidad del folículo antral. Cuando la aromatasas disminuye aumenta la relación Testosterona/estradiol y esto favorece la atresia folicular.

Nuestros datos han demostrado que entre 40 y 49 años hay una disminución de la relación DHEAS/DHEA lo que favorece la conversión a DHEA, hay menor valor de la relación androstenediona/testosterona (marcador de una mayor actividad de la 17 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa) favoreciendo la conversión de androstenediona a testosterona, e igualmente hay un incremento importante de la relación T/estradiol, reduciéndose la conversión de testosterona a estradiol, e incrementando así la biodisponibilidad de la testosterona, sugiriendo que ésta última sería la responsable de la mayor atresia folicular en esta etapa de la vida y que conduciría a una presentación más temprana de la menopausia.

Esto indicaría también que la perimenopausia y por ende la menopausia estarían asociadas a cambios previos en los niveles de los andrógenos adrenales y de sus metabolitos activos: la testosterona y el estradiol.

La falta de diferencia en los niveles de FSH en las mujeres post-menopáusicas de Lima y Cerro de Pasco se debería a que en ambas poblaciones hay ausencia de folículos ováricos. En tanto que los mayores valores de FSH observados en la perimenopausia en la altura que a nivel del mar estarían dados por diferencias en la calidad de los folículos reclutados. Esto es, menor calidad en la altura por la menor relación A/T y mayor relación T/E2 que favorece la atresia folicular y la disminución de la inhibina. Los mayores niveles de FSH aumentan el número de folículos reclutados y por ende el agotamiento de la reserva folicular ocurriría a una edad más temprana.

La transición a la menopausia se asocia con una serie de cambios fisiológicos que pueden tener impacto en la salud de la mujer (Gonzales y col, 1996a). Entre estos se encuentran un mayor riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares (Poehlman y Tchernof, 1998). Estos efectos de la menopausia pueden agravarse por efecto de la vida en la altura. Así, las mujeres en la altura, con la menopausia aumenta el

riesgo de eritrocitosis excesiva y con ello el de mal de montaña crónico (León-Velarde y col, 1997).

Los datos del presente estudio demuestran también que la saturación arterial de oxígeno está disminuída y el hematocrito aumentado en las mujeres post-menopáusicas de la altura, confirmando hallazgos previos (León-Velarde y col, 1997;1998). Estos resultados sugieren que las mujeres en la altura de Cerro de Pasco, durante la post-menopausia estarían expuestas a un mayor riesgo de mal de montaña crónico. Es importante por lo tanto conocer los factores asociados a este mayor riesgo.

ENVEJECIMIENTO SOMÁTICO.

En el presente estudio se demuestra igualmente que la adrenopausia o disminución de los andrógenos adrenales, particularmente DHEA y A, ocurre a una edad más temprana en la altura que a nivel del mar, sugiriendo que el envejecimiento somático al igual que el reproductivo ocurre más tempranamente en la altura. Más aún, los tres andrógenos adrenales son 50% menores a los 60-70 años en Cerro de Pasco (4340 m) que a nivel del mar.

Los niveles más altos de la DHEA, tanto en Lima como en Cerro de Pasco (4340 m), se encuentran entre los 20 y 29 años de edad, tal como se ha verificado en la mayoría de estudios (Labrie y col, 1997). A partir de los 30 años empieza una disminución significativa y progresiva en sus niveles séricos, disminuyendo a nivel del mar en un 65% a los 60-69 años, similar a lo reportado en la literatura (Labrie y col, 1997); sin embargo en la altura la concentración sérica de la DHEA se reduce mucho más sugiriendo un mayor proceso de envejecimiento en estas poblaciones, y que el envejecimiento ocurre más tempranamente en la altura.

El encontrar en mujeres residentes de la altura niveles de DHEA y DHEAS a los 60-70 años que son el 50% del valor en las mujeres del mismo rango de edad residentes de nivel del mar sugiere un mayor grado de envejecimiento en las poblaciones de la altura. Ello puede explicar la mayor incidencia de sintomatología de enfermedad en las mujeres mayores de 65 años en la altura que a nivel del mar (Perú, 1997; Gonzales 1998a), y la menor esperanza de vida en la mujer de Cerro de Pasco (4340 m) (ver León-Velarde y Arregui, 1994).

La concentración máxima de la DHEAS ocurre a una edad más tardía en la altura (30-39 años) que a nivel del mar (20-29 años), que se relaciona a la presentación más tardía de la adrenarquia (Gómez y col, 1993) y de la pubertad (Gonzales y col, 1996) que ocurren tanto en las mujeres como en varones nativos de la altura.

El que de 40-49 años de edad los niveles de DHEA son similares a nivel del mar y en la altura, en

tanto que los de DHEAS son menores en la altura sugieren que las diferencias etáreas en los niveles de DHEA y DHEAS antes y después de estas edades se deben a diferencias en el metabolismo de estas hormonas; ésto es, a diferencias en las actividades de las enzimas respectivas.

Uno de los mecanismos de la adrenarquia es la disminución de la actividad de la enzima 3-beta hidroxisteroide deshidrogenasa y de la 21 hidroxilasa (CYP21), inhibiendo la conversión de DHEA a androstenediona y de DHEA a cortisol, favoreciendo de esta manera la síntesis y secreción de DHEA (Gell y col, 1998). La actividad de la 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa continúa disminuyendo en la zona reticular de la corteza adrenal del adulto (Gell y col, 1998), sin embargo no se conoce su comportamiento en la senectud. Nuestro estudio demuestra que la actividad de la 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa, medida por la relación DHEA/A no se modifica con la senectud sugiriendo, que a diferencia de la adrenarquia, la adrenopausia no se explica por cambios en la actividad de esta enzima.

En la altura, la relación DHEAS/DHEA a los 30-39 años de edad es más alta en la altura que a nivel del mar. Ello puede explicar porque el pico de DHEAS se presenta a los 30-39 años en la altura a diferencia de los 20-29 años en que se presenta a nivel del mar; igualmente, esta mayor concentración de DHEAS a los 30-39 años en la altura ocurriría a expensas de una disminución en la concentración de DHEA. A los 40-49 años, la mayor relación DHEA/A en la altura sugiere una menor actividad de la 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa, en esa etapa de la vida, con la consiguiente disminución de la conversión a androstenediona.

Al parecer estos cambios buscarían reducir en la altura el sustrato para testosterona, puesto la alta capacidad de conversión de androstenediona a testosterona observada a cualquier edad, y la menor conversión de testosterona a estradiol registrada a partir de los 40 años en la altura.

La disminución en los niveles circulantes de los andrógenos adrenales parece deberse a una disminución con la edad en la masa de la zona reticularis de la corteza adrenal, donde se sintetizan estos esteroides (Parker y col,1997); igualmente con la edad se demuestra un incremento relativo de las zonas glomerulosa y fascicular que producen aldosterona y cortisol respectivamente (Parker y col, 1997). Sin embargo, estudios en cultivos in vitro de adrenales de humanos de ambos sexos de diferentes edades demuestran que la secreción diferencial de andrógenos adrenales y cortisol con la edad se deben más a factores extra-adrenales que a factores intra-adrenales (Fearon y col, 1998).

Las diferencias en los niveles de andrógenos adrenales entre altura y nivel del mar parecen estar dadas por diferencias en el metabolismo de estos esteroides, probablemente a través de un efecto de la hipoxia sobre la actividad enzimática.

En efecto, la relación DHEAS/DHEA está incrementada en la altura en tanto que la relación A/T está notablemente disminuída, y la de testosterona/estradiol aumentada lo que favorece una mayor bioactividad de testosterona como ya ha sido sugerido anteriormente (Gonzales, 1998). Si esta mayor bioactividad de testosterona favorece o no la adaptación en la altura, es motivo de investigación de nuestro Instituto.

La secreción de cortisol después de un estímulo aumenta con el envejecimiento, mientras que la secreción de DHEA disminuye (Svec, 1997). Al parecer la DHEA mantiene la homeostasis del cortisol, sirviendo como un antagonista del mismo (Hampl y Starka, 1998). De esta manera la DHEA puede bloquear el desarrollo de diversos procesos patológicos potenciados por una prolongada hiperactividad del cortisol. La mayoría de las enfermedades que se asocian al envejecimiento, son igualmente enfermedades potenciadas por el cortisol (Hechter y col, 1997).

La disminución de los andrógenos adrenales con el envejecimiento favorecería la aparición de estas enfermedades. Villena (1994) ha demostrado en varones que la respuesta del cortisol a 0.25 mg endovenoso de ACTH es significativamente mayor en ancianos varones (70-74 años) de la altura de Cusco (3400 m) que de nivel del mar.

Los sujetos mayores de 90 años que se mantienen en actividad física diaria presentan mayores niveles de DHEAS sérico que aquellos de la misma edad, y que tienen escasa actividad física diaria (Ravaglia y col, 1996), lo cual sugiere un papel para la DHEAS en el mantenimiento de un envejecimiento satisfactorio o con bienestar. Por ello se ha sugerido que la suplementación de la disminución gradual fisiológica de la DHEAS durante el proceso de envejecimiento puede retardar los eventos biológicos que acompañan a éste. Esto puede resultar en una mejoría del estado de salud general, y el transcurrir la etapa de adulto mayor de manera más independiente y libre de excesivos cuidados como ocurre en la actualidad, con las personas de mayor edad (Feher, 1996; Khorram, 1996).

Los niveles bajos de DHEA, tanto en humanos como en animales, se asocian con la aparición de problemas propios del envejecimiento como, la inmunosenectud, aumento de la mortalidad, aumento en la incidencia de varios tipos de cáncer, pérdida del sueño, menor sentimiento de bienestar, y osteoporosis (Watson

y col, 1996). El reemplazo con DHEA en ratones viejos normaliza la inmunosenectud, sugiriendo que esta hormona puede jugar un papel en la regulación del sistema inmune y del envejecimiento (Watson y col, 1996); la relación inversa entre los niveles circulantes de interleucina 6 y DHEA con la edad en humanos apoya esta hipótesis (James y col, 1997).

Recientemente se ha demostrado la presencia de receptores para andrógenos en las células óseas tanto en varones como en mujeres. Estos andrógenos adrenales y gonadales directamente regulan varios aspectos del linaje de células osteoblásticas, como la proliferación, diferenciación, mineralización, y expresión de genes (Hofbauer y Khosla, 1999).

Controlando una serie de variables confusoras, se ha encontrado que los niveles séricos de DHEAS presentan una relación inversa con la enfermedad cardíaca; ésto es, sujetos con niveles bajos de DHEAS reportan con mayor frecuencia enfermedad cardíaca (Feldman y col, 1998). Los niveles de DHEAS correlacionan positivamente con los niveles de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y negativamente con los niveles de la lipoproteína de baja densidad (LDL) (Okamoto, 1998). Estudios de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular como el hábito de fumar, alcohol, presión arterial alta, demuestran una relación directa con los niveles de DHEA y DHEAS (Johannes y col, 1999). Estos datos pueden sugerir que en presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular el organismo responde con un aumento en los niveles de DHEA y DHEAS tratando de contrarrestar el efecto adverso de los factores de riesgo.

HIPOXEMIA Y ANDRÓGENOS ADRENALES

La secuencia de envejecimiento general en tejidos de los seres humanos sanos sería: daño celular del endotelio capilar-arterioesclerosis- disminución del flujo sanguíneo- disfunción metabólica- daño tisular secundario. El oxígeno molecular es un sustrato obligatorio para la síntesis sucesiva de 17- α -hidroxipregnenolona y dehidroepiandrosterona (DHEA) por la citocromo P450c 17 en la zona reticular de la corteza adrenal. La arterioesclerosis disminuye el flujo sanguíneo produciendo un déficit de oxígeno y de glucosa, con lo que se reduce la síntesis de DHEA, y también ocurriría una disminución en las células productoras de DHEA (Roberts, 1999). La hipoxia tisular en los nativos de la altura podría predisponer a una menor oxigenación y menor sustrato para la producción de la DHEA.

Se ha pretendido estudiar el efecto de la hipoxemia sobre la secreción de andrógenos adrenales,

analizando la asociación de los diferentes niveles de SaO_2 en mujeres de Cerro de Pasco con los niveles de los andrógenos adrenales. Nuestro estudio demuestra que las mujeres de Cerro de Pasco con saturación arterial de oxígeno menor de 85% presentan mayores niveles de FSH, menores niveles de estradiol, mayores de la relación testosterona/estradiol, menores concentraciones de DHEA, DHEAS y Androstenediona, y mayores hematocrito e Índice de Masa Corporal que las mujeres con saturación arterial de oxígeno mayor de 90% y que son residentes de la misma zona de altura.

El análisis multivariado realizado en las mujeres de la altura demostró que ningún andrógeno adrenal se asociaba de manera significativa con la saturación arterial de oxígeno, y que la menopausia definida por niveles elevados de FSH era la única variable asociada a una menor saturación arterial de oxígeno. Cuando se evalúa el efecto de la SaO_2 sobre los andrógenos adrenales, tampoco se encontró asociación importante excepto para DHEAS en la altura, donde menores valores de SaO_2 se asocian a menores valores de DHEAS.

ANDRÓGENOS ADRENALES Y ERI- TROCITOSIS EXCESIVA

El hematocrito aumenta marcadamente con la edad y también como efecto de la menopausia. La eritrocitosis excesiva definida en mujeres como hematocrito mayor de 55% en Cerro de Pasco (4340 m) (León Velarde y col, 1997) es un signo cardinal del mal de montaña crónico (León-Velarde y col, 1998).

La ovariectomía disminuye la respuesta ventilatoria a la hipoxia (Tatsumi y col, 1997), y el tratamiento de las mujeres post-menopáusicas con estradiol mejora dicha respuesta ventilatoria (Cistulli y col, 1994).

En ratas, las hormonas sexuales femeninas suprimen tanto la respuesta policitémica como la cardiopulmonar in vivo durante la exposición crónica a la hipoxia (Ou y col, 1994). Por el contrario, la testosterona es una hormona que inhibe la ventilación y que estimula la eritropoyesis (Beall y col, 1992, Kouchiyama y col, 1989, Matsumoto y col, 1985, Moore y col, 1998).

La testosterona aumenta la producción de eritropoyetina directamente y a través de una sensibilización de la médula ósea para producir más precursores de eritrocitos (Fried, 1995; Moriyama y Fisher, 1975).

El estradiol, en cambio, limita la producción de eritropoyetina y de glóbulos rojos (Peschle y col, 1973). Lo anterior sugiere que el E_2 y la T tienen efectos antagónicos tanto en la ventilación como en la eritropoyesis.

Por lo tanto, una predominancia de T sobre E_2 como ocurre en las mujeres post-menopáusicas, puede resultar en una menor ventilación y una mayor eritropoyesis. En efecto, en el presente estudio, las mujeres post-menopáusicas en la altura tuvieron una menor saturación arterial de oxígeno, y un mayor nivel de hematocrito que las mujeres pre-menopáusicas de la misma altura.

Esta mayor relación T/E_2 observada en el presente estudio a partir de los 40 años no es exclusiva de las mujeres que viven en la altura, pues también se la ha observado en varones (Gonzales, 1998). En el presente estudio se ha demostrado que los niveles de testosterona sérica fueron también mayores en las mujeres de la altura que de nivel del mar. Asimismo, se ha demostrado que como consecuencia de la abrupta disminución en los niveles de E_2 sérico por efecto de la menopausia, la relación T/E_2 aumenta significativamente.

Estos datos sugieren que las mujeres en la altura estarían protegidas contra el riesgo de mal de montaña crónico (MMC) mientras ellas se encuentren menstruando de manera regular, y tengan niveles bajos de la relación testosterona/estradiol, y altos de la relación A/T . Posteriormente, en la menopausia, el riesgo de MMC aumenta dramáticamente (León-Velarde y col, 1997). Uno de los componentes del MMC es la eritrocitosis excesiva (León-Velarde y col, 1997). El análisis de regresión logística demuestra que la probabilidad de eritrocitosis excesiva en la altura aumenta cuando los valores de DHEA se encuentran disminuídos. Estos datos revelarían para las poblaciones de la altura, en este caso femenina, una asociación entre la adrenopausia, la menopausia y la eritrocitosis excesiva, uno de los signos cardinales del mal de montaña crónico.

El 50% de la testosterona circulante en la post-menopausia procede de la conversión de la androstenediona a testosterona por acción de la 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa. La menor relación androstenediona/testosterona en las mujeres de la altura, sugiere una mayor conversión de androstenediona a testosterona por acción de la 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa, lo que explica la mayor concentración de testosterona observada en este estudio en las mujeres de Cerro de Pasco.

La androstenediona es producida a partir de la DHEA en la zona reticular de la corteza adrenal por acción

de la enzima 3 beta hidroxisteroide deshidrogenasa. En mujeres, se ha encontrado que la DHEAS correlaciona con la testosterona, testosterona libre y androstenediona; y que la androstenediona a su vez correlaciona significativamente con testosterona y testosterona libre (Phillips, 1996).

Los estrógenos son también sintetizados de manera intracrina en tejidos periféricos a partir de los andrógenos adrenales; 75% antes de la menopausia y 100% después de la menopausia (Labrie y col, 1998). La reducción marcada en la formación de la DHEAS por las adrenales con la edad, especialmente antes de los cincuenta años, resulta pues en una dramática caída en la formación de esteroides sexuales activos en tejidos periféricos, una situación que se piensa estaría asociada con una serie de eventos patológicos tales como osteoporosis, pérdida de masa muscular, cáncer y otras enfermedades (Labrie y col, 1998).

La administración de la DHEAS durante doce meses en mujeres post-menopáusicas aumenta la densidad ósea mineral, y aumenta la osteocalcina plasmática, un marcador de la formación ósea, mientras que hay una disminución en la resorción ósea que se refleja en una disminución en la excreción urinaria de hidroxiprolina (Labrie y col, 1998).

ASOCIACIÓN ENTRE ENVEJECIMIENTO REPRODUCTIVO Y SOMÁTICO

Se ha asociado la edad de menopausia (envejecimiento reproductivo) con el envejecimiento somático (Kirkwood, 1998; Dorland y col, 1998). La disminución de los andrógenos adrenales con la edad no parece ser debido al hipoestrogenismo de la menopausia pues el reemplazo con estradiol en mujeres postmenopáusicas no restauran los niveles de la DHEA, la DHEAS ni la androstenediona (Slayden y col, 1998). Meldrum y col (1981) han demostrado igualmente que la DHEAS disminuye linealmente con la edad pero no es específicamente afectado por la menopausia.

Esto implicaría de que el envejecimiento reproductivo (ovárico) no precede al envejecimiento somático, pero se podría postular, en cambio de que la adrenopausia precedería al envejecimiento reproductivo. Esta suposición tiene asidero en el hecho de que los andrógenos adrenales se asocian a procesos reproductivos; así, la edad en que se presenta la adrenarquía o primera elevación de los andrógenos adrenales, que ocurre entre los 6 y 8 años de edad, se asocia directamente a la edad en que se presenta la menarquía (Gómez y col, 1993). Así, en poblaciones

donde las niñas empiezan la adrenarquía a una edad más tardía, también inician sus menstruaciones a una edad más tardía. Esto podría implicar que la disminución de los andrógenos adrenales con la edad puede marcar el inicio tanto del envejecimiento reproductivo como del somático.

La presentación de la menopausia a una edad más temprana en la altura puede ser indicativa de que el envejecimiento se presenta también a una menor edad que a nivel del mar. Los datos del presente estudio demuestran que la disminución en los niveles de andrógenos adrenales precede a la perimenopausia. Igualmente, con la perimenopausia disminuye la relación A/T en Lima y aumenta la relación T/E₂ en Lima y Cerro de Pasco. Ello favorecería la atresia folicular, el aumento de la FSH, el mayor reclutamiento folicular y con ello su agotamiento y extinción y por ende la aparición de la menopausia.

La teoría somática sobre la evolución de los estados de envejecimiento establece que para lograr la longevidad se requiere invertir más en el mantenimiento somático lo cual reduce los recursos disponibles para la reproducción. Estudios en base a datos históricos demuestran que en mujeres mayores de 60 años, la longevidad es mayor cuando el número de hijos es menor (Westendorp y Kirkwood, 1998). Por el contrario, la menopausia natural temprana se asociaría con una menor longevidad y una mayor tasa de mortalidad (Snowdon y col, 1989; Snowdon, 1990). Las mujeres de las grandes alturas en los Andes centrales tienen un mayor número de hijos (Gonzales y col, 1997), una más temprana edad de menopausia, mayor sintomatología de enfermedad en la senectud (Perú, 1997) y una menor esperanza de vida que las de nivel del mar (ver León-Velarde y Arregui, 1994); lo cual podría asociarse con lo expresado en la teoría somática del envejecimiento.

De acuerdo a lo que se observa en la Tabla 16, las mujeres que tienen niveles bajos de DHEA tienen un mayor número de hijos, lo cual podría reforzar la hipótesis de una asociación inversa entre adrenopausia y reproducción. La demostración que las mujeres nativas de la altura tienen una mayor capacidad fértil que la mujer del nivel del mar (Gonzales y col, 1997) favorece la hipótesis de una menor longevidad en la altura que a nivel del mar. Esto es, la mujer en la altura ha desarrollado un organismo que favorece la reproducción a expensas de una menor longevidad; sin embargo es prematuro establecer conclusiones en este sentido pues se requieren de estudios de mayor envergadura, controlando una serie de variables conductuales, socioculturales, y socioeconómicas.

ANDRÓGENOS ADRENALES Y BIENESTAR FÍSICO Y MENTAL

La DHEA es también metabolizada en el cerebro, en neuronas y astrocitos y tienen la capacidad para convertirse en testosterona y estradiol en el cerebro (Zwain y Yen, 1999; Yen y Laughlin, 1998). La DHEA tiene un efecto protector contra la destrucción neuronal. La enfermedad de Alzheimer, desorden neurodegenerativo que conduce a un daño cognitivo (amnesia, afasia, apraxia y agnosia), es una enfermedad que está relacionada al envejecimiento, y su prevalencia está en aumento (Delacourte, 1998).

La disminución en los niveles de DHEA con la edad parece asociarse también a estos fenómenos cerebrales degenerativos como la Enfermedad de Alzheimer (Ramuson y col, 1998).

Alarcón y col (1993) han demostrado que las praxias ideomotoras disminuyen en los ancianos de 80 a más años en Cusco (3400 m), pero no en Lima; igualmente los puntajes para somatognosia y gnosis espacial son menores en la altura que a nivel del mar. Estos marcadores son indicadores tempranos de la presentación de la Enfermedad de Alzheimer (Lezak, 1983; Willis y col, 1998; Kokmen y col, 1998). Las apraxias ideomotoras son signos de la Enfermedad de Alzheimer (Dobigny-Roman y col, 1998; Forster, 1999) y se asocian con daño leve en la corteza del cíngulo anterior (Giannakopoulos y col, 1998).

Toda la información anterior sugiere un papel de los andrógenos adrenales en el proceso de evitar el envejecimiento, de tal manera que se le considera como la "hormona de la eterna juventud" o "la fuente de la juventud" (Keppel Hesselink, 1997; Hampl y Starka, 1998); su disminución como ocurre con la edad estaría asociada al envejecimiento. Lo que llama la atención es como se asocian los niveles de los andrógenos adrenales con la juventud, toda vez que éstos no actúan en receptores intracelulares como lo hacen otros esteroides, y no se ha demostrado una acción a nivel periférico (Hampl, Starka, 1998). Sin embargo estudios recientes han demostrado receptores de membrana para DHEA en el cerebro, donde la hormona actuaría como neuroesteroide (Herbert, 1998; Zwain y Yen, 1999).

El aumento en los niveles de cortisol, o el estrés social o físico tienen efectos deletéreos sobre la función del hipocampo, una área envuelta en la memoria (Herbert, 1998). La DHEA tendría efectos protectores contra la acción neurotóxica del cortisol (Herbert, 1998). Se ha observado una relación directa entre la concentración de DHEA en sangre y en el líquido céfalo raquídeo (LCR); así con la senectud se encuentran niveles disminuidos de DHEA en sangre y en el LCR (Herbert, 1998). En la

depresión (Herbert, 1998) y en la disfunción cognitiva del envejecimiento (Kalmijn y col, 1998) se encuentran niveles altos de cortisol y bajos de DHEA. Es probable que la acción de la DHEA contra el envejecimiento podría partir de una acción a nivel cerebral.

La DHEA también se ha asociado con el síndrome de fatiga crónica; así sujetos con este síndrome tiene una respuesta disminuida de DHEA a la inyección intravenosa de ACTH (De Becker y col, 1999).

La DHEAS se incrementa significativamente en mujeres post-menopáusicas sometidas a un estrés quirúrgico (Batinos y col, 1999). Esta secreción parece ser independiente del eje CRH-ACTH, y es de particular importancia en la respuesta biológica a la cirugía.

Se ha observado igualmente una relación inversa entre los niveles de DHEAS y el número de medicamentos tomados por hombres y mujeres mayores de 65 años (Berr y col, 1996).

En resumen, todos estos resultados demuestran la importancia de los andrógenos adrenales durante el proceso de maduración y de envejecimiento. Sus niveles hormonales llegan a su máximo en la década de 20-29 años, y luego declina con la edad para llegar a niveles muy bajos después de los 50 años. La más temprana disminución de los andrógenos adrenales en las mujeres de la altura sugiere la posibilidad de un envejecimiento más temprano. La eritrocitosis excesiva un factor importante en la etiopatogenia del mal de montaña crónico (León-Velarde, Rivera y Monge, 1998) se asocia a bajos niveles de los andrógenos adrenales, lo que favorecería la mayor prevalencia de sintomatología de enfermedad y la menor longevidad.

Si la disminución en los niveles de andrógenos adrenales con la edad define el envejecimiento (Berr y col, 1996; Birkenhager-Gillesse y col, 1994; Hampl y Starka, 1998; James y col, 1997; Ravaglia y col, 1996; Roberts, 1999), nuestros resultados aportarían evidencia de que el envejecimiento se inicia a más temprana edad en la altura que a nivel del mar.

Si los niveles de andrógenos adrenales se asocia al bienestar de las personas, el hecho de que para un mismo rango de edad (60-70 años), los niveles de andrógenos adrenales en mujeres nativas de la altura sean la mitad de los valores a nivel del mar sugiere un menor bienestar en las mujeres mayores de 60 años nativas de la altura, y por ende más propensas a las enfermedades y a morir a una edad más temprana que a nivel del mar, como así ocurre.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Javier García, y a Rosario Tapia por su apoyo en el trabajo de campo. Este

estudio fue financiado en parte por el Programa de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud, por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONCYTEC) del Perú, y por el Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

REFERENCIAS

- Alarcón I, Gazzolo D, Gonzales GF. Aspectos psicológicos del anciano que reside a nivel del mar y en la altura. *Acta Andina* 1993; 2:201-212.
- Batrinis ML, Panitsa-Fafli C, Koutsoumanis C, Vourlioti T, Koutsilieris M. Surgical stress induces a marked and sustained increase of adrenal androgen secretion in postmenopausal women. *In Vivo* 1999; 13:147-150.
- Beall C.M., Worthman, CM, Stalling J, Strohl KP, Brittenham GM, Barragan M. Salivary testosterone concentration of Aymara men native to 3600 m. *Ann. Hum Biol.* 19:67-78, 1992.
- Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues J-F, Baulieu EE. Relationship of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: A French Community-Based Study. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996; 93:13410-13415.
- Birkenhager-Gillesse EG, Derksen J, Lagaay AM. Dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) in the oldest old, aged 85 and over. *Ann NY Acad Sci* 1994; 719:543-52.
- Bowles JT. The evolution of aging: a new approach to an old problem of biology. *Med Hypotheses* 1998; 51:179-221.
- Cistulli P.A., Barnes DJ, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of short-term hormone replacement in the treatment of obstructive sleep apnoea in postmenopausal women. *Thorax* 4:699-702, 1994.
- Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocrine Rev.* 1993; 14:20-39.
- Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Does "incessant" ovulation increase risk for early menopause? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:568-573.
- Cutler WB, Genovese-Stone E. Wellness in women 91 after 40 years of age: the role of sex hormones and pheromones. *Dis. Mon.* 1998; 44:421-546.
- De Becker P, De Meirleir K, Joos E, Campine I, Van Steenberge E, Smits J, Velkeniers B. Dehydroepiandrosterone (DHEA) response to i.v. ACTH in patients with chronic fatigue syndrome. *Horm. Metab. Res* 1999; 31:18-21.
- Delacourte A. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Biol Clin (Paris)* 1998; 56:133-142.
- Dobigny-Roman N, Dieudonne-Moinet B, Tortrat D, Verny M, Forette B. Ideomotor apraxia test: a new test of imitation of gestures for elderly people. *Eur J Neurol* 1998; 5:571-578.
- Dorland M, van Kooij RJ, te Velde ER. General ageing and ovarian ageing. *Maturitas* 1998; 30:113-118.
- ENDES. 1997. Perú. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar. 1996. Perú: INEI. 266 pp.
- Escudero F, Gonzales GF, Goñez C. Hormone profile during the menstrual cycle at high altitude. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1996; 55:49-58.
- Fearon U, Clarke D, McKenna TJ, Cunningham SK. Intra-adrenal factors are not involved in the differential control of cortisol and adrenal androgens in human adrenals. *Eur. J. Endocrinol.* 1998; 138:567-73.
- Feher T. Clinical value of dehydroepiandrosterone and its sulfate ester. *Orv. Hetil* 1996; 137:2029-34.
- Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB, Longcope C. Low dehydroepiandrosterone sulfate and heart disease in middle-aged men: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Ann. Epidemiol.* 1998; 8:217-28.
- Folkman J. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: clinical applications of research on angiogenesis. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333:1757-1763.
- Forster E. Neuropsychological aspects of dementia diagnosis. *Ther. Umsch* 1999; 56:83-7.
- Fried W. Erythropoietin. *Ann. Rev. Nutr.* 15:353-377, 1995.
- Friedman CI, Arbogast L, Danforth DR, Alak BM, Herbosa-Encarnación C, Seifer DB. Follicular fluid vascular endothelial growth factor concentrations are elevated in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction. *Fertil. Steril.* 1997; 68:607-612.
- Friedman CI, Seifer DB, Kennard EA, Arbogast L, Alak B, Danforth DR. Elevated level of follicular fluid vascular endothelial growth factor is a marker

- of diminished pregnancy potential. *Fertil. Steril.* 1998; 70: 836-839.
25. Gell JS, Carr BR, Sasano H, Atkins B, Margraf L, Mason JI, Rainey WE. Adrenarche results from development of a 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase-deficient adrenal reticularis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3695-701.
26. Genazzani AR, Petraglia F, Bernardi F, Casarosa E, Salvestroni C, Tonetti A, Nappi RE, Luisi S, Palumbo M, Purdy RH, Luisi M. Circulating levels of allopregnanolone in humans: gender, age, and endocrine influences. *J. Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2099-103.
27. Giannakopoulos P, Duc M, Gold G, Hof PR, Michel JP, Bouras C. Pathologic correlates of apraxia in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 1998; 55:689-95.
28. Gonzales G.F. Endocrine testicular function and adaptation to high altitude. *Newsletter Int. Soc. Mountain Med.* 8: 5-7, 1998.
29. Gonzales, G.F. Demographic, reproductive, morbidity and mortality patterns at high altitude. In: *Progress in Mountain Medicine at high altitude.* (H. Ohno., T. Kobayashi, S. Masuyama, M. Nakashima, Eds). Tokorosawa: Japanese Society of Mountain Medicine, 1998a: 174-179
30. Gonzales, G.F., Villena A. Age at menopause in Central Andean Peruvian women. *Menopause.* 4:32-38, 1997.
31. Gonzales, G.F., Villena A, Ubilluz M. Age at menarche in Peruvian girls at sea level and at high altitude: Effect of ethnic background and socioeconomic status. *Am. J. Human Biol.* 8:457-464, 1996.
32. Gonzales GF, Góñez C, Villena A (1995) Serum lipid and lipoprotein levels in post-menopausal women: Short Course effect of Caigua (*Cyclantera pedata*). *Menopause* 95:219-224.
33. Gonzales G.F., Guerra-García R, Kaneku L. Serum testosterone levels and adaptation to high altitude. In: *Progress in Mountain Medicine at high altitude.* (H. Ohno., T. Kobayashi, S. Masuyama, M. Nakashima, Eds). Tokorosawa: Japanese Society of Mountain Medicine, 1998: 138-142.
34. Gonzales GF, Villena AE, de la Cruz D. Age of natural menopause among women in Lima City, Perú. *Inst J Obstetrics and Gynecology.* 1997; 57:69-72.
35. Gonzales GF., Kaneku L., Coyotupa J., Guerra-García R. Disminuída secreción de hormona del crecimiento en hombres nativos de Huancayo (3280 m). IX Congreso Panamericano de Endocrinología. Quito-Ecuador, 1978. Res. 81.
36. Gonzales GF, Villena AE, Escudero F, Coyotupa J. Vida Reproductiva en los andes: el ciclo reproductivo femenino. *Estudios fisiológicos, epidemiológicos y demográficos.* *Acta Andina.* 1997; 6:11-44.
37. Góñez C, Villena A, Gonzales GF. Serum adrenal androgens up to adrenarche in Peruvian children living at sea level and at high altitude. *J. Endocrinology* 1993; 136:517-523.
38. Guerra-García R., Franco J., Gonzales GF (1989) Serum inhibin is inversely correlated with serum FSH levels in adult men. *Archives of Andrology* 22: 35-40.
39. Hampl R, Starka L. Dehydroepiandrosterone, "the youth hormone", in the light of recent findings. *Cas Lek Cesk* 1998; 137:8-12.
40. Hechter O, Grossman A, Chatterton RT Jr. Relationship of dehydroepiandrosterone and cortisol in disease. *Med Hypotheses* 1997; 49:85-
41. Herbert J. Neurosteroids, brain damage, and mental illness. *Exp. Gerontol.* 1998; 33:713-27.
42. Hofbauer LC, Khosla S. Androgen effects on bone metabolism: recent progress and controversies. *Eur. J. Endocrinol.* 1999; 140:271-286.
43. James K, Premchand N, Skibinska A, Skibinski G, Nicol M, Mason JI. IL-6, DHEA and the ageing process. *Mech Ageing Dev.* 1997; 93:15-24.
44. Johannes CB, Stellato RK, Feldman HA, Longcope C, McKinlay JB. Relation of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate with cardiovascular disease risk factors in women: longitudinal results from the Massachusetts Women's Health Study. *J Clin Epidemiol.* 1999; 52:95-103.
45. Kalmijn S, Launer LJ, Stolk RP, de Jong FH, Pols HA, Hofman A, Breteler MM, Lamberts SW. A prospective study on cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and cognitive function in the elderly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83:3487-92.
46. Katz S, Morales AJ. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DS) as therapeutic options in menopause. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16:161-70.

47. Keppel-Hesselink JM. Prasterone (dihydroepiandrosterone): a modern source of eternal youth?. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:2484-7.
48. Khorram O. DHEA: a hormone with multiple effects. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8:351-4.
49. Kirkwood TB. Ovarian ageing and the general biology of senescence. *Maturitas* 1998; 30:105-111.
50. Kokmen E, Ozekmekci FS, Cha RH, O'Brien PJ. Testing for apraxia in neurological patients: a descriptive study in two diverse cultures. *Eur. J. Neurol.* 1998; 5:175-180.
51. Kouchiyama S., Masuyama S, Shinozaki T, Kurono T, Sakuma T, Tatsumi K, Kimura H, Honda S, Kuriyama T. Prediction of the degree of nocturnal oxygen desaturation in sleep apnea syndrome by estimating the testosterone level. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 27:941-945, 1989.
52. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez JL, Candas B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82:2396-402.
53. Labrie F, Belanger A, Van LT, Labrie C, Simard J, Cusan L, Gomez JL, Candas B. DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: its role during aging. *Steroids* 1998; 63:322-8.
54. Lamberts SW, van der Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997; 278:419-24.
55. León-Velarde F, Arregui A. Desadaptación a la vida en las grandes alturas. Lima: IFEA/UPCH. 1994:48-64.
56. León-Velarde, F., Ramos MA, Hernández JA, De Idiaquez D, Muñoz LS, Gaffo A, Córdova S, Durand D, Monge-C C. The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. *Am. J. Physiol.* 272:R90-R94, 1997.
57. León-Velarde, F., Rivera-Chira M, Monge-C C. Gender differences in the physiopathological sequence which leads to chronic mountain sickness. In: *Progress in Mountain Medicine at high altitude.* (H, Ohno., T. Kobayashi, S. Masuyama, M. Nakashima, Eds). Tokorosawa: Japanese Society of Mountain Medicine, 1998: 143-148.
58. Lezak M. Neuropsychological assessment. Washington: American Psychological Association. 1987.
59. Luisi S, Tonetti A, Bernardi F, Casarosa E, Florio P, Monteleone P, Gemignani R, Petraglia F, Luisi M, Genazzani AR. Effect of acute corticotropin releasing factor on pituitary-adrenocortical responsiveness in elderly women and men. *J Endocrinol Invest* 1998; 21:449-53.
60. Matsumoto, A., Sandblom RE, Schoene RB, Lee KA, Giblin EC, Pierson DJ, Bremner WJ. Testosterone replacement in hypo-gonadal men: effects on obstructive sleep apnea, respiratory drives, and sleep. *Clin. Endocrinol.* 22:713-721, 1985.
61. Meldrum DR y col. Changes in circulating steroids with ageing in postmenopausal women. *Obstetrics and Gynecology* 1981; 57:624-628.
62. Moore, L.G., Asmus I, Curran L. Chronic Mountain Sickness: Gender and Geographic Variation. In: *Progress in Mountain Medicine at high altitude.* (H, Ohno., T. Kobayashi, S. Masuyama, M. Nakashima, Eds). Tokorosawa: Japanese Society of Mountain Medicine, 1998: 114-119.
63. Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SSC. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J. Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78:1360-1367.
64. Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SSC. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clinical Endocrinol.* 1998; 49:421-432.
65. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil. Steril.* 1999; 71:671-4.
66. Moriyama Y., Fisher JW. Effects of testosterone and erythropoietin on erythroid colony formation in human bone marrow cultures. *Blood* 1975; 45:665-670.
67. Nelson JF, Karelus K, Bergman MD, et al. Neuroendocrine involvement in aging: evidence from studies of reproductive aging and caloric restriction. *Neurobiol. Aging.* 1995; 16:837-843.
68. Okamoto K. Distribution of dehydroepiandrosterone sulfate and relationships between its level and serum

- lipid levels in a rural Japanese population. *J Epidemiol.* 1998; 8:285-91.
69. OMS. Research on the menopause in the 1990s. Geneva:WHO. 1996; 107 pp.
70. Ou, L.C., Sardella GL, Leiter JC, Brinck-Johnsen T, Smith RP. Role of sex hormones in development of chronic mountain sickness in rats. *J Appl Physiol* 77:427-433, 1994.
71. Parker CR Jr, Mixon RL, Brissie RM, Grizzle WE. Aging alters zonation in the adrenal cortex of men. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82:3898-901.
72. PERU (1997). Características de Salud de la Población: Encuesta Nacional de Hogares, 1996. Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática. 182 pp.
73. Peschle C., Rappaport IA, Sasso G, Condorelli M, Gordon AS. The role of estrogen in the regulation of erythropoietin production. *Endocrinol.* 1973;92: 358-362.
74. Phillips GB. Relationship between serum dehydroepiandrosterone sulfate, androstenedione, and sex hormones in men and women. *Eur J Endocrinol* 1996; 134:201-6.
75. Picón-Reátegui E. Efecto de la exposición crónica a la altura sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. *Arch. Biol. Andina* 1966; 1:255-285.
76. Poehlman ET, Tchernof A. Traversing the menopause: changes in energy expenditure and body composition. *Coron. Artery Dis.* 1998; 9:799-803.
77. Rasmuson S, Nasman B, Eriksson S, Carlstrom K, Olsson T. Adrenal responsivity in normal aging and mild to moderate Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry* 1998; 43: 401-7.
78. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Boschi F, Bernardi M, Pratelli L, Pizzoferrato A, Gasbarrini G. The relationship of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) to endocrine-metabolic parameters and functional status in the oldest-old. Results from an Italian study on healthy free-living over-ninety-year-olds. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1173-8.
79. Ravindranath L, Little-Ihrig LL, Phillips HS, Ferrara N, Zeleznik AJ. Vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid expression in the primate ovary. *Endocrinology* 1992; 131:254-260.
80. Richardson SJ. The biological basis of the menopause. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1993; 7:1-16.
81. Roberts E. The importance of being dehydroepiandrosterone sulfate (in the blood of primates): a longer and healthier life?. *Biochem. Pharmacol.* 1999; 57:329-46.
82. Semezuk M. Selected endocrinological problems in mature and elderly men. *Ginekol Pol* 1998; 69:367-73.
83. Slayden SM, Crabbe L, Bae S, Potter HD, Azziz R, Parker CR Jr. The effect of 17 beta-estradiol on adrenocortical sensitivity, responsiveness, and steroidogenesis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:519-24.
84. Snowdon DA. Early natural menopause and the duration of postmenopausal life. *J. Am. Geriatrics Soc.* 1990; 38: 402-408.
85. Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, y col. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging?. *Am J Pub Health.* 1989; 79:709-714.
86. Soules MR, Battaglia DE, Klein NA. Inhibin and reproductive aging in women. *Maturitas* 1998; 30:193-204.
87. Svec F. Ageing and adrenal cortical function. *Baillieres Clin Endocrinol. Metab.* 1997; 11:271-287.
88. Tatsumi, K., Pickett CK, Jacoby CR, Weil JV, Moore LG. Role of endogenous female hormones in hypoxic chemosensitivity. *J Appl Physiol* 83: 1706-1710, 1997.
89. Te Velde ER, Dorland M, Broekmans FJ. Age at menopause as a marker of reproductive ageing. *Maturitas* 1998; 30:119-125.
90. Te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans FJ, Fauser BC. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Mol Cell Endocrinol.* 1998; 145:67-73.
91. Vandervoort AA, Kramer JF, Wharram ER. Eccentric knee strength of elderly females. *Journal of Gerontology.* 1990; 45:B125-128.
92. Vermeulen A. Juvenile hormones, reality or myth? *Verh K Acad Geneeskd Belg* 1997; 59:19-33.
93. Villena AE. Estudio endocrino-metabólico en varones ancianos de Lima (150 m) y Cusco (3400 m). *Acta Andina* 1994; 3:29-40.

94. von Holst T. Endocrinological changes in pre- and postmenopause. *Ther Umsch* 1994; 51:722-8.
95. Watson RR, Huls A, Araghinikuan M, Chung S. Dehydroepiandrosterone and diseases of aging. *Drugs Aging* 1996; 9:274-91.
96. Westendorp RG, Kirkwood TB. Human longevity at the cost of reproductive success. *Nature* 1998; 396:743-6.
97. Willis L, Behrens M, Mack W, Chui H. Ideomotor apraxia in early Alzheimer's disease: time and accuracy measures. *Brain Cogn.* 1998; 38:220-33.
98. Wolf OT, Kudielka BM, Hellhammer DH, Hellhammer J, Kirschbaum C. Opposing effects of DHEA replacement in elderly subjects on declarative memory and attention after exposure to a laboratory stressor. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23:617-29.
99. Yen SS, Laughlin GA. Aging and the adrenal cortex. *Exp. Gerontol.* 1998; 33:897-910.
100. Zwain IH., Yen SS. Dehydroepiandrosterone: biosynthesis and metabolism in the brain. *Endocrinology* 1999; 140:880-7.

In Memoriam
Dr. Federico Moncloa Freundt
(1932 - 1999)



Es para mí un gran honor dirigir este breve discurso de homenaje póstumo al distinguido Dr. Federico Moncloa Freundt a poco más de un año de su sensible desaparición.

Conocí al Dr. Moncloa a comienzos de la década de los 80, a través de sus artículos científicos sobre función suprarrenal en la altura que aparecieron en la década de los 60 y 70, muchos de ellos publicados en la prestigiosa revista *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (JCEM). Sus artículos tenían la característica del planteamiento racional, el rigor científico y la discusión lúcida. A partir de ese momento fui intuyendo que se trataba de un científico prolífico, riguroso y estudioso y se fue convirtiendo para quien suscribe, en un paradigma de investigador.

Los compañeros de trabajo del Dr. Moncloa, los Drs. Pretell y Guerra García, con frecuencia hacían mención al Dr. Moncloa, a su alegría, a su bondad, a su inteligencia lúcida y analítica y a su extraordinaria capacidad para publicar en las revistas de mayor prestigio mundial de la endocrinología. Empecé a intuir que el Dr. Moncloa había sido durante su permanencia en el Instituto de Investigaciones de la Altura uno de los líderes del grupo de endocrinología del IIA, y era al mismo

tiempo discípulo y colaborador directo del profesor Alberto Hurtado, cuyo centenario celebramos este año. Son diversas las líneas de investigación que desarrolló el Dr. Moncloa, principalmente en el Instituto de Investigaciones de la altura y numerosas sus publicaciones científicas, la mayoría de ellas publicadas en revistas científicas de prestigio internacional como *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (JCEM), *Proceedings of Experimental Biology and Medicine*, *J. of Applied Physiology*, *Acta Endocrinológica* etc. La línea que desarrolló el Dr. Moncloa fue la fisiología endocrina del hombre de altura y los cambios endocrinos en la exposición aguda a la altura.

En el área de tiroides, realizó estudios de captación de yodo, excreción urinaria de yodo, metabolismo basal en sujetos de altura y en exposición aguda la altura. Participó en los estudios sobre el efecto de aceite yodado en poblaciones con bocio endémico. Estos estudios fueron realizados conjuntamente con los doctores Pretell y Guerra García

En el área de la fisiología suprarrenal, realizó numerosos estudios sobre la excreción urinaria de 17 esteroides y 17 hidroxisteroides en sujetos de altura y en exposición aguda a la altura. Estudios sobre la tasa

de secreción de cortisol a la administración de ACTH i.v. y los efectos supresivos de dexametasona sobre la secreción de ACTH, sobre el rol de la corteza suprarrenal en el proceso de aclimatación a la altura, a la hipoxia y al ejercicio. Estos estudios fueron realizados conjuntamente con los doctores Pretell, Guerra García, Carcelén y Beteta. También realizó estudios sobre la tolerancia al agua en sujetos de altura. Publicó estudios sobre concentraciones de catecolaminas en sujetos de altura con el Prof. Alberto Hurtado.

En el área reproductiva masculina, participó en estudios sobre testosterona urinaria en sujetos expuestos a la altura, cambios seminales en sujetos expuestos a la altura. Estos estudios fueron realizados conjuntamente con los doctores Donayre, Guerra García y Sobrevilla. Con el Dr. Pretell, fueron los primeros en señalar la pubertad tardía y la menopausia temprana en poblaciones de altura. Intervino también en estudios sobre la tasa de expulsión del Dispositivo Intrauterino en mujeres de altura conjuntamente con el Dr. Sobrevilla.

En el área demográfica intervino en estudios sobre población en altura con los doctores Sobrevilla, Donayre y Guerra García.

En la presente década tuve dos veces la suerte y el honor de conocer y platicar personalmente con el Dr. Moncloa durante unas visitas breves que realizó a Lima. Aun cuando estaba apartado de la investigación científica, pude percibir su extraordinario interés por la investigación, su bonhomía, su amplitud de criterio, su sencillez, su gran sentido del humor y principalmente su bondad.

El Dr. Federico Moncloa Freundt fue uno de los miembros fundadores de la Sociedad Peruana de Endocrinología (SPE) en el año 1957 y su presidente entre los años 1968 y 1969. Durante su gestión se realizaron las Jornadas de Endocrinología de Chiclayo. En 1970, el Dr. Moncloa fue presidente del comité organizador del Segundo Congreso Bolivariano de Endocrinología. Dicho comité estuvo conformado por los doctores Esteban Kesseru, Luis Fernández Cano, Alfonso Pajuelo y Alfredo Piazza. Dicho congreso tuvo sendos libros de resúmenes y de simposios, cuyos

editores fueron los doctores Rolando Calderón, Esteban Kesseru y Federico Moncloa.

El evento congregó a destacados miembros de las sociedades de endocrinología de Bolivia, Colombia, Ecuador, Panamá, Perú y Venezuela e invitados de otros países de América Latina, Norteamérica y Europa. Me permito leer un párrafo que escribiera el Dr. Moncloa en la página editorial del libro de simposios del congreso mencionado, publicado en agosto de 1970.

“En el primer simposio se trató un tema de valor universal, hormonas proteicas cuyo estudio está en auge gracias a las determinaciones radioinmunológicas, métodos que están siendo utilizados cada vez más en nuestros países. El segundo simposio se dedicó a bocio endémico, enfermedad carencial que afecta a millones de los habitantes andinos y cuyo estudio es tema fecundo para los investigadores de los países bolivarianos. En tercer lugar se trató sobre Avances en metodología endocrina, consciente que de la exactitud y sensibilidad de las determinaciones depende el avance de nuestra especialidad. En cuarto lugar se discutió sobre anticonceptivos hormonales, tema íntimamente relacionado con el problema demográfico, con la idea de que es nuestra obligación como endocrinólogos proporcionar métodos anticonceptivos que se aproximen al óptimo para que quienes deseen planificar su familia puedan escoger libremente el método de su preferencia; esta libertad la entendemos como la opción de usar métodos anticonceptivos sin que factores económicos o dificultad en disponer de servicios especializados la impidan. Finalmente en el último simposio se trató sobre diabetes mellitus, enfermedad con una prevalencia proyectada de alrededor de 5% de la población general, vale decir que deben haber en nuestros países bolivarianos unos dos millones de personas afectadas de esta enfermedad.”

En nombre del Instituto de Investigaciones de la Altura traigo toda la admiración y profundo respeto por este ilustre peruano y gran señor que fue el Dr. Federico Moncloa, verdadero paradigma de la investigación biomédica y endocrinológica en el Perú, cuyo ejemplo y vida deben ser para las generaciones de jóvenes científicos, faro de luz permanente.

Lima 16, Enero 2001.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Enviar los manuscritos al **Editor Arturo Villena, 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, artículos in extenso, comunicación corta o carta al editor. Los temas de revisión serán publicados por invitación del Editor. Los métodos, resultados, discusión, agradecimientos y referencias bibliográficas. Los manuscritos serán revisados por dos o más árbitros designados por el editor.

Manuscritos: Deberá ser conciso y de fácil lectura, tipeado a doble espacio en papel bond A-4 con márgenes de 25 mm y enviado por triplicado. En la página del título incluya los nombres completos de los autores, sus grados y títulos académicos, sus filiaciones institucionales y la dirección completa del autor responsable de la correspondencia. Las referencias, tablas y figuras deben ser tipeadas en hojas adicionales: las tablas serán numeradas correlativamente en números arábigos. Cada tabla debe tener un título descriptivo breve; use sólo líneas horizontales. Las notas de pie serán numeradas consecutivamente con números arábigos. Al final de la página del resumen debe colocarse 3 a 10 palabras claves o frases cortas.

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

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

Libro Editado: Little M.A. and J.M.Hanna. The response of high altitude population to cold and others stresses. In: The Biology of High Altitude Peoples, edited by P.T. Baker. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press, 1978, p. 251-298.

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 lo suficientemente claros y grandes que permitan ser leídos luego de su 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. En las fotografías de pacientes o sujetos, éstos no deben ser identificados 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 Editors. Review in Spanish and English; Introduction; Materials and methods, Results, Discussions, Acknowledgement and References. Manuscripts will be reviewed critically by two or more referees.

Manuscripts: The manuscripts 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 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 in 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 population to cold and other stresses. In: The Biology of High Altitude Peoples, edited by P.T.Baker. Cambridge Univ. Press, 1978, p. 251-298.

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 black 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 not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission.