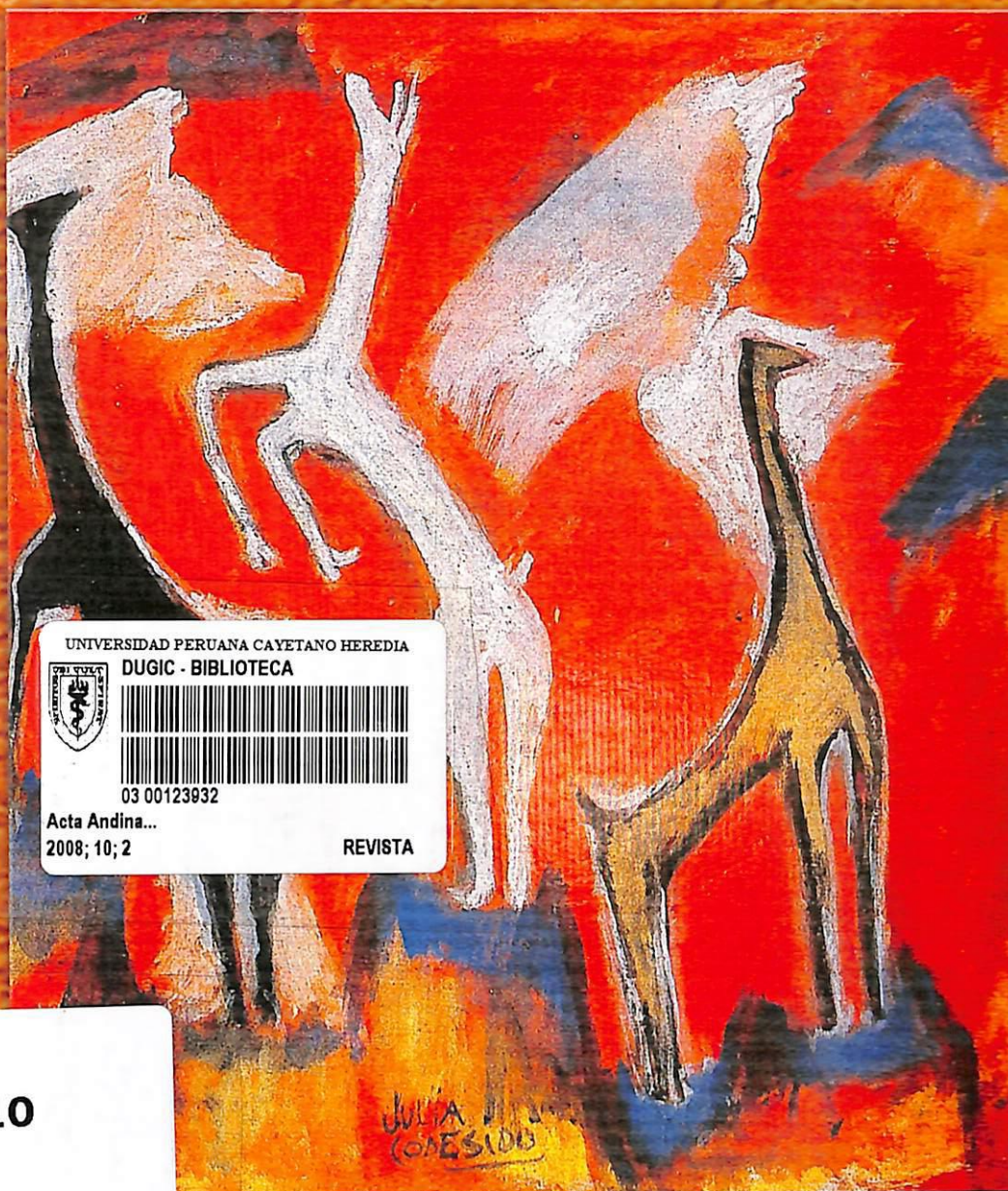


ACTA ANDINA

ORGANO OFICIAL DEL INSTITUTO DE INVESTIGACIONES DE LA ALTURA DE LA UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

ISSN N° 1019-4347

II Época Volumen 10 N° 2
julio - diciembre 2008



UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA
DUGIC - BIBLIOTECA



03 00123932

Acta Andina...
2008; 10; 2

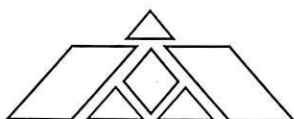
REVISTA

2008
Vol. 10
N° 2



Lima - Perú

ACTA ANDINA



**Acta Andina: órgano oficial del Instituto de Investigaciones de la Altura
Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima.**

Editor

Dr. Roger Guerra-García

Cátedra Alberto Hurtado

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Editor Asociado

Dr. Carlos Carrillo Montani

Instituto de Investigaciones de la Altura

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Comité Editorial

Alberto Boveris (Buenos Aires – Argentina)

Eduardo Bustos Obregón (Santiago de Chile – Chile)

Enrique Vargas (La Paz- Bolivia)

Fabiola León-Velarde (Lima-Perú)

Fausto Garmendia Lorena (Lima-Perú)

Guillermo Whitembury (Caracas - Venezuela)

Gustavo Gonzales Rengifo (Lima-Perú)

Javier Arias Stella (Lima-Perú)

Jean Paul Richalet (Paris – Francia)

José Donayre Valle (USA)

Julio Cruz Jibaja (Piura-Perú)

Luis Huicho Oriundo (Lima - Perú)

Luis Sobrevilla Alcazar (Florida – USA)

Marco García-Hjarles (Lima-Perú)

María Rivera Chira (Lima - Perú)

Rodrigo Fierro Benites (Quito – Ecuador)

Dirección Postal:

Casilla: 1843.

E-mail: iias@upch.edu.pe

Carátula

Autora: Julia Codesido

Catálogo del Banco Central de Reserva del Perú

Diseño de la Carátula

Sra. Alicia Infante

Diseño y Diagramación:

Julio César Roncal G.

Candy Conde

Impresión:

Impresiones Santa Ana S.A.C.

Las Lilas 120 - Lince

440-1611 / 2215852

santaana@impsantaana.com

ISSN N° 1019-4347

Ley N° 26905., modificada por Ley N° 28377 – Reglamento D.S. N°017-98-ED

Hecho el Depósito legal en la Biblioteca Nacional del Perú N° 2001-3641

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Av. Honorio Delgado 430 – Urbanización Ingeniería – San Martín de Porres

Prohibida la reproducción total o parcial de esta revista, por cualquier medio sin autorización escrita del editor.
El contenido de cada artículo es de responsabilidad exclusiva del autor o autores y no compromete la opinión de la revista.

© Derechos Reservados

Impreso en Lima – Perú

Diciembre 2008

La Revista Acta Andina es la publicación oficial del Instituto de Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Se publicará en números semestrales.

Tiraje: 1000 ejemplares / Distribución a solicitud y por canje.



Agradecimiento especial al:

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología e Innovación Tecnológica - CONCYTEC

Telefax: (511) 2551150

www.concytec.gob.pe

ACTA ANDINA

Órgano Oficial del Instituto de Investigaciones de la Altura
Universidad Peruana Cayetano Heredia

ISSN-1019-4347

II Epoca – Vol. 10, Nro. 2
julio - diciembre 2008

CONTENIDO

Editorial

Roger Guerra García y Carlos Carrillo Montani..... 87

Carta al Editor

Football and altitude: It is worse to play the day of arrival

Gustavo F. Gonzales..... 89

Artículos Originales:

Bio-ensayo como marcador de la actividad biológica de la maca negra

Gustavo F. Gonzales y Vanessa Vásquez..... 91

Medidas antropométricas como predictores de prehipertensión arterial e hipertensión arterial en la altura (Huancayo 3,240m.s.n.m)

Paul Gonzales, Pilar Chuquillanqui, Henry Vásquez, Patricia Quispe, Tania Aliaga, Walter Calderon y Freddy Montero 103

Actividad física, alcoholismo y tabaquismo en relación a la presión arterial en dos poblaciones de altura (3240 metros sobre el nivel del mar)

Marco A. Aliaga; Fernando Cabrera; Miguel A. Ortega; Braúl D. Quinto; y Walter Calderón..... 112

Artículos de Revisión:

Función Neuroendocrina de la Pubertad: Rol del Kisspeptin

Cynthia Gonzáles..... 120

Clásicos

Geografía del Pacífico Sudamericano

Emilio Romero..... 137

Homenaje

American Thoracic Society. Premio “ROBERT F. GROVER” 2008

Dante Peñaloza y Javier Arias Stella 143

ACTA ANDINA

Official Publication of the Instituto de Investigaciones de la Altura
Universidad Peruana Cayetano Heredia

ISSN-1019-4347

II Epoca – Vol. 10 – N° 1

july - september, 2008

CONTENT

Editorial

Roger Guerra García y Carlos Carrillo Montani.....87

Letter to the Editor:

Football and Altitude: It is worse to play the day of arrival

Gustavo F. Gonzales.....89

Original Articles:

Bioassay to evaluate the biological activity of Black maca

Gustavo F. Gonzáles, Vanessa Vásquez Apestegui.....91

Anthropometric measures as predictors of arterial prehypertension and arterial hypertension in altitude

Paul Gonzales, Pilar Chuquillanqui, Henry Vásquez, Patricia Quispe, Tania Aliaga, Walter Calderon y Freddy Montero 103

Physical activity, alcoholism and smoking it's relationship to blood pressure in two high altitude populations (3,240m above sea level)

Marco A. Aliaga, Fernando Cabrera, Miguel A. Ortega, Brail D. Quinto, Walter Calderón..... 112

Review Articles:

Neuroendocrine function of puberty: Role of kisspeptin

Cynthia Gonzales..... 120

Classic Article:

Geography of the South American Pacific.

Emilio Romero..... 137

Honor

American Thoracic Society. Award "ROBERT F. GROVER" 2008

Dante Peñaloza, Javier Arias Stella..... 143

EDITORIAL



Continuando con la reaparición de la Revista Acta Andina en su II época vol. 10 Nro. 2, después de la presentación del Nro I, del mes de Setiembre del año 2007, se publica el presente número con temas relacionados a la vida en la altura en particular de los Andes peruanos.

Se aprecia en la carátula la reproducción de cuadros de artistas peruanos sobre motivos andinos, siendo uno de Julia Codesido ilustre pintora peruana.

Se incluye una carta al editor, en alusión a la práctica de un deporte como el fútbol y la altura, tema polémico donde se discute las disposiciones de la FIFA recomendando los encuentros de fútbol por debajo de los 3,000msnm y la aclimatación de los deportistas.

El primer artículo original que se desarrolla es el referente a una planta altoandina la maca (*Lepidium meyenii*) de uso ancestral en las poblaciones de los andes peruanos. Es un bioensayo para evaluar la actividad biológica de la maca en animales de experimentación. Este estudio demuestra las diferencias biológicas entre maca producidas en 3 zonas de los Andes y su efecto en el conteo de espermatozoides.

Continúa un artículo sobre la prevalencia de la enfermedad hipertensiva y su asociación con los valores de las medidas antropométricas como factores predictivos de la pre hipertensión arterial en población de la provincia de Huancayo (3,240 msnm).

En el siguiente artículo se evalúa la influencia de la actividad física el consumo de alcohol y tabaco en relación a la presión arterial en dos poblaciones de altura: urbana y rural, demostrando que la actividad física esta relacionada inversamente con la presión arterial, mostrando significancia en la población de Huancayo para el diagnóstico de pre hipertensión arterial, ambos artículos son de investigadores de la Universidad Nacional del Centro del Perú.

Se destaca asimismo una revisión amplia y minuciosa del Kisspeptin ligando del receptor GPR54 péptido del gen de la pubertad permitiendo el inicio de esta fase de transición del desarrollo humano entre la niñez y la edad adulta.

Se destaca un artículo histórico publicado en esta sección de clásicos relacionado a los nudos, páramos y cuencas de la cordillera de los Andes, publicado en el libro Los Andes Sudamericanos en el año 1947 donde el autor describe con exquisita prosa y detalla la influencia de los andes sobre las poblaciones y formadas a lo largo de sus cordilleras, y su instalación en especial en los andes peruanos.

Incluimos el "Premio Robert F. Grover 2008, otorgado por la Asamblea del Comité de Circulación Pulmonar de la American Thoracic Society (ATS) a los Dres. Dante Peñaloza y Javier Arias Stella, por decisión unánime de la Asamblea por su trayectoria de investigadores en el campo de la patogenia de la hipertensión pulmonar hipóxica crónica en humanos, y complementada en el artículo de actualización publicado en Circulation 2007 sobre el trabajo pionero de los destacados investigadores peruanos en esa área.

Nuestro reconocimiento al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología e Innovación Tecnológica - CONCYTEC del Perú, por el apoyo económico que permitió la publicación del presente número y la continuidad de la II época de Acta Andina.

Los Editores

Football and altitude: It is worse to play the day of arrival

Gustavo F. Gonzales ¹.

Dear Editor

In BMJ 2007; 335: 1278-1281 was Published an interesting article related to the effect of altitude on physiological performance using results of international football games (1). In the conclusions the author indicates that altitude provides a significant advantage for high altitude teams when playing international football games at both low and high altitudes, reducing physiological performance. In this paper the author refers that the Sport Medicine Commission of FIF A recommends that football matches above 3000 m should be played only after an acclimatization period of 10 days because of the effect of acute exposure to altitude on performance (1).

This is not strictly true. In fact, in 1998 I published a book on football and acclimatization to high altitude, based on our participation in the process of acclimatization of the Peruvian Football selection to the eliminator competition for the French World Football Cup 1998. In one chapter (2), we have analyzed results and scores of international football games played by the Bolivian Football Selection between 1950 and 1993 against other Latin American or European selections. According to this study, 0% of visitors won a football game if they play the same day when they arrive to altitude. However, lowland teams won 40%, 60% and 50% of the games after 1, 2 or 3 days of acclimatization, respectively. In a logistic regression analysis including as independent variables days of acclimatization,

kind of game (for competition or for preparation), experience to play previously at high altitudes of season of the year. The only variable associated to the probability to win a football game was days of acclimatization (Table 1). The percentage of home wins was 82% when visitors play the day when they arrived the same day of the game whereas this percentage was reduced to 40-50% if visitors were acclimatized from 1-3 days. This is less than the 53.7% of home wins described by McSharry (1) for two teams from the same altitude. This suggests that it is not necessary to wait 10 days to be able to win a game at high altitude and that the probability of Bolivian Selection to win a football game was lower than the average for South American football teams. I have also assessed the number of goals scored and the number conceded. For the case of Bolivia at 3600 m, the team has a ratio of 3.83 goals scored/ goals conceded. This value was reduced to 1.02, 1, and 1.2 after 1, 2 or 3 days of acclimatization.

In the Peruvian football team translated to the altitude of Cusco on 1996, thirty five percent of the players developed acute mountain sickness (AMS) within 6 hours after arrival by air at 3400 m altitude. The presentation of AMS, however, did not predict low performance in physical activity at high altitude (3). Data suggest that at least with one day of acclimatization the probability to win at altitude was similar to any other away games, and that AMS was not related with performance during the game if player has been acclimatized at least by one day.

The conclusion that altitude provides a significant advantage for high altitude teams when playing football games at low altitudes (1) is not also consistent in our experience. For instance people acclimated to high altitude who descend

¹ Specialist in Endocrinology
Instituto de Investigaciones de la Altura (High Altitude Research
Institute) and Faculty of Sciences and Philosophy. Universidad Peruana
Cayetano Heredia.

to sea level would have a blood volume and red cell mass that are excessive for their new environment and a process of neocytolysis is observed (4). This results in a rapid decrease in hemoglobin concentrations. Reticulocyte production continued unchanged in the first few days at sea level, not decreasing until day 8 in response to ongoing erythropoietin suppression. The decrease in red cell mass while reticulocyte production remained normal provides conclusive evidence of a hemolytic process. This in turn may affect athletic performance. In Peru, since 1961 the National Football cup includes teams from low altitudes and those from altitudes ranging 2000 to 4340 m. It is well known that probability of a high altitude team at low altitude is low.

Article from Mc Sharry should include days of acclimatization in his statistical analysis to

demonstrate that is worse to play the same day of arrival to high altitude but it is not necessary to wait 10 days to play a football game at high altitude.

REFERENCES

1. McSharry PE. Effect of altitude on physiological performance: a statistical analysis using results of international football games. *BMJ* 2007; 335: 1278-1281.
2. Gonzales GF, Villena A. Football and altitude: The eliminatory of the world cups [in Spanish]. In *Football and acclimatization to altitude*. Universidad Peruana Cayetano Heredia: Lima. 1998:99-112.
3. Gonzales GF, Villena A, Aparicio R. Acute Mountain Sickness: Is there a lag period before symptoms?. *American Journal of Human Biology*. 1998;10: 669-677.
4. Rice L, Ruiz W, Driscoll T, Whitley CE, Tapia R, Hachey DL, Gonzales GF, Alfrey CP. Neocytolysis on descent from altitude: A newly recognized mechanism for the control of red cell mass. *Annals of Internal Medicine*. 2001; 134: 652-656.

E-mail: ggr@upch.edu.pe

Bio-ensayo como marcador de la actividad biológica de la maca negra

Por: Gustavo F. Gonzales^{1,2}, Vanessa Vásquez¹

Resumen

Objetivo: El objetivo del estudio es desarrollar un bioensayo para evaluar la actividad biológica de la maca para lo cual se trata de determinar un método cuyos resultados puedan demostrarse al menor tiempo, y que tenga una buena sensibilidad y especificidad. Los parámetros biológicos a ser evaluados incluyen a la Producción Diaria de Espermatozoides (PDE), el conteo de espermatozoides en epidídimo y el conteo de espermatozoides en conducto deferente de rata macho adulta.

Material y métodos: Se ha evaluado la respuesta biológica a diferentes extractos acuosos de maca negra a los días 1, 3 y 5 de tratamiento. El tiempo más corto de mayor respuesta se observa a los 3 días donde el conteo de espermatozoides se incrementa en casi el 100%. Con este tiempo de administración se procede a desarrollar el bio-ensayo comparando 3 variedades de maca (roja, amarilla y negra).

Resultados: Las pruebas de especificidad y sensibilidad demuestran que el punto de corte (la media del valor control para cada parámetro evaluado) es adecuado obteniéndose la mejor sensibilidad (80.43%) y especificidad (75%) a nivel del conducto deferente, corroborada con una curva ROC de 0.79, una cifra bastante buena que señala una alta tasa de discriminación de los verdaderos positivos con respecto a los falsos positivos, en este caso mayor cantidad de espermatozoides por efecto de la maca. Con el uso de este bio-ensayo se ha logrado demostrar diferencias biológicas entre macas producidas en 3 zonas distintas (Ninacaca, Carhuamayo, Chupaca) y entre productos de maca obtenidos de expendios comerciales, particularmente en mercados demostrándose la ausencia de actividad de diversos productos consumidos por el público.

Conclusión: El bio-ensayo desarrollado tiene una buena sensibilidad y especificidad y puede ser utilizado para la evaluación de derivados de maca discriminando particularmente la maca negra y en menor proporción la amarilla, las cuales tienen efecto sobre el número de espermatozoides.

Palabras Clave: Bioensayo, Maca Negra, Conteo de Espermatozoide

Abstract

Objective: The aim of this study is to develop a bioassay to evaluate the biological activity of maca, which includes developing a method to evaluate biological parameters in the shortest time having a good sensitivity and specificity. The biological parameters to be evaluated include: daily sperm production (DSP), sperm count in epididymis, and sperm count in the vas deferens of adult male rats.

Material and methods: It has been evaluated the biological response to different aqueous extracts of black maca at days 1, 3 and 5 of treatment. The shortest time with greatest response was observed at day 3, where the sperm count was increased in almost 100%. With this administration time it is proceeded to develop a bioassay comparing three different varieties of maca (red, yellow and black).

Results: The specificity and sensibility analysis shows that the cut point (the average of the value control for each parameter evaluated) is adequate obtaining the best sensitivity (80.43 %) and specificity (75 %) in the vas deferens, corroborated with a ROC curve of 0.79, which is a good value that gives a high rate of discrimination of the true positives in respect with the false positives, in this case a greatest amount of sperm due to the maca effect. With the use of this bioassay, it has been able to demonstrate biological differences between maca produced in three different zones (Ninacaca, Carhuamayo and Chupaca) and between the maca products obtained from commercial outlets such as markets, demonstrating the absence of activity of such products consumed by the public.

¹ Facultad de Ciencias y Filosofía Universidad Peruana Cayetano Heredia.

² Instituto de Investigaciones de la Altura Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Conclusion: The bio-assay developed has a good sensitivity and specificity and can be used for the evaluation of maca derivatives discriminating particularly black maca and in less proportion the yellow maca, which has an effect over the sperm count.

Key words: Bio-assay, Black Maca, Sperm count.

INTRODUCCION

El *Lepidium meyenii* (maca) es una crucífera (Familia Brassicaceae) que es conocida desde hace más de 1000 años en los Andes centrales y fueron los españoles los que la describieron por primera vez en el Siglo XVII indicando que esta planta sólo crece en la meseta de Chinchaycocha en los Andes Centrales del Perú (Cobo, 1653). Bernabé Cobo, Jesuita español en su libro Historia del Nuevo Mundo describe a la maca como una planta que crece en condiciones tan difíciles donde ninguna otra planta puede crecer y que es utilizada como nutriente por los pobladores de la zona y por su capacidad fertilizante (Cobo, 1653). Existen otras narraciones posteriores sobre la maca ubicándola siempre en las zonas de los Andes centrales particularmente en la zona de Óndores, Ninacaca y Carhuamayo (ver Valerio y Gonzales, 2005) por encima de los 4000 m de altitud.

La parte comestible de la planta es el hipocótilo la cual luego de ser deshidratada de manera natural en el medio ambiente es luego hervida por algunas horas. Los hipocótilos luego de deshidratado pueden ser guardados previo a su uso hasta por 7 años (Valerio y Gonzales, 2005).

Gloria Chacón, bióloga peruana, fue la primera en describir de manera científica las propiedades que tiene la maca sobre la fertilidad en hembras y machos (Chacón, 1961). La planta fue descrita botánicamente por Walpers en el siglo XVIII en las zonas alto-andinas del sur (Pisacoma), lugar donde usualmente no es encontrada esta planta en la actualidad; más aún, el eje hipocótilo-raíz de la planta descrita por Walpers difiere morfológicamente de la observada en los Andes centrales por lo que se ha sugerido que se trata de una planta diferente y en varios foros se le denomina *Lepidium Peruvianum* Chacón (Chacón, 1990).

En los últimos años ha habido un incremento notable en la producción y exportación de

maca en diferentes formas desde harina hasta productos farmacéuticos elaborados (Gonzales y col, 2006). Muchos de los productos que se expenden carecen sin embargo de control de calidad que permitan garantizar que el usuario está efectivamente adquiriendo un producto obtenido en base a maca, o que en todos los casos estén consumiendo la cantidad de maca biológicamente activa que refiere el producto comercial.

En un intento de tener patrones de referencia para un adecuado control de calidad, se han generado diversos marcadores químicos como los bencil-glucosinolatos (Li y col, 2001; Dini y col, 2002) y más recientemente las macamidas (McCullom y col, 2005). El uso de estos marcadores ha permitido determinar que los productos comerciales de maca difieren notablemente en su contenido. Más recientemente Gonzales y col, (2006, en prensa) ha demostrado que utilizando los glucosinolatos como marcadores químicos de la maca, si se controla este parámetro en dos lotes diferentes, la respuesta biológica difiere. Es decir, si administramos maca de dos lotes diferentes a las ratas conteniendo cada lote una dosis de 0.1 mg de glucosinolatos se observan diferencias biológicas entre dos lotes diferentes a pesar de tener ambas la misma cantidad de glucosinolatos. Esto nos indica que no necesariamente el controlar la maca en razón a un marcador químico se obtendrá respuestas biológicas similares por lo que se hace necesario desarrollar métodos biológicos simples y rápidos que permitan evaluar in vivo la actividad de la maca, y puedan ser utilizados como bio-ensayos de control de calidad de la maca. Igualmente el contenido de glucosinolatos en crucíferas que crecen en el mismo sitio por dos años pero obtenidas bajo condiciones climáticas difieren entre si (Ciska y col, 2000) indicando la necesidad de tener marcadores más directos como es la propia respuesta biológica.

Por otro lado el hecho de que diferentes variedades de maca muestren actividades biológicas diferentes hace necesario tener un bio-ensayo que las permita identificar. Se ha demostrado que la maca negra tiene un mayor efecto sobre el conteo de espermatozoides en tanto que la amarilla tiene un efecto aunque positivo pero de menor magnitud en tanto que la maca roja carece de dicha función (Gonzales C y col, 2006) en tanto que la maca roja disminuye el tamaño de la próstata en la hiperplasia prostática inducida por enantato de testosterona, lo cual no se observa con la maca negra (Gonzales y col, 2005). Cuando las macas de estas 3 variedades son pulverizadas no es fácil identificar a que variedad pertenece (Gonzales, 2006), por lo que se hace necesario contar con un bio-ensayo que permita identificarlos.

Ante la necesidad de desarrollar un bio-ensayo se ha diseñado el presente estudio donde basado en el efecto de la maca en aumentar la producción diaria de espermatozoides en testículo (Gonzales C y col, 2006), el contenido de espermatozoides en epidídimo (Cheng y col, 2005) y el conteo de espermatozoides en conducto deferente (Rubio y col, 2006), se han evaluado estos 3 parámetros de respuesta para obtener un marcador biológico y rápido de la actividad de la maca.

Para ello se ha analizado el efecto de 3 ecotipos de maca de las cuales se conocen que dos tienen efecto sobre la espermatogénesis, la negra y la amarilla, y una carece de dicho efecto, la roja (Gonzales C y col, 2006). Se ha planteado evaluar el efecto luego de 1, 3 y 5 días de tratamiento por vía oral en ratas machos adultos sanas con la finalidad de determinar la mejor respuesta biológica en el menor tiempo de experimentación. Sobre esta base se ha determinado que marcador biológico resulta más adecuado en términos de sensibilidad y especificidad.

Una vez determinado el bio-ensayo se ha procedido a evaluar productos de maca obtenidos de expendios comerciales en forma de harina tratando de determinar si tienen diferente respuesta biológica al ser comparado con el control (vehículo) y la maca standard procesada en el laboratorio (Standard de Referencia).

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales

Se han utilizado ratas de 4 meses de la raza Holtzman obtenidos del bioterio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Las ratas fueron divididas de manera randomizada en grupo control (vehículo) y grupo de tratamiento. En cada experimento para demostrar la actividad biológica de la maca se utilizó como grupo de comparación al control, el que solo recibió vehículo (agua) por vía oral. El número de ratas que se utilizó por cada grupo de investigación fueron de 6 animales.

Las ratas son colocadas en un ambiente adecuado y mantenidos en un número de seis por caja. La temperatura del ambiente es de 22°C con un ciclo de luz oscuridad de 12:12 h. Las ratas son alimentadas con Purina preparada para animales de laboratorio denominado "papeadito", todos los animales cumplen con el régimen de alimentación y agua ad libitum. Todos los animales (control y tratados) reciben el mismo tipo de alimento, por lo que no hay riesgo de un efecto producido por el alimento.

Los animales son tratados de acuerdo a los estándares del Instituto Nacional de Salud, para el cuidado y el uso de animales de laboratorios. (National Research Council, 1996).

Diseño

El diseño es experimental donde compara un grupo control tratado con vehículo y un grupo experimental donde recibe la maca en diferentes formas de preparación tanto la procesada en nuestro laboratorio (Referencia) como aquella adquirida en diferentes expendios comerciales. Se ha evaluado igualmente el efecto de maca obtenido de diferentes lugares de producción (Ninacaca, Pasco; Carhuamayo, Junín; Chupaca, Yanacancha).

La primera parte del estudio consiste en demostrar el tiempo más corto y efectivo en que se puede tener un bio-ensayo utilizando para ello la administración de maca por 1, 3 y 5 días y evaluando los parámetros biológicos 24 horas después de la administración. Para este propósito se ha utilizado la maca negra la cual se ha demostrado ser efectiva en aumentar el

número de espermatozoides (Gonzales C y col, 2006).

Para el caso de la evaluación de maca obtenida de diferentes lugares de producción se ha evaluado tanto a la maca negra, roja como amarilla, todas procedentes de Ninacaca, Carhuamayo y Chupaca. Estos 3 lugares se diferencian por la altitud, siendo la de mayor altitud Ninacaca (4246 m) y la de menor altitud Chupaca (3846 m). En la actualidad la de mayor producción y la más utilizada es la maca de Carhuamayo (3846 m) (Gonzales y col, 2006).

En ambos experimentos la dosis utilizada para el tratamiento de los animales es el equivalente a 1 g de maca seca/Kg peso corporal. Esta dosis se ha demostrado que es efectiva en aumentar el conteo de espermatozoides en epidídimo (Gonzales y col, 2004; Chung y col, 2005). A menos que se refiera lo contrario, todas las presentaciones de maca son disueltas en agua para su administración.

Para la evaluación de los preparados de maca obtenidos de diferentes fuentes comerciales se compara tanto con el grupo control como con nuestro Standard de referencia que es un patrón preparado en nuestro laboratorio (extracto acuoso hervido liofilizado). Este Standard es considerado como control positivo. En todos los casos de productos adquiridos comercialmente, dichos preparados expendidos en polvo son disueltos en agua. En todos los casos se establece una dosis de administración equivalente a 1 gramo de la harina de maca/Kg de peso.

Preparación del extracto acuoso de hipocótilos de *Lepidium meyenii* Maca

Los hipocótilos de maca deshidratados naturalmente son adquiridos de su lugar de origen (Ninacaca, Carhuamayo o Chupaca). Estas zonas se encuentran entre 3846 m y 4246 m de altitud en

los Andes centrales en Pasco y Junín respectivamente. La identidad de la planta ha sido autenticada por evaluación morfológica de la etnobotánica Irma Fernández, de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Una muestra está depositada en el Departamento de Ciencias Farmacéuticas con el número de voucher IFV2374.

Los hipocótilos secos según cada variedad (negra, amarilla o roja) son pulverizados por separado en un Molino. El pulverizado es colocado en una bolsa especial la que a su vez es introducida a un recipiente con agua y se procede al hervido por dos horas. El agua cocida de maca es dejada a enfriar y luego es filtrada y si es necesario centrifugada para eliminar restos sólidos. El filtrado es mantenido luego a -20°C y posteriormente a -70°C para proceder a la liofilización.

Previo a los experimentos se disuelve el liofilizado de maca para obtener una concentración equivalente a 333 mg maca deshidratada/ml.

Preparación del extracto acuoso de hojas de *Lepidium meyenii* Maca

Se separó la maca por variedades (amarillo, morado, negro y rojo), para luego proceder a separar las hojas del hipocótilo, se procedió a su lavado y luego el secado a temperatura ambiente por un día y posteriormente se utilizó la estufa a una temperatura de 30°C por un tiempo de 30 minutos. Una vez secas las hojas se proceden a la molienda. Las hojas pulverizadas son colocadas en una bolsita blanca de tela filtrante. Luego se coloca en un beaker agua destilada según la cantidad requerida para cada hoja de la variedad de maca (ver cuadro), posteriormente se lleva el beaker a una hornilla eléctrica y se deja por un tiempo de 45 minutos, una vez transcurrido el tiempo se saca del fuego y se coloca la bolsita filtrante que contiene la maca, se tapa y se deja reposar por dos horas.

I.- CANTIDADES UTILIZADAS

VARIEDAD	Cantidad utilizada en (gr)	Cantidad Utilizada de agua destilada en (ml)	Cantidades Recuperadas en Extracto Acuoso (ml)
Hojas de Maca Amarilla	37.30	559.5	422
Hojas de Maca Morada	17.90	268.5	149
Hojas de Maca Negra	22.00	330.00	166
Hojas de Maca Roja	31.00	465.00	288

Una vez transcurrido el tiempo mencionado se procede a filtrar de tal forma que no quede nada de extracto acuoso en la bolsa, luego se mide el volumen obtenido y posteriormente proceder a evaluar la cantidad que se utilizará.

Se administra el equivalente a 50 mg hojas secas/ ml. Una vez calculado, diluido, separado y rotulado en los frascos cada dosis se procede a la administración a los animales. La administración es equivalente a 0.2 gr hojas secas/kg. Se les inoculó por tres días.

Protocolo Experimental.

Para la evaluación del tiempo óptimo para uso como bio-ensayo se ha evaluado el efecto de los hipocótilos de maca negra administrada en dosis de 2 g/Kg por 1, 3, ó 5, días.

Para la administración de la maca se utilizó una aguja de intubación nasogástrica N° 18 (Fisher Scientific, Pittsburgh, Pensilvania). En ella se administraba alrededor de 2 ml de agua (con o sin maca). Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética Institucional. Un día después del último tratamiento las ratas fueron eutanasiadas. Para el resto de los experimentos se utiliza una dosis de hipocótilos de maca de 1 gr/Kg con la finalidad de poder establecer diferencias entre las 3 variedades de maca y entre maca de diferentes procedencias. Ambas dosis han sido probadas previamente (Chung y col, 2005; Gonzales y col, 2006). Para el caso de las hojas se usa 0.2 g/kg.

Parámetros de Evaluación

Los parámetros de evaluación biológica que servirán de marcadores de la actividad in vivo de la maca son los siguientes:

1. Producción diaria de espermatozoides (PDE)
2. Conteo de espermatozoides en epidídimo
3. Conteo de espermatozoides en conducto deferente

Producción Diaria de Espermatozoides

Los testículos son homogenizados en 10 ml de una solución salina al 0.9% en 0.05% (v/v) de

Tritón X-100 por 1 minuto en un homogenizador automático. Luego de una dilución 1/10, se cuentan las espermátides elongadas resistentes a la homogenización por testículo. Este proceso se realiza en un hemocitómetro repitiendo el proceso por cuadruplicado.

La producción diaria de espermatozoides (PDE) como la eficiencia (PDE/gramo de testículo) se calcula al dividir el número de espermátides elongadas ó espermátides por gramo de testículo entre 6.3 días que es el período de la espermatogénesis durante los pasos 17-19 de las espermátides obtenidos para ratas Holtzman (Kubota y col. 2003; Takahashi y Oishi, 2003).

La tasa de tránsito epididimario se calcula al dividir el número de espermatozoides en la cola del epidídimo entre la producción diaria de espermatozoides (Dalsenter y col. 2003).

Conteo de Espermatozoides en Epidídimo

El conteo de espermatozoides resistentes a la homogenización se realiza en el cabeza/cuerpo del epidídimo y en la cola (cauda) del epidídimo. La cabeza y cuerpo del epidídimo es cortado y homogenizado separado de la cauda del epidídimo. La homogenización se realiza en 5 ml de solución salina (NaCl 0.9%). Los homogenizados son luego refrigerados por 24 horas para permitir que los espermatozoides pegados a las paredes sean liberadas. Luego se procede a agregar 5 ml de eosina (2%) y agitadas en un vortex. Un mililitro de esta mezcla es diluida con 2 ml de eosina (2%) y esta mezcla se coloca a una cámara Neubauer donde se cuentan en los 25 cuadrados centrales las cabezas de espermatozoides resistentes a la homogenización.

Los espermatozoides contados en los 25 cuadrados se multiplican por 0.06 (espermatozoides X 106/ml) y luego por 5 ml (espermatozoides X 106/cabeza+cuerpo o cauda). Este proceso se repite cuatro veces y se obtiene un valor promedio. Los datos son referidos como número de espermatozoides por cabeza/cuerpo del epidídimo o cauda del epidídimo. Para obtener el valor total de espermatozoides en epidídimo se suman ambas fracciones.

Conteo de Espermatozoides en Conducto Deferente

El conducto deferente es disecado en dos partes una correspondiente la porción proximal y otra a la distal. Se distinguen ambas por el diámetro una delgada y la segunda gruesa. Cada parte fue homogenizada con 1 ml de solución salina (0.9%). Una alícuota fue diluida con dos partes de eosina (2%). Se cuentan las cabezas de los espermatozoides resistentes a la homogenización en los 25 cuadrados de la cámara de Neubauer. El conteo se hace por cuadruplicado usando para ello las cuentas en cuatro muestras diferentes. Para el cálculo final se utiliza el promedio de estas 4 mediciones. Los resultados del conteo de cada una de las partes (proximal o distal) son multiplicados por 0.03 y definidos como número de espermatozoides $\times 10^6$ /parte del conducto deferente (grueso o delgado). Los datos son expresados como la cantidad total de espermatozoides en el conducto deferente (Cantidad de espermatozoides en la zona proximal + cantidad de espermatozoides en la zona distal)

Análisis Estadístico

Los datos han sido analizado usando el paquete estadístico STATA (version 8.0) para computadora personal (Stata Corporation, 702 University Drive East, College Station, TX, USA).

Los datos son presentados como media \pm error standard (ES). La homogeneidad de varianza se analiza usando la prueba de Bartlett. Si las varianzas son homogéneas, las diferencias entre grupos se ensayan por análisis de varianza (ANOVA). Si el valor F en el ANOVA es significativo, las diferencias entre pares de medias se calculan a través de la prueba de Scheffé.

Si las variables no fueran homogéneas se hace una transformación de datos para normalizar la curva de distribución o se utiliza la prueba de Kruskal-Wallis (no paramétrico) para determinar diferencias entre grupos. Si el resultado da diferencia significativa, entonces se calcula la diferencia entre par de medianas utilizando la prueba de Mann-Whitney-U.

Se considera como estadísticamente significativo cuando la $P < 0.05$.

La primera parte del estudio consiste en determinar el tiempo más corto en que se observa respuesta biológica con la maca negra, para ello se compara con una prueba t de Student (control vs tratado) el menor tiempo en que se encuentran diferencias en las variables analizadas (Producción diaria de espermatozoides, conteo de espermatozoides en epidídimo y conteo de espermatozoides en deferente).

Como siguiente paso se determina la sensibilidad y especificidad de la prueba para lo cual se utilizarán criterios cualitativos y criterios cuantitativos. Para este propósito, al grupo control se le toma la media aritmética para estimar el punto de corte que servirá de guía para estimar el efecto esperado. Para cada una de las variables de estudio (PDE, conteo de espermatozoides en epidídimo y conteo de espermatozoides en conducto deferente) se realiza un análisis de regresión logística, donde la variable dependiente es dicotómica (1=por encima del punto de corte; 0=igual o debajo del punto de corte). Como variables independientes se encuentran las 3 variedades de maca (negra, roja y amarilla).

Sensibilidad

Es la probabilidad de clasificar correctamente a una muestra de maca que tiene actividad biológica. Es la probabilidad de que para una muestra con actividad biológica se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar los verdaderos positivos.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP+FN}$$

VP: verdaderos positivos

FN: Falsos negativos

Especificidad

Es la probabilidad de clasificar correctamente a una muestra que no es maca como carente de la actividad biológica (resultado negativo). La

especificidad como la capacidad para detectar a las muestras que no son maca.

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{VN}}{\text{VN} + \text{FP}}$$

VN: Verdaderos negativos

FP: falsos positivos

Igualmente se obtienen los valores predictivos positivos y valores predictivos negativos y el porcentaje de muestras clasificadas correctamente.

La exactitud y precisión son medidas por el área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristics). Esta área permite discriminar los verdaderos positivos de los falsos positivos; mientras más cercano estén al valor 1 mejor es el bio-ensayo.

RESULTADOS

Tiempo óptimo para el desarrollo de un bio-ensayo

En la Tabla 1 se puede apreciar que el conteo de espermatozoides en conducto deferente en el día 3 resulta en un incremento en casi el doble del valor basal ($P < 0.01$). Esta magnitud de incremento es significativamente superior al observado en el conteo de espermatozoides en epidídimo (día 1), donde la maca negra incrementa los valores controles en tan solo en 1.52 veces ($P < 0.01$). El día 5, el aumento del conteo de espermatozoides en el conducto deferente es superior al doble ($P < 0.01$).

En base a estos resultados se ha considerado la medición del conteo de espermatozoides en conducto deferente a los 3 días de tratamiento

con maca como el tiempo más corto de tratamiento con una alta respuesta biológica y por lo tanto poder ser usado como marcador de un bio-ensayo.

La tasa de tránsito epididimario no se modifica por acción de la maca.

Sensibilidad y especificidad del bioensayo

Para el estudio de la sensibilidad y la especificidad del bio-ensayo se ha evaluado el efecto de 3 variedades de maca (negra, amarilla y roja) comparadas cada una con un control. Se han evaluado los parámetros de producción diaria de espermatozoides (PDE), conteo de espermatozoides en epidídimo y conteo de espermatozoides en conducto deferentes.

Los resultados de los análisis de regresión logística se encuentran en las Tablas 2-4. Las mediciones de PDE (Tabla 2), Conteo de espermatozoides en epidídimo (Tabla 3) y conteo de espermatozoides en conducto deferente (Tabla 4) muestran que tanto la maca negra como la amarilla aumentan los valores de los parámetros evaluados. En tanto que la maca roja sólo mostró respuesta positiva a nivel del conducto deferente. De las 3 variedades de maca, la negra es la que muestra la mejor respuesta con ORs de 16.33 para PDE (Tabla 2), 8.67 para conteo de espermatozoides en epidídimo (Tabla 3) y 23.33 para conteo de espermatozoides en conducto deferente (Tabla 4).

Las pruebas de especificidad y sensibilidad demuestran que el punto de corte (la media del valor control para cada parámetro evaluado) es adecuado obteniéndose la mejor sensibilidad (80.43%) y especificidad (75%) a nivel del conducto deferente, corroborada con una curva

Tabla 1. Producción diaria de espermatozoides, conteo de espermatozoides en epidídimo y conteo de espermatozoides en conducto deferente en ratas que reciben maca (1 g/Kg) o vehículo (control) por 1, 3 ó 5 días.

Conteo de SPZ	Día 1		Día 3		Día 5	
	Control	Maca negra	Control	Maca negra	Control	Maca negra
C. Deferente	7.06±0.94	9.57±1.35	5.81±0.87	11.56±1.68*	6.54±0.69	15.95±0.26*
Epidídimo	104.86±11.72	159.42±12.84*	157.06±10.93	184.50±10.12	211.48±23.97	155.54±12.55**
PDE	19.30±1.73	16.85±1.22	17.59±1.17	18.33±0.88	18.49±1.19	19.71±0.50

SPZ: Espermatozoides. Definido en millones de espermatozoides. PDE: Producción diaria de espermatozoides. Datos son promedios ± error Standard. Cada grupo estuvo conformado de 6 animales. * $P < 0.01$ con respecto al control; $P < 0.05$ con respecto al control.

Tabla 2. Regresión logística para la probabilidad de que la maca incremente los valores de producción diaria de espermatozoides por encima de la media del grupo control.

Maca	OR±ES	P	Intervalo de Confianza al 95%
Negra	16.33±13.95	0.001	3.06-87.18
Amarilla	5.6±3.72	0.01	1.52-20.61
Roja	1.16±0.79	NS	0.31-4.40

OR: Odds ratio. ES: error Standard. Tamaño muestral=78. R²=0.18; P=0.0002

Sensibilidad: 65%

Especificidad: 81.58%

Valores positivos predictivos: 78.79%

Valores negativos predictivos: 68.89%

Clasificados correctamente: 73.08%

Area bajo la curva ROC: 0.75

Tabla 3. Regresión logística para la probabilidad de que la maca incremente los valores de conteo de espermatozoides en epidídimo por encima de la media del grupo control.

Maca	OR±ES	P	Intervalo de Confianza al 95%
Negra	8.67±6.58	0.004	1.96-38.40
Amarilla	5.50±3.91	0.017	1.36-22.22
Roja	3.33±2.19	NS	0.91-12.11

OR: Odds ratio. ES: error Standard. Tamaño muestral=78. R²=0.12; P=0.0066

Sensibilidad: 79.07%

Especificidad: 58.06%

Valores positivos predictivos: 72.34%

Valores negativos predictivos: 66.67%

Clasificados correctamente: 70.27%

Area bajo la curva ROC: 0.72

Tabla 4. Regresión logística para la probabilidad de que la maca incremente los valores de conteo de espermatozoides en conducto deferente por encima de la media del grupo control.

Maca	OR±ES	P	Intervalo de Confianza al 95%
Negra	23.33±26.07	0.005	2.61-208.61
Amarilla	10.00±8.72	0.008	1.81-55.28
Roja	9.16±8.03	0.012	1.64-51.10

OR: Odds ratio. ES: error Standard. Tamaño muestral=78. R²=0.24; P=0.0002

Sensibilidad: 80.43%

Especificidad: 75.00%

Valores positivos predictivos: 88.10%

Valores negativos predictivos: 62.50%

Clasificados correctamente: 78.79%

Área bajo la curva ROC: 0.80

ROC de 0.80, una cifra bastante buena que señala una alta tasa de discriminación de los verdaderos positivos con respecto a los falsos positivos, en este caso mayor cantidad de espermatozoides por efecto de la maca. (Tabla 4)

Diferentes respuesta biológicas en macas de diferentes lugares

Se ha analizado la procedencia del cultivo de la maca en función de su respuesta biológica. Los resultados son presentados en la Tabla 5. La mejor respuesta se observa con la maca negra ($P<0.01$) y amarilla ($P<0.05$) de Ninacaca. En relación a la maca cultivada en Carhuamayo, sólo la maca negra mostró un incremento en el conteo de espermatozoides en el conducto deferente ($P<0.01$). En Chupaca sólo la maca roja mostró incremento significativo del conteo de espermatozoides en el conducto deferente ($P<0.01$). Comparativamente el conteo de espermatozoides en conducto deferente que resulta de la administración de maca negra de Ninacaca es 1.64 veces mayor que el obtenido con maca roja. Comparado con el control, la maca negra de Ninacaca aumenta 2.48 veces el conteo de espermatozoides.

Diferentes respuesta biológicas en macas obtenidas de diferentes expendios comerciales.

De acuerdo al marcador del bio-ensayo (conteo de espermatozoides en conducto deferente luego de 3 días de tratamiento con maca) se observa que el standard de referencia (extracto acuoso de maca negra hervida y liofilizada de Ninacaca) produce un incremento significativo del conteo de espermatozoides en conducto deferente (Figura 1). En esta misma gráfica se puede observar que las otras variedades de Maca evaluadas, obtenidas comercialmente, no tienen efecto sobre esta variable.

Igualmente la maca negra de Ninacaca pulverizada y pre-tostada no tiene el efecto biológico en este bio-ensayo. La maca negra fresca pulverizada igualmente carece de efecto.

Cuando se evalúan los otros parámetros de medición como la Producción Diaria de Espermatozoides

Tabla 5. Conteo de espermatozoides en conducto deferente (millones de espermatozoides) luego de tres días de tratamiento con extracto acuoso de maca (1 gramo/Kg peso corporal).

Lugar de cultivo	Altitud (m)	Negra	Amarilla	Roja
Ninacaca	4,246	9.68±0.86*	7.13±1.64**	4.62±0.15
Carhuamayo	4,125	7.61±0.43*	5.24±0.52	5.19±0.57
Chupaca	3,846	5.98±0.92	5.93±0.80	5.89±0.16*

Datos son promedios ± error Standard. El valor del control es de 3.91±0.35 millones de espermatozoides. P<0.01; *P<0.05 con respecto al control. El número de animales por grupos es de seis.

CONTEO EN CONDUCTO DEFERENTE

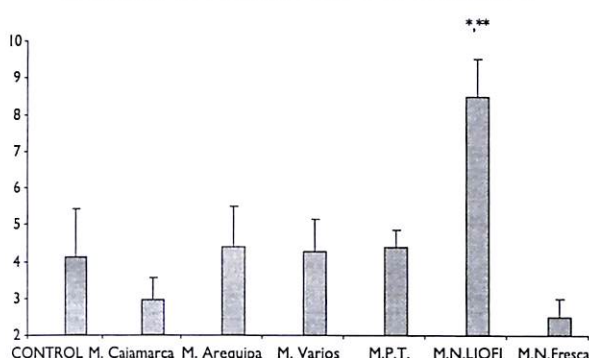


Figura 1. Conteo de espermatozoides (millones) en conducto deferente de ratas tratadas por 3 días con diferentes productos procedentes de maca. Los resultados son comparados con el control (vehículo) y el extracto acuoso hervido y liofilizado de maca negra de Ninacaca (MNLIOFI) que es el Standard de referencia en nuestro bioensayo. MN Fresca se refiere a maca negra fresca- MPT es maca negra seca pretostada. *P<0.05 con respecto al control; **P<0.01 con respecto a las otras macas.

(PDE) o el conteo de espermatozoides en epidídimo también se corrobora el efecto del extracto acuoso hervido de la maca negra y liofilizada (Standard) incrementando la PDE y el conteo de espermatozoides en epidídimo, y el nulo efecto de las diferentes formas comerciales de maca ensayadas (Figuras 2 y 3).

En la Figura 4 se muestran resultados cuando se evalúan las hojas de la maca. Se puede comprobar que al igual que con los hipocótilos, la maca negra es la que tiene efecto sobre el conteo de espermatozoides, en tanto que ello no ocurre ni con la maca morada, ni la roja ni la amarilla. Este efecto se observa con una dosis de 0.2 g/Kg, cinco veces menor que el usado para los hipocótilos (que es equivalente a 1 g maca seca/Kg). El extracto atomizado de maca negra es igualmente efectivo que el extracto acuoso liofilizado.

PRODUCCION DIARIA DE TESTICULO

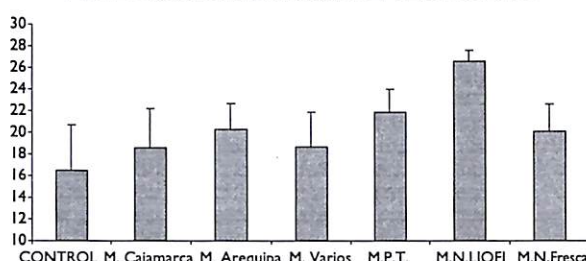
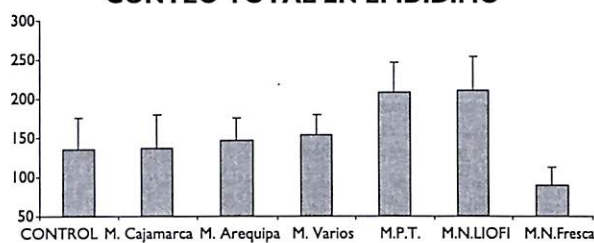


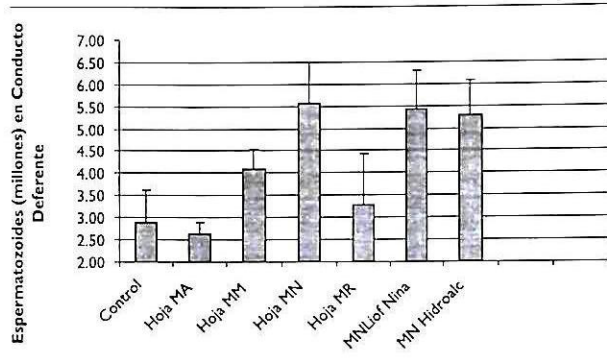
Figura 2. Producción diaria de espermatozoides en testículo (millones) de ratas tratadas por 3 días con diferentes productos procedentes de maca. Los resultados son comparados con el control (vehículo) y el extracto acuoso hervido y liofilizado de maca negra de Ninacaca (MNLIOFI) que es el Standard de referencia en nuestro bioensayo. MN Fresca se refiere a maca negra fresca- MPT es maca negra seca pretostada. *P<0.01 con respecto al control y con respecto a las otras macas.

CONTEO TOTAL EN EPIDIDIMO



M. Cajamarca: Maca en harina obtenida en Cajamarca
 M. Arequipa: Maca en harina obtenida en Arequipa
 M. Varios: Obtenida en Arequipa. Contiene maca, polen, kiwicha, trigo, soya, ajonjolí, cañihua y quinua.
 MPT: Maca negra seca de Ninacaca molida y tostada por 5 minutos.
 MN LIOFI: Maca negra seca de Ninacaca, hervida y liofilizada.
 MN Fresca: Maca negra fresca pulverizada

Figura 3. Conteo de espermatozoides (millones) en epidídimo de ratas tratadas por 3 días con diferentes productos procedentes de maca. Los resultados son comparados con el control (vehículo) y el extracto acuoso hervido y liofilizado de maca negra de Ninacaca (MNLIOFI) que es el Standard de referencia en nuestro bioensayo. MN Fresca se refiere a maca negra fresca- MPT es maca negra seca pretostada. *P<0.01 con respecto al grupo maca negra fresca pulverizada (M.N.HGA)



Hoja MA: Hojas Maca amarilla

Hoja MM: Hojas Maca morada

Hoja MN: Hojas Maca negra

Hoja MR: Hojas Maca roja

MN liof Nina: extracto acuoso de hipocótilos de maca negra liofilizada

MN Hidroalc: extracto acuoso de maca negra atomizada.

Figura 4. Conteo de espermatozoides (millones) en conducto deferente de ratas tratadas por 3 días con hojas de maca. Los resultados son comparados con el control (vehículo) y el extracto acuoso hervido y liofilizado de maca negra de Nina-caca (MNLIOF) que es el Standard de referencia en nuestro bioensayo y con extracto atomizado de maca negra de dos años. * $P < 0.05$ de la hoja de maca negra, hipocótilos de maca negra liofilizada y extracto atomizado de maca negra comparado al control.

DISCUSION

Se ha creado un bio-ensayo para la identificación y control de calidad de los productos procedentes de la maca. La maca, una crucífera, que crece en zonas por encima de los 3500 metros de altitud (Valerio y Gonzales, 2005) es una planta domesticada conocida desde tiempos pre-hispánicos y que crece mayormente en los Andes centrales y que tradicionalmente se conoce por su propiedad de mejorar la fertilidad. Los estudios científicos han mostrado que la maca mejora la espermatogénesis en ratas en condiciones normales (Gonzales C y col, 2006) y patológicas (Gonzales y col, 2004). Alvarez (1993) ha demostrado un aumento en la fertilidad de los cobayos luego de suplementar su alimento con maca. En varones normales también se ha observado un incremento en el número de espermatozoides luego de 4 meses de tratamiento con maca gelatinizada (Gonzales y col, 2001).

La maca contiene varios compuestos químicos que han sido propuestos como marcadores químicos para identificarlos y tener normas de control de calidad. Entre ellos destacan el bencil

glucosinolato (Johns, 1981; Dini y col, 2002; Li y col, 2001; Piacente y col, 2002) y las macamidas (Zheng y col, 2000; McCullom y col, 2005; Zhao y col, 2005).

Los glucosinolatos son diferentes compuestos químicos predominantes de las crucíferas y que han mostrado una importante actividad anti-tumoral (Fahey y col, 2001). El bencil glucosinolato también se aprecia en la mashua (*Tropaeolum tuberosum*); sin embargo esta planta tiene un efecto inhibitor de la reproducción (Johns y col, 1982), por lo que la acción de la maca sobre el conteo de espermatozoides no sería debido a los bencil glucosinolatos, y por lo tanto no pueden ser utilizados como marcadores de dicha actividad biológica. Los glucosinolatos al ser anti-tumorales son anti-mitóticos o anti-apoptóticos; sin embargo una acción favoreciendo la espermatogénesis requiere de compuesto activos que promuevan la mitosis, por lo que se descarta el uso de bencil glucosinolatos como marcador químico de la maca.

Chacón encontró un efecto temprano de la maca sobre el conteo de espermatozoides en ratas (Chacón, 1961). Esto ha sido confirmado recientemente (Gonzales y col, 2006a). Si bien es cierto que para determinar un efecto de la maca sobre la espermatogénesis requiere al menos 42 días de tratamiento (Gonzales C y col, 2006), se ha demostrado que la producción diaria de espermatozoides, el conteo de espermatozoides en epidídimo y el conteo de espermatozoides en conducto deferente pueden afectarse luego de un ciclo espermatogénico de tratamiento (12.5 días) (Aslam y col, 1999). Los resultados, sin embargo, no pueden interpretarse como un aumento en las espermatogonias y en la espermatogénesis por el poco tiempo de exposición. Tampoco puede asumirse que la espermiación se ha incrementado pues dicho evento es de casi 97% en las ratas adultas normales (Saito y col, 2000) por lo que es muy difícil que la maca esté actuando sobre un proceso bastante eficiente.

Lo que se propone es que la maca está modulando la homeostasis y manteniendo los niveles de espermatozoides en el tracto reproductivo a través de un balance oxidación-antioxidación a nivel de la PDE, conteo de espermatozoides en

epidídimo y en conducto deferente (Gonzales y col, 2006a). Sandoval y col (2002) ha mostrado que la maca tiene efecto anti-oxidante.

Esta propiedad de la maca de modificar los niveles de espermatozoides en el tracto reproductivo de manera temprana es el principio que se ha utilizado para desarrollar el presente bio-ensayo. Los resultados del presente estudio han permitido demostrar que la medición del número de espermatozoides en el conducto deferente luego de 3 días de tratamiento es el mejor marcador biológico para ser usado como bio-ensayo. Esta prueba ha demostrado tener una sensibilidad de 80.43% y una especificidad de 75%. La curva ROC obtenida en la prueba de sensibilidad y especificidad con datos cuantitativos da un valor de 0.79, que implica una alta tasa de discriminación de los verdaderos positivos con respecto a los falsos positivos, en este caso mayor cantidad de espermatozoides por efecto de la maca.

Al poner en evaluación este bio-ensayo se ha podido demostrar que el mismo puede discriminar entre la actividad biológica de la maca de diferentes variedades (negra, amarilla y roja) indicando que la mejor actividad se observa con la negra, y con la amarilla una actividad de menor magnitud, en tanto que la maca roja no tiene efecto. Cuando la maca se encuentra pulverizada o en forma de harina no es posible identificar su color por lo que este bio-ensayo se convertiría en una excelente alternativa para diferenciarlas. La maca como ha sido descrita previamente se presenta en diferentes colores (Tello y col, 1992), siendo la más usada la maca amarilla (Valerio y Gonzales, 2005) y estudiadas las variedades negra, amarilla y roja (Yllescas, 1994; Gonzales C y col, 2006)

Cuando se analizan macas procedentes de diferentes localizadas se encuentra igualmente diferencias biológicas entre zonas de procedencia; así la maca negra de Ninacaca mostró el mejor efecto biológico que la de Carhuamayo (valor intermedio) y la de Chupaca (menor valor). Utilizando el bio-ensayo se puede así evaluar la calidad de la cosecha en la cual mediante una prueba corta se puede verificar la actividad biológica y permitirá hacer las correcciones pertinentes en el proceso de siembra-cosecha.

Finalmente se han evaluado macas procedentes de expendios comerciales, principalmente en mercados de diferentes lugares del país. No se ha evaluado maca procesada en formas de tabletas, pastillas o cápsulas que se expenden en diferentes centros incluidos los farmacéuticos. Las macas obtenidas en forma de polvo no mostró actividad biológica por lo que es importante que las autoridades propongan normas para el control de calidad respectivo de los productos que se expenden, pues la población que la adquiere y consume necesita estar segura que lo que está consumiendo es realmente el producto que desea.

La manera tradicional como se consume la maca requiere de un proceso de cocción y luego tomar el extracto acuoso. Es probable que los productos de maca adquiridos no tengan esta parte del proceso tradicional. Para determinar si efectivamente el proceso de hervido tiene implicancia en la actividad biológica se han estudiado las respuestas biológicas a la maca negra deshidratada de Ninacaca la cual ha sido pulverizada y pre-tostada por 5 minutos y se ha comparado con la misma maca luego de ser hervida y liofilizada el extracto acuoso. Los resultados del bio-ensayo demuestran que la maca para tener actividad biológica requiere ser hervida previo a ser consumida.

Los nativos de los Andes centrales consumen la maca luego de ser deshidratada y en tal condición lo pueden mantener por periodos prolongados. No se sabe sin embargo si la maca obtenida fresca tiene una acción similar a la deshidratada. Para tal efecto se ha obtenido maca fresca pulverizada y se ha procedido a analizarla en el bio-ensayo. Los resultados demuestran que la maca fresca pulverizada sin más procesamiento no tiene efecto en aumentar el conteo de espermatozoides en conducto deferente de la rata.

En este estudio se ha podido demostrar por primera vez el efecto del extracto acuoso de las hojas de maca sobre el conteo de espermatozoides. Una vez más se demuestra el importante efecto de la maca negra aumentando el número de espermatozoides en el conducto deferente. A la fecha existe solo un estudio en hojas de maca específicamente en un extracto

oleoso obtenido con pentano. Este extracto ha mostrado actividad fitotóxica, cianobactericida y anti-termita (Telez y col, 2002).

En resumen se ha logrado obtener un método con alta sensibilidad y especificidad que es reproducible en las diferentes oportunidades que se ensaya que implica la administración oral de maca en forma acuosa durante 3 días y la evaluación del conteo de espermatozoides en el conducto deferente y que puede ser usado para un control de calidad de los productos de maca que se expenden tanto para el consumo interno como para exportación.

REFERENCIAS

- Alvarez CJ. Utilización de diferentes niveles de Maca en la fertilidad de cobayos. Tesis de Bachiller. Facultad de Agricultura y Zootecnia. Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión: Pasco, Peru. 1993: 102
- Aslam H, Rosiepen G, Krishnamurthy H, Arslan M, Clemen G, Nieschlag E, Weinbauer GF. The cycle duration of the seminiferous epithelium remains unaltered during GnRH antagonist-induced testicular involution in rats and monkeys. *Journal of Endocrinology* 1999; 161:281-288.
- Cobo B. History of the new world. Biblioteca de autores españoles. 1956: 430 pp.
- Chacon G. Estudios Fitoquímicos de *Lepidium meyenii* Walp. Tesis de Bachiller en Biología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos: Lima, Peru. 1961
- Chacón G. La maca (*Lepidium peruvianum*, Sp. Nov) y su habitat. *Rev. Per. Biol.* 1990; 3:171-172
- Chung F, Rubio J, Gonzales C, Gasco M, Gonzales GF. Dose-response effects of *Lepidium meyenii* (Maca) aqueous extract on testicular function and weight of different organs in adult rats. *J Ethnopharmacol*. 2005; 98:143-7.
- Ciska E, Martyniak-Przybylska B, Kozłowska H. Content of glucosinolates in cruciferous vegetables grown at the same site for two years under different climatic conditions. *J. Agric. Food Chem*. 2000; 48: 2862-2867.
- Dalsenter PR, de Araujo SL, de Assis HC, Andrade AJM, Dallegre E. Pré and postnatal exposure to endosulfan in Wistar rats. *Hum Expe Toxicol* 2003; 22: 171-175.
- Dini I, Tenore GC, Dini A. Glucosinolates from Maca (*Lepidium meyenii*). *Biochem System Ecol* 2002; 30:1087-1090.
- Fahey JW, Zalcmann AT, Taladay P. The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants. *Phytochemistry* 2001; 56:5-51
- Gonzales C, Rubio J, Gasco M, Nieto J, Yucra S, Gonzales GF. Effect of short-term and long-term treatments with three ecotypes of *Lepidium meyenii* (MACA) on spermatogenesis in rats. *J Ethnopharmacol*. 2006;103:448-54.
- Gonzales GF, Rubio J, Gasco M, Yucra S, Gonzales C. *Lepidium meyenii*, Maca, a plant from the highlands of Peru: Pharmacological properties and impact on production and exportation. *Proceeding of the 9th International Congress on Ethnopharmacology*. Nanning:China. 2006: 12-33
- Gonzales GF, Córdova A, Gonzales C, Chung A, Vega K, Villena A. Improved sperm count after administration of *Lepidium meyenii* (Maca) in adult men. *Asian J. Androl*. 2001; 3: 301-304
- Gonzales GF, Gasco M, Córdova A, Chung A, Rubio J, Villegas L. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) on spermatogenesis in male rats acutely exposed to high altitude (4340 m). *J. Endocrinol*. 2004; 180:87-95.
- Gonzales GF, Nieto J, Rubio J, Gasco M. effect of Black maca (*Lepidium meyenii*) on one spermatogenic cycle in rats. *Andrologia* 2006a; 38: 166-172.
- Johns T. The anu and the maca. *J Ethnobiol* 1981; 1:208-212.
- Johns T, Kitts WD, Newsome F, Towers GH. Anti-reproductive and other medicinal effects of *Tropaeolum tuberosum*. *J Ethnopharmacol* 1982; 5: 149-161.
- Kubota K, Ohsako S, Kurosawa S, Takeda K, Ping W, Sakawe M, Kawakami T, Ishimura R, Tohyama C. Effects of Vinclozolin administration on sperm production and testosterone biosynthetic pathway in adult male rat. *J Reprod Dev* 2003; 49:403-412.
- Li G, Ammermann U, Quiros CF. Glucosinolate contents in maca (*Lepidium peruvianum* Chacon) seeds, sprouts, mature plants and several derived commercial products. *Economic Botany* 2001; 55: 255-262.
- McCullom MM, Villinski JR, McPhail KL, Craker LE, Gafner S. Analysis of macamides in samples of maca (*Lepidium meyenii*) by HPLC-UV-MS/MS. *Phytochem Anal* 2005; 16: 463-469.
- Piacente S, Carbone V, Plaza A, Zampelli A, Pizzi C. Investigation of the tuber constituents of maca (*Lepidium meyenii* Walp). *J. Agric. Food Chem*. 2002; 50: 5621-5625.
- Rubio J, Riqueros MI, Gasco M, Yucra S, Miranda S, Gonzales GF. *Lepidium meyenii* (Maca) reversed the lead acetate induced-Damage on reproductive function in male rats. *Food Chem Toxicol*. 2006; 44: 1114-1122.
- Saito K, O'Donnell L, McLachlan RI, Robertson DM. Spermiation failure is a major contributor to early spermatogenic suppression caused by hormone withdrawal in adult rats. *Endocrinology* 2000; 141: 2779-2785.
- Sandoval M, Okuhama NN, Angeles FM, Melchor VV, Condezo LA, lao J, Miller MJS. Antioxidant activity of the cruciferous vegetable Maca (*Lepidium meyenii*). *Food Chemistry* 2002; 79: 207-213.
- Takahashi O, Oishi S. Testicular toxicity of dietarily or parenterally administered bisphenol A in rats and mice. *Food Chem Toxicol* 2003; 41: 1035-1044.
- Tellez MR, Khan IA, Kobaisy M, Schrader KK, Dayan FE, Osbrink W. Composition of the essential oil of *Lepidium meyenii* (Walp). *Phytochemistry* 2002; 61: 149-155.
- Tello J, Hermann M, Calderon A. La maca (*Lepidium meyenii* Walp.) cultivo alimenticio potencial para las zonas andinas. *Boletín de Lima* 1992; 14: 59-66.
- Valerio LG, Jr, Gonzales GF. Toxicological aspects of the South American herbs cat's claw (*Uncaria tomentosa*) and Maca (*Lepidium meyenii*): a critical synopsis. *Toxicol Rev* 2005; 24: 11-35.
- Yllescas M. Chemical and physicochemical study of three ecotypes of *Lepidium meyenii* from Carhuamayo. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos: Lima, Peru, 1994
- Zhao J, Muhammad I, Dunbar DC, Mustafa J, Khan IA. New alkaloids from Maca (*Lepidium meyenii*). *J Agric Food Chem* 2005; 53: 690-693.
- Zheng BL, He K, Kim CH, Rogers L, Yu S, Huang ZY, Lu Y, Yan SJ, Qien LC, Zhen QY. Effect of a lipidic extract from *Lepidium meyenii* on sexual behavior in mice and rats. *Urology* 2000; 55:598-602.

Correspondencia: ggr@upch.edu.pe

Recibido: 08 de abril de 2008
Aceptado: 04 de junio de 2008

Medidas antropométricas como predictores de prehipertension arterial e hipertension arterial en altura

Gonzales Paul¹, Chuquillanqui Pilar¹, Vásquez Henry¹, Quispe Patricia¹,
Aliaga Tania¹, Calderon Walter¹, Montero Freddy¹

RESUMEN

Objetivo: Valorar las medidas antropométricas Índice de Masa Corporal (IMC), Circunferencia Abdominal (CA) e Índice Cintura – cadera (ICC) como factores predictivos para Prehipertensión Arterial (PREHTA) e Hipertensión Arterial (HTA).

Métodos: Estudio transversal analítico, se evaluó en forma aleatoria al 60% de los trabajadores administrativos de la Universidad Nacional del Centro del Perú (UNCP) compuesta por 173 individuos, la distribución por sexo fue 94 varones y 79 mujeres, la edad promedio fue 46,39 (+/- 12,086) años. Se emplearon los criterios del Séptimo Informe del Comité Conjunto Americano en Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial y de la OMS para determinar HTA y medidas antropométricas respectivamente.

Resultados: Se determinó que el IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ no es un factor de riesgo significativo para HTA ($p=0,417$), pero si para PREHTA ($p=0,020$) en la población general. El ICC y la CA son medidas antropométricas significativas para predecir riesgo de HTA en mujeres y varones. En PREHTA, el ICC y la CA son significativos para predecir riesgo de PREHTA en varones; mientras que en mujeres solo es significativo el ICC. Se observó que el mejor predictor para HTA es CA $> 98 \text{ cm}$ en caso de varones ($p=0,000$) y para mujeres CA $> 92 \text{ cm}$. ($p=0,006$). Y el mejor predictor para PREHTA en varones, CA $> 98 \text{ cm}$. ($p=0,004$) y mujeres, CA $> 90 \text{ cm}$. ($p=0,043$).

Palabras clave: Hipertensión Arterial, Prehipertensión arterial, Índice de Masa Corporal, Circunferencia Abdominal, Índice cintura – cadera, altura.

ABSTRACT

Objective: To value the anthropometric measures Body Mass Index (BMI), Waist Circumference (WC) and Waist – Hip Index (WHI) as predictors of Arterial Prehypertension (AP) and Arterial Hypertension (AH).

Methods: Prospective Analytical Cross – Sectional Study, it includes randomized of the 60% of the office staff of the UNCP composed by 173 individuals, the distribution for sex was 94 men and 79 women. The average of age was 46, 39 (+/- 12,086) years. It was used the criteria of Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure and the OMS to determine AH and anthropometric measures respectively.

Results: BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ is not a significant risk factor for AH ($p=0,417$), but it is good for AP ($p=0,020$) in the general population. The WC and WHI are significant anthropometric measures to predict risk of AH in women and men. In AP, the WC and WHI are significant to predict risk of AP in men, while in women only is significant the WHI. It was observed that the best predictor of AH is WC $> 98 \text{ cm}$ in the case of men ($p=0,000$) and for

¹ Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Centro del Perú.

women WC >92 ($p=0,006$). And the best predictor for PREHTA is in men WC > 98 cm ($p=0,004$) and for women > 90 cm ($p=0,043$).

Key words: Arterial hypertension, Arterial prehypertension, Waist circumference, waist-hip index, altitude.

INTRODUCCIÓN:

La HTA es una elevación sostenida de la tensión arterial sistólica y/o diastólica; es la enfermedad crónica más frecuente, que afecta aproximadamente al 20% de la población adulta de la mayoría de los países. Es la primera causa de morbilidad y motiva el mayor número de consultas dentro de las afecciones del aparato circulatorio. La HTA es el factor de riesgo más importante para la enfermedad cardiocerebrovascular^{1,2}. Desafortunadamente, la mayoría de los casos de HTA no tienen una causa definida y se le ha denominado como Hipertensión Esencial o Idiopática, mientras que un pequeño porcentaje (aproximadamente 10%) es secundaria principalmente a enfermedad de origen renal (HTA renovascular, insuficiencia renal crónica) y más raramente a enfermedades endocrinas como feocromocitoma o hiperaldosteronismo primario². Si bien se desconoce la causa de la hipertensión arterial esencial, se considera que participan en ella diversos factores como: herencia, sexo, edad, raza, obesidad, exceso de sal en la dieta, alcohol, consumo de cigarrillos, falta de ejercicio y diabetes mellitus. No debemos olvidar que la presencia de uno o más de estos factores incrementa la posibilidad de desarrollar esta enfermedad³. Se encontró también que el ICC se correlaciona mejor que el IMC para hallar hipercolesterolemia en sujetos varones y por ende aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular.⁴ La prevalencia de la enfermedad hipertensiva va en aumento por lo que su prevención es un reto importante en salud pública. Desde el punto de vista antropométrico, la fórmula del IMC, cociente entre el peso en kilogramos y la talla en metros al cuadrado, y el ICC, cociente entre el diámetro de la cintura en cm y el diámetro de la cadera en cm, permiten valorar el riesgo de adquirir la enfermedad^{5,6}.

Estudios transversales y longitudinales, han demostrado que un IMC mayor de 30 está

asociado con un riesgo seis veces mayor de padecer HTA^{6,7} y que el ICC mayor de 0.85 en mujeres y de 1 en varones indican un mayor riesgo de padecer de hipertensión, lo que motivó a la realización del presente estudio con la finalidad de establecer cuantitativamente el riesgo al cual está expuesto un poblador de altura teniendo en cuenta para ello parámetros antropométricos como IMC y ICC.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo analítico y de corte transversal; el cual se desarrolló con cierto grupo de habitantes de la provincia de HUANCAYO, capital del Departamento de Junín, que se encuentra a una altura de 3.259 m.s.n.m. Los datos fueron tomados en el mes de mayo del 2007. La población estudiada tenía las siguientes características: edad mayor de 18 años, residencia en Huancayo mayor a 3 meses, no haber viajado fuera de la ciudad en el último mes y se excluyeron aquellos que tenían comorbilidades, alcanzando un total de 173 individuos. Se evaluó en forma aleatoria al 60% de los trabajadores administrativos de la UNCP. Los datos fueron recolectados en un formulario específico que incluyó edad, sexo, medidas antropométricas y medición de presión arterial. Se evaluó dentro de medidas antropométricas: peso, talla, IMC, CA e ICC. Para la toma de datos fueron usados los siguientes equipos: balanza antropométrica debidamente calibrada, cinta métrica no extensible con intervalos de 0,1 cm, tallímetro con extensión de 2 metros y precisión de 0,5 cm., esfigmomanómetros debidamente calibrados y estetoscopios duplos. Se midió el peso con el participante de pie posicionado en el centro de la balanza con los pies juntos y los brazos extendidos a lo largo del cuerpo. La estatura se determinó por medio del tallímetro en el cual el participante se mantenía en posición de pie, con pies descalzos y unidos, brazos extendidos, con

las manos extendidas a los músculos y barbilla recta. La técnica para la medición de la presión arterial fue la auscultatoria mediante la aplicación de manguito de brazo detectando los ruidos de Korotkoff. La medida se realizó en ambos brazos para confirmar valores elevados en brazo contra lateral y se consideró dentro del estudio la presión de mayor valor⁸. El paciente debió estar en reposo por 5 minutos o más y no haber ingerido café o alcohol, ni haber fumado cigarrillos en las 8 horas previas. Se realizó la medición de la circunferencia abdominal a nivel del ombligo, para la medida de la cadera se puso la cinta métrica horizontalmente en torno a la cadera en la parte mas protuberante de los glúteos. Los valores de la presión arterial, se categorizaron según el Séptimo Reporte del Comité Nacional en Prevención, Detección, Evaluación, y Tratamiento de Presión Alta⁹:

CATEGORIA	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normal	<120	<80
PreHipertensión	120 – 129	80 – 89
HTA estadio 1	140 – 159	90 – 99
HTA estadio 2	≥160	≥100

Se evaluaron los siguientes factores de riesgo para enfermedad cardiovascular:

- Obesidad (IMC, según OMS: normal: menor de 24,99, sobrepeso de 25 a 29,99 y obeso mayor de 30)¹⁰
- Obesidad abdominal (CA): En hombres > 102 cm y en mujeres > 88 cm
- ICC: (incluido por el VII Informe NJC2 y la OMS/SH30) En hombres > 1 y en mujeres > 0,8 (Analizando la referencia de OMS se obtuvo un resultado poco significativo, y volviendo a evaluar con un punto de corte de 0,9 se encontró significancia, valor con el que se trabajó).

Para agrupar definimos tres resultados posibles:

1. Presión arterial normal, con factores de riesgo cardiovascular dentro de los valores normales.
2. PREHTA, con algunos de los factores de riesgo cardiovascular alterados.

3. HTA, en la que se considera los factores de riesgo cardiovascular alterados. Se procedió a transcribir los resultados en un formato estadístico (Software SPSS versión 15.0) para clasificarlo, procesarlo y analizarlo según lo establecido, es decir de acuerdo a la presión arterial, al valor de IMC, CA e ICC; y definir qué factores de riesgo aquejan a cada grupo y si se presentan en la forma establecida convencionalmente. El nivel de significancia adoptado fue del 5% ($p < 0,05$). Para analizar las variables categóricas se utilizó chi-cuadrado, y los cuadros fueron reagrupados para buscar nuevos puntos de corte. Los resultados fueron expresados en riesgo relativo (RR), valor positivo predictivo (VPP), intervalo de confianza al 95% (IC 95%), sensibilidad (S) y especificidad (E).

RESULTADOS

Se hizo una evaluación de 94 (54,34%) individuos del sexo masculino y 79 (45,66%) individuos del sexo femenino. Las personas evaluadas presentaban medias de edad de 46,39 (+/- 12,086) años, peso de 70,64 (+/- 8,81) kg. y talla de 164 cm (+/- 6,04).

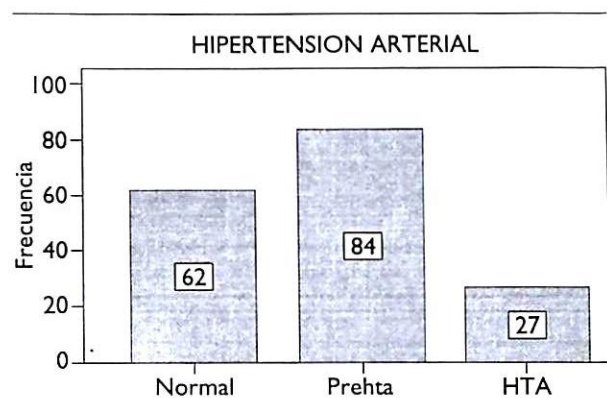
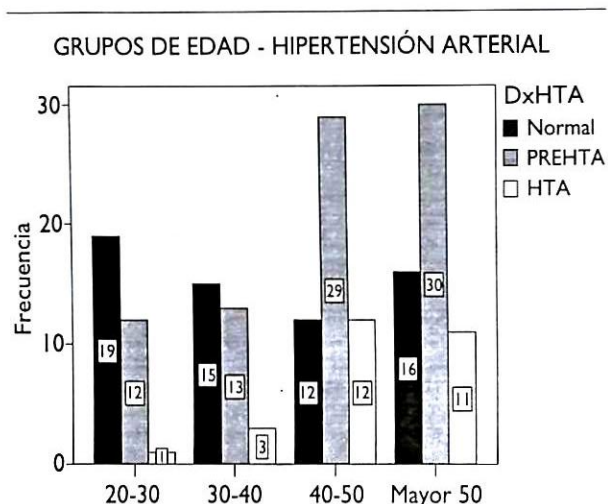
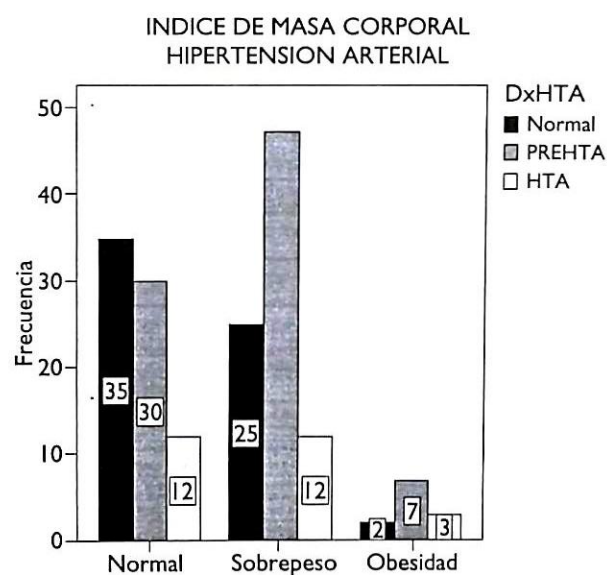
De los individuos en estudio, se encontró que el promedio de edad (media=46,78), IMC (media= 25,87), CA (media= 93,39) e ICC (media=0,96) fue mayor en los varones (ver tabla 1). Se encontró que, del total de la población en general, el 15,61% tenía HTA, el 48,55% tenía PREHTA y el 35,84% tenía una presión arterial normal.

Dentro del grupo de los hipertensos se observó que el 44,44% presentaban IMC normal, 44,44% sobrepeso y 11,11% obesidad. Dentro del grupo de los prehipertensos se observó que 35,71% presentaba IMC normal, 55,95% sobrepeso y 8,33% obesidad; y dentro del grupo de individuos con presión arterial normal, 56,45% presentaban IMC normal, 40,32% sobrepeso y 3,23% obesidad. En la evaluación de la población general de la muestra en estudio se pudo observar casos de pacientes con IMC normal con HTA y PREHTA. (Ver Figura 2)

En la evaluación de la población general de la muestra en estudio, se observó que en el grupo de 20 a 30 años de edad se presentaron 12 casos de PREHTA y 1 caso de HTA. En el grupo de

Tabla 1: promedio de los participantes del estudio

VARIABLES	MUJERES (n=79)	VARONES (n=94)
	Media (+/- DE*)	Media (+/- DE*)
EDAD (años)	41,39 (+/- 10,06)	46,78 (+/- 12,19)
PESO (kg.)	61,76 (+/- 9,35)	70,84 (+/- 8,73)
TALLA (cm.)	157 (+/- 5,73)	165 (+/- 5,88)
IMC (kg/m2)	25,01 (+/- 3,41)	25,87 (+/- 2,65)
CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL (cm)	86,73 (+/- 10,96)	93,39 (+/- 9,39)
INDICE CINTURA/CADERA (cm)	0,88 (+/- 0,062)	0,96 (+/- 0,064)

**Figura 1:** Hipertensión Arterial y Prehipertensión Arterial en toda la población de estudio**Figura 3:** Relación entre Hipertensión Arterial y grupos de edad.**Figura 2:** Relación entre Índice de Masa Corporal (IMC) e Hipertensión Arterial en toda la población en estudio

edad en el cual se presentaron más casos de PREHTA fue en el de los mayores de 50 años. (Ver Figura 3)

En el caso de los hipertensos, se pudo observar que en la población general la HTA no está correlacionada ni positiva ni significativamente con el IMC. Se observó en el caso de individuos del sexo masculino que la HTA está correlacionada positiva y significativamente con la CA > 102cm ($p=0.007$ / $RR=3,778$ / $IC95\% = 1,456 - 3,778$ / $VPP=49,3\%$) e $ICC > 1$ ($p=0.013$ / $RR = 3,513$ / $IC 95\% = 1,513 - 3,513$ / $VPP = 20,9\%$).

En el caso de individuos del sexo femenino se pudo observar que la HTA está correlacionada positiva y significativamente con CA > 88 cm. ($p=0.030$ / $RR=3,375$ / $IC 95\% = 1,102 - 11,839$ / $VPP=57,7\%$) e $ICC > 0,9$ ($p=0.040$ / $RR=3,000$ / $IC 95\% = 1,044 - 8,065$ / $VPP=70,4\%$). Se observó una correlación significativa entre un mayor valor de CA e ICC e HTA. En caso del ICC se observó asociación significativa solo cuando el valor es mayor de 0.9, no con un valor mayor de 0.8 tal como recomienda la OMS. (Ver tabla 2)

Tabla 2: Hipertension arterial

	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	VALOR PREDICTIVO POSITIVO	VALOR P	CORRELACIÓN
VARONES					
IMC ≥ 25	1,739	0,624 – 5,957	54,5%	0,399	NS*
CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL > 102 cm.	3,778	1,456 – 3,778	49,4%	0,007	SIGNIFICATIVO
INDICE CINTURA/ CADERA > 1	3,513	1,513 – 3,513	20,9%	0,013	SIGNIFICATIVO
MUJERES					
IMC ≥ 25	1,020	0,317 – 2,946	44%	1,000	NS*
CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL > 88 cm.	3,375	1,102 – 11,839	57,7%	0,030	SIGNIFICATIVO
INDICE CINTURA/ CADERA $> 0,9$	3,000	1,044 – 8,065	70,4%	0,040	SIGNIFICATIVO
POBLACIÓN GENERAL					
IMC ≥ 25	1,399	0,694 – 2,856	46,2%	0,417	NS*

NS*= NO SIGNIFICATIVO

Se observó que en la población general la PREHTA está relacionada positiva y significativamente con IMC ($p=0,020$ / $RR=1,444$ / $IC\ 95\% = 1,053 - 1,998$ / $VPP= 74\%$). En el caso de individuos del sexo masculino se observó que la PREHTA está relacionada significativamente con $CA > 102$ cm. ($p=0,039$ / $RR= 1,568$ / $IC\ 95\% = 1,027 - 1,568$ / $VPP= 70,3\%$) e $ICC > 1$ ($p=0,039$ / $RR= 1,568$ / $ICC\ 95\% = 1,027 - 1,568$ / $VPP= 70,3\%$). En los individuos de sexo femenino se observó que la PREHTA está correlacionada positiva y significativamente con $ICC > 0,9$ ($p=0,045$ / $RR=1,869$ / $ICC\ 95\% = 1,013 - 3,003$ / $VPP= 82,1\%$). El ICC se correlacionó significativamente con PREHTA tomando como puntos de corte $> 0,9$ en mujeres y > 1 en varones. No se halló significancia estableciendo como punto de corte el valor de la OMS para mujeres con $ICC > 0,8$. (Ver tabla 3)

En los pacientes con HTA con dos factores de riesgo presentes, se observó que en caso de varones la asociación sobrepeso y $CA > 102$ cm, está correlacionada positiva y significativamente ($p = 0,030$ / $RR= 4,000$ / $IC\ 95\% = 1,134 - 1,434$ / $VPP= 44,2\%$) con HTA. En el caso de mujeres la asociación obesidad y $CA > 88$ cm está correlacionada positiva y significativamente (p

$=0,039$ / $RR= 7,250$ / $IC\ 95\% = 1,078 - 7.125$ / $VPP= 20,8\%$) con HTA. (Ver tabla 4)

Se observó en los individuos del sexo masculino una asociación entre HTA y $CA > 98$ cm. ($p= 0,000$, $RR=5,167$, $IC\ 95\% = 2,265 - 5,167$), > 100 cm. ($p= 0,007$, $RR=3,778$, $IC\ 95\% = 1,456 - 3,778$) y > 102 cm. ($p= 0,007$, $RR=3,778$, $IC\ 95\% = 1,456 - 3,778$). Mientras que en mujeres se pueden observar que la $CA > 88$ cm. ($p= 0,030$, $RR=3,375$, $IC\ 95\% = 1,102 - 11,839$), >90 cm. ($p= 0,021$, $RR=3,400$, $IC\ 95\% = 1,172 - 10,144$), >92 cm. ($p= 0,006$, $RR=4,114$, $IC\ 95\% = 1,439 - 11,555$), y >95 cm. ($p= 0,004$, $RR=3,039$, $IC\ 95\% = 1,046 - 7,127$) están correlacionadas positiva y significativamente con HTA. (Ver tabla 5). El mejor valor predictor de HTA, en caso de varones fue una $CA > 98$ cm ($p=0,000$) y en caso de mujeres una $CA > 92$ cm. ($p= 0,006$).

En prehipertensos, se pudo observar que en los individuos del sexo masculino la $CA > 98$ cm. ($p= 0,004$, $RR=1,676$, $IC\ 95\% = 2,233 - 1,676$), >100 cm. ($p= 0,010$, $RR=1,625$, $IC\ 95\% = 1,154 - 1,625$) y >102 cm. ($p= 0,039$, $RR=1,568$, $IC\ 95\% = 1,027 - 1,568$) están correlacionados positiva y significativamente con PREHTA. En mujeres sólo una $CA > 90$ cm. ($p= 0,043$, $RR=1,530$, $IC\ 95\% = 1,017 - 3,084$) está correlacionada positiva y significativamente con PREHTA. (Ver tabla 6)

Tabla 3: Prehipertension arterial

	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	VALOR PREDICTIVO POSITIVO	VALOR P	CORRELACION
VARONES					
IMC \geq 25	1,199	0,859 – 1,731	82,2%	0,370	NS*
CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL > 102cm.	1,568	1,027 – 1,568	70,3%	0,039	SIGNIFICATIVO
INDICE CINTURA/ CADERA > 1	1,568	1,027 – 1,568	70,3%	0,039	SIGNIFICATIVO
MUJERES					
IMC \geq 25	1,739	0,932 – 3,304	68,6%	0,087	NS*
CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL > 88cm.	1,778	0,965 – 3,153	73,7%	0,066	NS*
INDICE CINTURA/ CADERA > 0,9	1,869	1,013 – 3,003	82,1%	0,045	SIGNIFICATIVO
POBLACION GENERAL					
IMC \geq 25	1,444	1,053 – 1,998	74%	0,020	SIGNIFICATIVO

NS* =NO SIGNIFICATIVO

Tabla 4: Hipertension arterial en pacientes con 2 factores de riesgo

	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	VALOR PREDICTIVO POSITIVO	VALOR P	CORRELACIÓN
VARONES					
SOBREPESO + CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL > 102 cm.	4,000	1,134 – 4,000	44,2%	0,030	SIGNIFICATIVO
SOBREPESO + INDICE CINTURA –CADERA > 1	1,302	0,836 – 1,721	95,3%	0,294	NS*
OBESIDAD + CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL > 102 cm.	1,558	0,472 – 1,558	31,8%	0,511	NS*
OBESIDAD + INDICE CINTURA –CADERA > 1	1,429	0,435 – 1,429	32%	0,640	NS*
MUJERES					
SOBREPESO + CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL > 88 cm.	1,833	0,355 – 7,954	59,5%	0,658	NS*
SOBREPESO + INDICE CINTURA – CADERA > 0,9	4,750	0,357 – 13,28	36,8%	0,413	NS*
OBESIDAD + CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL > 88 cm.	7,250	1,078 – 7,125	20,8%	0,039	SIGNIFICATIVO
OBESIDAD + INDICE- CINTURA-CADERA > 0,9	6,000	0,281 – 6,000	5,6%	0,430	NS*

*NS=NO SIGNIFICATIVO

Tabla 5. Hipertensión Arterial relacionado con rangos de circunferencia abdominal

	RIESGO RELATIVO	INDICE DE CONFIABILIDAD AL 95%	VALOR PREDICTIVO POSITIVO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VALOR P	CORRELACIÓN
VARONES							
Circunferencia abdominal							
> 98 cm.	5,167	2,265 – 5,167	64,6 %	57,1 %	100 %	0,000	SIGNIFICATIVO
> 100 cm.	3,778	1,456 – 3,778	49,4 %	35,7 %	100 %	0,007	SIGNIFICATIVO
> 102 cm.	3,778	1,456 – 3,778	49,4 %	35,7 %	100 %	0,007	SIGNIFICATIVO
> 105 cm.	3,273	0,894 – 3,273	32,3 %	21,4 %	100 %	0,074	NS *
MUJERES							
Circunferencia abdominal							
> 88 cm.	3,375	1,102 – 11,839	57,7 %	69,2 %	70,3 %	0,030	SIGNIFICATIVO
> 90 cm.	3,400	1,172 – 10,144	67,2 %	61,5 %	78,4 %	0,021	SIGNIFICATIVO
> 92 cm.	4,114	1,439 – 11,555	76,0 %	61,5 %	83,8 %	0,006	SIGNIFICATIVO
> 95 cm.	3,039	1,046 – 7,127	78,9 %	46,2 %	86,5 %	0,004	SIGNIFICATIVO

NS * = NO SIGNIFICATIVO

Tabla 6. Prehipertensión Arterial relacionado con rangos de circunferencia abdominal

	RIESGO RELATIVO	INDICE DE CONFIABILIDAD AL 95%	VALOR PREDICTIVO POSITIVO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VALOR P	CORRELACIÓN
VARONES							
Circunferencia abdominal							
> 98 cm.	1,676	1,233 – 1,676	80,5 %	32,7 %	100 %	0,004	SIGNIFICATIVO
> 100 cm.	1,625	1,154 – 1,625	77,1 %	27,3 %	100 %	0,010	SIGNIFICATIVO
> 102 cm.	1,568	1,027 – 1,568	70,3 %	20,0 %	100 %	0,039	SIGNIFICATIVO
> 105 cm.	1,521	0,834 – 1,521	58,2 %	12,7 %	100 %	0,150	NS *
MUJERES							
Circunferencia abdominal							
> 88 cm.	1,778	0,965 – 3,153	73,7 %	55,2 %	70,3 %	0,066	NS *
> 90 cm.	1,867	1,017 – 3,084	80,0 %	48,3 %	78,4 %	0,043	SIGNIFICATIVO
> 92 cm.	1,530	0,757 – 2,459	81,3 %	31,0 %	83,8 %	0,259	NS *
> 95 cm.	1,304	0,545 – 2,214	80,9 %	20,7 %	86,5 %	0,657	NS *

NS * = NO SIGNIFICATIVO

El mejor valor predictor de PREHTA observado en caso de varones fue una CA > 98 cm. ($p=0,004$) y en caso de mujeres una CA de > 90 cm. ($p=0,043$)

DISCUSIÓN

La OMS y el VII Reporte JNC, indican el uso de la antropometría para la vigilancia de los indicadores

de factores de riesgo para enfermedades crónicas como la HTA. Tanto el peso y la talla como la CA, y el ICC son indicadores sensibles de problemas como sobrepeso y sus consecuencias.

La antropometría es un método muy útil, de bajo costo, no invasivo, que evalúa la obesidad y determinación del tipo de distribución de grasa

mediante los índices antropométricos como IMC, ICC y CA.

El IMC es utilizado como indicador de obesidad pero no discrimina el incremento de la masa magra o masa grasa. Cuando el IMC está por encima del valor de 30 Kg/m² es considerado un factor de riesgo mayor de enfermedad cardiovascular¹¹, con algunas excepciones los sujetos con sobrepeso y obesidad tienen mayor riesgo de desarrollar HTA, dislipidemias y síndrome metabólico.¹² Al analizar los datos de la población general del estudio se encontró que el IMC no tiene gran significancia como factor de riesgo de HTA ($p=0,417$; IC 95%=0,694-2,856), pero el IMC obtiene gran significancia como factor de riesgo para el desarrollar PREHTA (VPP=74%; $p=0,020$; IC 95%=1,053-1,998) resultado que contrasta con los de otro estudio en el que se encontró una fuerte relación entre la prevalencia de HTA y el IMC de todas las raza, sobretodo en Chinos y mujeres Filipinas.¹³

El hallazgo de un elevado porcentaje de falta de control clínico de la PREHTA evidencia que la IMC-obesidad es un factor desencadenante de HTA, pero no predecible. La CA (>88cm para mujeres y >102cm para varones) y el IMC ≥ 30 Kg/m² en este estudio no fueron adecuados para identificar los grupos de riesgo alto de HTA.¹⁴

Se identificó una correlación positiva y significativa entre el diámetro de la cintura con hipertensión en gran altura. Se observa una fuerte relación entre IMC incrementado y riesgo incrementado de HTA¹² aún entre varones con normal y moderado sobrepeso¹⁵ Estos datos no concuerdan con los resultados encontrados en nuestro trabajo en el cual la correlación entre IMC e HTA no fue significativa. En varones la tasa de hipertensión asociada a circunferencia abdominal >100cm no fue similar respecto al IMC (riesgo elevado) ≥ 25 kg/m² (RR 3,778, $p=0,007$ vs RR 1,739, $p=0,399$). Un estudio describe una fuerte relación entre la prevalencia de HTA y el IMC para individuos chinos y mujeres Filipinas¹³ dato que no concuerda con lo encontrado en mujeres de gran altura puesto que la tasa de hipertensión en este grupo asociada a CA >88cm fue mayor respecto al IMC riesgo elevado (RR 3,375, $p=0,030$ vs RR 1,020, $p=1$)

Algunos de estos datos concuerdan con algunos trabajos en la que se compara el IMC y la CA para la HTA en adultos, con una correlación positiva independiente con la ocurrencia de HTA¹⁶ otro estudio concluye que el riesgo de HTA puede ser mejor identificado por incremento de la CA que por incremento de IMC¹⁷, este estudio difiere parcialmente con nuestros resultados debido a que la significancia incrementada de CA es aplicable solo para mujeres (IMC vs CA) (RR=1,020; $p=1$ vs RR=3,375; $p=0,030$).

En nuestro estudio se observó que en el caso de mujeres, la correlación entre PREHTA y CA es controversial ya que se observó que a mayor medida de CA no hay mayor riesgo de PREHTA.

CONCLUSIONES

Al evaluar los resultados encontrados, se observó que en gran altura el valor encontrado para la IMC no ayuda para un valor predictivo de enfermedad hipertensiva, pero el valor de la circunferencia abdominal y el índice de cintura-cadera presentan una relación más directa como indicador de riesgo de enfermedad hipertensiva.

En conclusión podemos inferir que el IMC ≥ 25 Kg/m² no es adecuado para la identificación de grupos como riesgo elevado de hipertensión.

También se observó que cuando se evaluaban dos variables con el riesgo de Hipertensión Arterial, diferían entre varones y mujeres, ya que en varones se encontró que sobrepeso + circunferencia abdominal > 102 cm. presentaba una relación significativa con riesgo de Hipertensión arterial y en el caso de las mujeres se encontró que obesidad + circunferencia abdominal >88 cm. era un buen indicador de riesgo de Hipertensión Arterial.

Cuando se analizaron otros puntos de corte se pudo observar que en caso de varones la circunferencia abdominal > 98 cm era un buen predictor de Hipertensión arterial y en el caso de mujeres la circunferencia abdominal > 92 cm. Para Prehipertensión se observó¹³ que el mejor predictor en caso de varones fue circunferencia abdominal > 98cm. En mujeres los resultados no fueron concluyentes.

Recomendaciones

- Usar las medidas de CA como práctica rutinaria en la evaluación de factores de riesgo vascular.
- Hallar la medida de CA y usarlo en la práctica diaria es de bajo costo y muy útil para la identificación de HTA y PREHTA.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Argente H A, Alvarez M E. *Semiología Médica. Fisiopatología, Semiología y Propedéutica: Enseñanza basada en el paciente*. 1ª Edición. Editorial Médica Panamericana S.A. de Argentina; 2006. 461-473.
2. Fisher D., Gordon H. *Vasculopatía hipertensiva*. En: Kasper D, Brunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 16 ed. México DF: Mc Graw Hill Interamericana.SA; 2006:1617-1637.
3. Botey A, Coca A, de la Sierra A, Ferreira I, Farreras. Rozman. *Medicina Interna*. 14 ed. Madrid: Elsevier S.A, 2004; vol 1:587-611.
4. Calderon W S., Guzman E M., Luna V., Quiroa C., Rodriguez G, Shibao H, et al. Variables antropométricas en hiperglicemia e hipercolesterolemia: Reporte preliminar. VII Congreso de Endocrinología. Marzo 1998
5. Bautista L, Vera-Cala L, Villamil L, Silva S, Peña I, Luna L. Factores de riesgo asociados con la prevalencia de hipertensión arterial en adultos de Bucaramanga, Colombia. *Rev. Sal Pub Mex* 2002; 44:399-405.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *Hypertension*. Dec 2003; 42(6): 1206-52.
7. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-8.
8. Argente H A, Alvarez M E. *Semiología Médica. Fisiopatología, Semiología y Propedéutica: Enseñanza basada en el paciente*. 1ª Ed. Editorial Médica Panamericana S.A. de Argentina; 2006. 464.
9. Aram V, Chobanian, MD, George L, Bakris, MD, Henry R, Black, MD. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* May 14, 2003; 10: 1001
10. World Health Organization (WHO) The International Classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI. Geneva. 2004
11. Thelma Leite de Araujo, Marcos Venicios de Olivera Lopes, Tahissa Frota Cavalcante, Nirila Gomes Guedes, Rafaella Pessoa Moreira, Emilia Soares Chavez. Relación entre medidas antropométricas y valores de La presión arterial en Estudiantes brasileños. *ALAN* 56: 3
12. Janssen I, Katzmarzyk P, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity related health risk 2004;79:379-84.
13. Bell A C, Adair L S, Popkin B M. Ethnic Differences in the Association between Body Mass Index and Hypertension. *Am J Epidemiol*. 2002; 155: 346-53
14. Peixoto Mdo R.; Benício MH; Latorre Mdo R; Jardim PC. Waist circumference and body mass index as predictors of hypertension. *Arq. Bras. Cardiol*. 2006; 87 (4): 462-70
15. Gelber R P, Gaziano J M, Manson J E, Buring J E, Sesso H D. A Prospective Study of Body Mass Index and the Risk of Developing Hypertension in Men. *AJH*, April 2007, 20: 370-377
16. Shao-Yuan Chuang, Pesus Chou, Pai-Feng Hsu, et al. Presence and Progression of Abdominal Obesity Are Predictors of Future High Blood Pressure and Hypertension. *AJH*, August 2006, 19: 788-795
17. Miguel Gus, Sandra C. Fuchs, Leila B. Moreira, Renan S. Moraes, Mário Wiehe, André F. Silva, Félix Albers and Flávio D. Fuchs. Association between different measurements of obesity and the incidence of hypertension. *AJH*. January 2004, 17: 50 - 53.

Correspondencia: dolphin996@hotmail.com

Recibido : 08 de agosto de 2008
Aceptado: 12 de octubre de 2008

Actividad física, alcoholismo y tabaquismo en relación a la presión arterial en dos poblaciones de altura (3240 metros sobre el nivel del mar)

Aliaga Marco A.¹; Cabrera Fernando¹; Ortega Miguel A.¹;

Quinto Braúl D.¹; Calderón Walter¹.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la influencia del nivel de la actividad física, alcohol y tabaco en la presión arterial en el poblador de altura. Estudio de tipo descriptivo, comparativo y transversal.

Material y Metodos: El estudio se realizó en la población urbana (Huancayo) y rural (Rocchac-Pariahuanca). Participantes: Se tomó una muestra de 224 pobladores de ambos sexos y mayores de 20 años; 47 del área rural y 177 del área urbana. La obtención de la muestra se realizó entre los meses de abril y mayo del 2007 para la población de Huancayo y en el mes de septiembre del mismo año para la población de Rocchac. Se realizó un análisis bivalente para determinar el valor individual de cada una de las variables: las variables categóricas de Pearson y Mantel Haenszel, medianas y promedios. En todos los casos con valores de $p = 0.05$ fueron considerados como significativos. Para procesar los datos se utilizaron los programas Microsoft Excel y SPSS 15.0.

Resultados: Huancayo presentó 12,4% de personas con actividad física adecuada, 63,8% moderada y 23,7% sedentarismo; mientras que Rocchac 70,2% de actividad física adecuada, 27,7% moderada y 2,1% sedentarios. En Rocchac con actividad física adecuada el 66,7% presentó Presión Arterial (PA) normal, pre-Hipertensión Arterial (pre-HTA) 27,3% y Hipertensión Arterial (HTA) 6,1%; en Huancayo 68,2% presentaban PA normal, 27,3% pre-HTA y 4,5% HTA. En Rocchac de los sedentarios se registró 100% (un caso) con PA normal, pre-HTA 0% y HTA 0%; en Huancayo los sedentarios con PA normal 28,6%, pre-HTA 42,9%, HTA 28,6%. No hubo diferencia significativa en los valores de PA, la tasa de HTA y la pre-HTA entre aquellos que consumen alcohol y tabaco que aquellos que no lo hacen.

Conclusiones: La actividad física está relacionada inversamente con la PA, mostrando significancia en la población de Huancayo para el diagnóstico de PREHTA ($p=0.053$) y para HTA ($p=0.011$). La relación entre el consumo de alcohol y la presión arterial no es tan significativa para pre-HTA (Huancayo $p=0.592$ y Rocchac $p=0.354$) y de HTA (Huancayo $p=1.00$ y Rocchac $p=0.632$), cabe destacar que las personas que ingieren alcohol presentan mayor tasa de diagnóstico de pre-HTA y HTA. La relación entre el consumo de cigarrillo y la Presión Arterial, "a más consumo de cigarrillo mayor tasa de PA", careció de significancia, para todos los casos ($p>0.05$).

Palabras clave: hipertensión arterial, actividad física, tabaco, alcohol

ABSTRACT

Objective: To determine the influence of the physical activity level, alcohol and tobacco consumption in the blood pressure in inhabitant of high altitude. This study is descriptive, comparative and cross-sectional.

Methods: It was accomplished in the urban (Huancayo) and rural population (Rocchac - Pariahuanca). Participants: A total of 224 inhabitants of both sexes and more than 20 years; 47 of the rural area and 177 of the urban area. Interventions: The sample was obtained among April and May of the 2007 in Huancayo and in

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Centro del Perú

September of the same year in Rocchac's. Main Analysis: Bivariant analysis to determine the individual value of every one of the variables, using Pearson's and Mantel Haenszel's for categorical variables, medians and means. In all cases values $p \leq 0.05$ were considered significant. We utilized Microsoft Excel and SPSS 15.0 programs for data process.

Results: It was found at Huancayo that 12,4% had adequate physical activity, 63,8% moderate and 23,7% sedentary lifestyle. While Rocchac 70,2% had an adequate physical activity, 27,7% moderate and 2,1% sedentary lifestyle. In Rocchac of those who had an adequate physical activity 66,7% had normal Blood Pressure (BP), 27,3% pre-hypertension (pre-HTA) and 6,1% HTA. In Huancayo 68,2% had normal BP, 27,3% had pre-HTA and 4,5% HTA. Between those who had adequate physical activity, at Rocchac this was only one sedentary person, who happened to have normal BP. In Huancayo at those who sedentary were 28,6% had normal BP, 42,9% pre-HTA, 28,6% HTA. In Rocchac 12,8% consumed alcohol, while in Huancayo those who do not drink are 62,7%. There are not significant differences between those who consumed alcohol or smoked cigarettes with HTA or pre-HTA frequency.

Conclusions: Physical activity has an inverse relationship with BP, showing significance in Huancayo's population for pre-HTA ($p=0.053$) and HTA ($p=0.11$). The relationship between alcohol consumption and blood pressure was not significant for pre-HTA (Huancayo $p=0.592$ and Rocchac $p=3.54$) and HTA (Huancayo $p=1.00$ and Rocchac $p=0.632$). Furthermore the relationship between cigarette consumption and Blood pressure was not significant.

Key words: Hypertension, physical activity, tobacco, alcohol.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial, considerada una enfermedad cardiovascular de alta prevalencia, va en aumento año tras año, posiblemente debido a que al no manifestar sintomatología temprana (enfermedad silenciosa), no se evitan los factores de riesgo. En Estados Unidos existen 50 millones de individuos que la padecen y un billón aproximadamente en todo el mundo¹.

El Perú no es ajeno a este problema, la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) está distribuida en todas sus regiones en diversas magnitudes, debido a las diferentes costumbres de trabajo, alimentación, educación y cultura, donde juegan un papel importante los factores de riesgo como son, obesidad, diabetes, predisposición genética, hiperviscosidad sanguínea, sedentarismo y hábitos nocivos, siendo estos dos últimos modificables. Se ha demostrado que a menor actividad física², la posibilidad de sufrir HTA es mayor. Sin embargo todos los trabajos al respecto fueron realizados a nivel del mar. Nosotros pretendemos describir el comportamiento de estos dos factores a más de 3000 msnm, en una zona de gran altura².

La disminución de las complicaciones cardiovasculares se puede alcanzar mediante la prevención de la HTA, la detección y el control de otros factores de riesgo tales como el

tabaquismo, alcoholismo y sedentarismo. De este modo se puede evitar la progresión de la HTA a estadios más avanzados⁴.

Aunque algunos estudios han demostrado que las poblaciones de las grandes alturas exhiben menor prevalencia de DM, HTA, hipercolesterolemia y enfermedad coronaria con relación a poblaciones del nivel del mar³, este trabajo de investigación realizado en la ciudad de Huancayo (3240msnm) y el pueblo de Rocchac hace un análisis comparativo entre una zona Urbana y Rural.

Evaluando la relación de la Presión Arterial en la altura contrastada con el nivel de actividad física y hábitos nocivos, tendremos datos más precisos para implementar medidas preventivas, para de esta manera evitar el incremento de esta enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, comparativo y transversal en individuos mayores de

20 años, que vivían en área urbana (Huancayo) y área rural (Rocchac – Pariahuanca). Ambas localidades ubicadas en el departamento de Junín (3240msnm), durante los meses de Mayo a Septiembre del 2007. Para la recolección de datos se aplicó una encuesta validada por los

asesores del grupo de investigación. La obtención de la muestra se realizó entre el 30 de Abril y 15 de Mayo para la localidad de Huancayo y entre el 04 y 11 de Septiembre para la localidad de Rocchac. Se realizaron 240 encuestas en las dos poblaciones. Además, se excluyeron 16 encuestas, por presentar datos inconclusos y aquellos que presentan una co-morbilidad adicional, obteniéndose 224 encuestas válidas.

Las áreas de estudio fueron elegidas al azar y tenían características propias de zona urbana y rural. Se tomaron datos de 47 pobladores del distrito de Pariahuanca, el cual cuenta con una población aprox. de 200 Habitantes, la mayoría de ellos dedicados a la agricultura y un grado de instrucción básica e incompleta. De los 177 tomados en la zona urbana, todos ellos tenían un cargo laboral en el campo administrativo en la Universidad Nacional del Centro del Perú (UNCP).

Los autores fuimos reunidos en dos cursos-talleres para unificar criterios y ejecutar el método adecuado de la toma de la presión arterial con los respectivos médicos asesores. Para el diagnóstico de la Presión arterial, se basaron según el más alto valor encontrado en el brazo derecho; de acuerdo a la JNC VII (Normal PA: <120/<80 mmHg; PreHTA: 120-139/80-89 mmHg; HTA Estadio I: 140-159/90-99 mmHg; HTA Estadio 2: >160/ >100 mmHg)1.

La presión arterial fue obtenida mediante el uso de 05 esfigmomanómetros calibrados y fue determinada por los autores de la investigación. Para toma de presión arterial se tomaron las siguientes consideraciones: Para un análisis comparativo entre las mediciones encontradas en el brazo derecho y brazo izquierdo, se aseguró que el paciente no haya ingerido una comida copiosa, bebido cafeína, fumado o realizado ejercicio importante una hora antes de la medición tensional4.

El paciente permanecía sentado de manera cómoda durante 5 minutos, y con el brazo a la altura del corazón y apoyado en una superficie. En la visita domiciliaria, la toma tensional ha sido al menos una vez en ambos brazos4.

La tensión sistólica se registró en el momento en el que apareció (auscultando con la campana del

estetoscopio) sonidos repetitivos y claros (fase 1 de Korotkoff). La tensión diastólica se registró en el momento en que dejó de escucharse dichos sonidos (fase 5).

Criterios de Inclusión:

1. Edad mayor de 20 años
2. Personas sin ninguna enfermedad Cardio-pulmonar como: ICC, Infarto de miocardio, valvulopatías, EPOC, asma, fibrosis pulmonar.

Criterios de Exclusión:

Aquellas personas que presentaban las siguientes características, fueron declaradas inelegibles para el estudio:

1. Personas con enfermedades metabólicas como Diabetes Mellitus.
2. Otras co-morbilidades.

Aspectos Éticos

Los procedimientos realizados se enmarcan dentro de las estipulaciones de la declaración de la convención de Helsinki de 1969, corregidas y aumentadas en la quincuagésima segunda (52va) Asamblea Médica Mundial, realizada en Edimburgo, Escocia, en octubre del 2000, que regula la investigación biomédica con seres humanos5.

Procesamiento y Tratamiento de los Datos

En lo que respecta al tratamiento de la información recopilada, se diseñó una aplicación

en formatos Microsoft Excel para la grabación de datos, que luego fueron depurados y analizados utilizando el programa estadístico SPSS 15. Se llevó a cabo un estudio con asociaciones entre variables para lo que se aplicó el test Chi-cuadrado y el test ANOVA, según el tipo de variable evaluada.

Definiciones de algunos conceptos utilizados en la investigación.

Sedentarismo: Cuando la persona declaró estar la mayor parte de su tiempo libre casi totalmente

Tabla 1. Distribución por sexo y grupo etáreo en Rocchac y Huancayo

Grupo Etareo (Años)	Residencia				Total
	Rocchac		Huancayo		
	F	M	F	M	
20 a 29	13 (38,2%)	3 (23,1%)	16 (19,5%)	12 (12,6%)	44
30 a 39	4 (11,8%)	1 (7,7%)	18 (22,0%)	12 (12,6%)	35
40 a 49	11 (32,4%)	3 (23,1%)	22 (26,8%)	27 (28,4%)	63
50 a 59	3 (8,8%)	1 (7,7%)	26 (31,7%)	30 (31,6%)	60
60 a 69	3 (8,8%)	3 (23,1%)	0 (0%)	13 (13,7%)	19
>70	0 (0%)	2 (15,4%)	0 (0%)	1 (1,1%)	3
Total Sexo	34 (100%)	13 (100%)	82 (100%)	95 (100%)	224
TOTAL	34 (15,2%)	13 (5,8%)	82 (36,6%)	95 (42,4%)	224 (100%)

Tabla 2. Niveles de presión arterial según residencia: Rocchac-Huancayo

Diagnostico por Presiones Arteriales encontradas		Residencia		Total
		Rocchac	Huancayo	
NORMAL	Recuento	30	77	107
	% de residencia	63,8%	43,5%	47,8%
PRE - HTA	Recuento	14	79	93
	% de residencia	29,8%	44,6%	41,5%
HTA Estadio I	Recuento	2	17	19
	% de residencia	4,3%	9,6%	8,5%
HTA Estadio 2	Recuento	1	4	5
	% de residencia	2,1%	2,3%	2,2%
Total	Recuento	47	177	224

inactivo (leer, ver televisión u otro tipo de actividad que no requiere de actividad física) ¹².

Alcoholismo: Si ingería una cantidad de licor equivalente a más de 150 gramos/semana ¹¹.

Tabaquismo: Si fumaba más de cinco cigarrillos al día ¹⁰.

RESULTADOS

Se obtuvieron 224 encuestas en dos ciudades de altura, tanto Urbana como Rural. Con respecto a la población total, la población masculina fue de 5,8% para la población de Rocchac y del 42,4% para la población de Huancayo. En cuanto a la población femenina el 15,2% y el 36,6% correspondieron a la población de Rocchac y la de Huancayo respectivamente. En cuanto a la edad, se dividió en 06 grupos etáreos, con un

intervalo de 10 años teniendo un mínimo de 20 y un máximo de 90 años. (Tabla 1.)

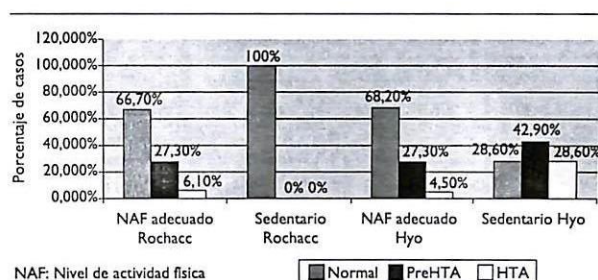
De los 47 encuestados en Rocchac, el 63,8% (30 personas) presentaban una PA. normal, entre los 177 encuestados en Huancayo sólo el 43,5% (77 personas) tenían una PA normal.

Esta diferencia de porcentajes se repite de forma similar en la pre-HTA, en la HTA. Estadio I y HTA Estadio 2. Se observó valores para pre-HTA en Rocchac de 29,8% frente a un 44,6% para la ciudad de Huancayo; para la HTA Estadio I un 4,3% para Rocchac y 9,6% para Huancayo; finalmente se encontró para HTA Estadio 2, 2,1% para Rocchac y 2,3% para Huancayo (ver Tabla 2.).

Dentro de los pobladores de Rocchac 33 personas realizaban actividad física adecuada y de estos el 66,7% (22 personas), tenían una presión arterial normal, 27,3% (9 personas) PRE-HTA y 6,1% (2

Tabla 3. Relación entre el nivel de actividad física y diagnóstico de presión arterial en Rocchac y Huancayo

Residencia	NIVEL DE ACTIVIDAD FISICA		DIAGNOSTICO			Total
			NORMAL	PRE HTA	HTA	
Rocchac	Adecuada	Recuento	22	9	2	33
		% de Nivel Act. fisica	66,7%	27,3%	6,1%	100,0%
	Moderada	Recuento	7	5	1	13
		% de Nivel Act. fisica	53,8%	38,5%	7,7%	100,0%
	Sedentario	Recuento	1	0	0	1
		% de Nivel Act. fisica	100,0%	,0%	,0%	100,0%
	Total	Recuento	30	14	3	47
		% de Nivel Act. fisica	63,8%	29,8%	6,4%	100,0%
Huancayo	Adecuada	Recuento	15	6	1	22
		% de Nivel Act. fisica	68,2%	27,3%	4,5%	100,0%
	Moderada	Recuento	50	55	8	113
		% de Nivel Act. fisica	44,2%	48,7%	7,1%	100,0%
	Sedentario	Recuento	12	18	12	42
		% de Nivel Act. fisica	28,6%	42,9%	28,6%	100,0%
	Total	Recuento	77	79	21	177
		% de Nivel Act. fisica	43,5%	44,6%	11,9%	100,0%


Figura 1. Relación de actividad física y presión arterial

personas) HTA. De los que realizaban actividad física moderada, el 53,8% (7 personas) tenían una PA normal, 38,5% (5 personas) pre-HTA y sólo 7,7% (1 persona) HTA; de los sedentarios el 100% (1 persona) tenía una PA normal. En Huancayo de 22 personas que tenían una actividad física adecuada, el 68,2% (15 personas) tenían una PA normal, 27,3% (6 personas) pre-HTA y 4,5% (1 persona) tenía HTA. De los 113 personas que tenían una actividad física moderada, 44,2% (50 personas) tenían una PA normal, 48,7% (55 personas) presentaban pre-HTA y 7,1% (8 personas) tenían HTA. De 42 personas sedentarias en Huancayo, 28,6% (12 personas)

tenían un diagnóstico de PA normal, 42,9% (18 personas) tenían pre-HTA y finalmente, 28,6% (12 personas) tenían un diagnóstico de HTA. (Tabla 3. Figura 1.)

En la población de Rocchac se presentaron 41 personas sin consumo alguno de alcohol, de las cuales el 68,3% (28 personas) presentó PA normal; 26,8% (11 personas) con pre-HTA, 4,9% (2 personas) tienen HTA 4,9%; en tanto que fueron 6 las personas que ingieren alcohol, de las cuales el 33% (2 personas) tienen PA normal, 50% (3 personas) fueron diagnosticadas con pre-HTA y el 16,7% (1 persona) presentó HTA.

En la población de Huancayo, 66 personas no ingieren alcohol de las cuales 40,9% (27 personas) presentaron una PA normal, 48,5% (32 personas) pre-HTA y 10,6% (7 personas) tuvieron diagnóstico de HTA. De 111 personas que si ingieren alcohol 45% (50 personas) presentaron PA normal, 42,3% (47 personas) fueron diagnosticadas con pre-HTA y 12,6% (14 personas) con HTA. (Ver Tabla 4, Figura 2.)

Relación del diagnostico de Presión Arterial con hábitos nocivos (alcohol).

Tabla 4. Relación del diagnóstico de presión arterial con hábitos nocivos (alcohol)

Residencia	CONSUMO DE ALCOHOL		DIAGNÓSTICO			Total
			NORMAL	PRE HTA	HTA	
Rocchac	No	Recuento	28	11	2	41
		% de Alcohol	68,3%	26,8%	4,9%	100,0%
	Si	Recuento	2	3	1	6
		% de Alcohol	33,3%	50,0%	16,7%	100,0%
	Total	Recuento	30	14	3	47
		% de Alcohol	63,8%	29,8%	6,4%	100,0%
Huancayo	No	Recuento	27	32	7	66
		% de Alcohol	40,9%	48,5%	10,6%	100,0%
	Si	Recuento	50	47	14	111
		% de Alcohol	45,0%	42,3%	12,6%	100,0%
	Total	Recuento	77	79	21	177
		% de Alcohol	43,5%	44,6%	11,9%	100,0%

Tabla 5. Relación del consumo de alcohol con la actividad física

Residencia	Consumo de cigarrillo		DIAGNOSTICO			Total
			NORMAL	PRE HTA	HTA	
Rocchac	No	Recuento	27	12	3	42
		% de hábitos nocivos	64,3%	28,6%	7,1%	100,0%
	Si	Recuento	3	2	0	5
		% de hábitos nocivos	60,0%	40,0%	0%	100,0%
	Total	Recuento	30	14	3	47
		% de hábitos nocivos	63,8%	29,8%	6,4%	100,0%
Huancayo	No	Recuento	59	59	15	133
		% de hábitos nocivos	44,4%	44,4%	11,3%	100,0%
	Si	Recuento	18	20	6	44
		% de hábitos nocivos	40,9%	45,5%	13,6%	100,0%
	Total	Recuento	77	79	21	177
		% de hábitos nocivos	43,5%	44,6%	11,9%	100,0%

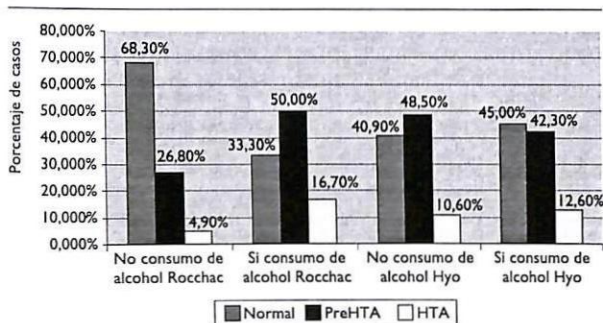


Figura 2. Relación de consumo de alcohol y presión arterial

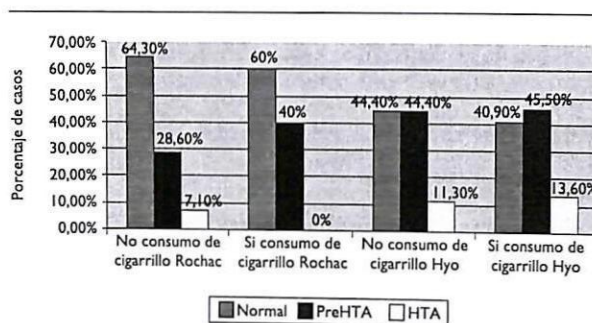


Figura 3. relación entre consumo de tabaco y presión arterial

La población de Rocchac presenta 42 casos sin hábitos nocivos (cigarrillo), de las cuales 64,3% (27 personas) presentaron PA normal; 28,6% (12 personas) presentan pre-HTA, 7,1% (3 personas) HTA. Las personas con hábitos nocivos (cigarrillos) son 5 casos de las cuales 60% (3 personas) tienen una PA normal, 40% (2 personas) presentan pre-HTA y 0% HTA (cero casos).

En la población de Huancayo se presentaron 133 casos sin hábitos nocivos (cigarrillos) teniendo 44,4% (59 personas) una PA normal, se presentaron 44,4% (59 personas) con pre-HTA, 11,3% (15 personas) con diagnóstico de HTA. Las personas que consumen cigarrillos son 44 casos, de las cuales 40,9 % (18 personas) presentan PA normal, 45,5% (20 personas) presentaban pre-HTA y 13,6% (6 personas) con HTA. (Ver pág. anterior, tabla 5. figura 3)

DISCUSIÓN

El estudio revela que la presión sistólica en altura, comparada entre poblaciones urbanas y rurales, es más elevada en los pobladores urbanos, los que demostraron tener un mayor porcentaje de sedentarismo (de un 2,1%, 1 persona, para la población de Rocchac, contra 23,7%, 42 personas para la población de Huancayo), resaltando de esta manera el papel del sedentarismo, como factor de riesgo cardiovascular.

La globalización y la creciente urbanización han modificado en cierta forma el patrón de actividad física y demás hábitos saludables⁸. Actualmente existen profesiones que demandan mínima actividad física. Para este trabajo se contó con los trabajadores de la UNCP cuyas labores son realizadas con mínima actividad física.

El diagnóstico de la presión arterial está íntimamente relacionado con el nivel de actividad física ($RR < 1$), para los pobladores de Rocchac quienes tenían un nivel de actividad física adecuada 66,7% tuvieron una PA normal y en Huancayo 68,2%. Pero que a medida que las personas realizan menos actividad física, la incidencia de pre-HTA y HTA aumenta. Así lo señalan nuestros resultados que de 13 personas que tenían una actividad física moderada en Rocchac, 53,8% tenían una PA normal y 38,5% tenía pre-HTA.

En Huancayo 113 personas tenían una actividad física moderada y de estos su mayor porcentaje era 48,7% quienes tenían pre-HTA, mientras en Rocchac se encontró solo una persona sedentaria con PA normal. A diferencia en Huancayo los sedentarios tuvieron mayores porcentajes de pre-HTA 42,9% y HTA 28,6%. Confirmando lo mencionado por la American College of Sports Medicine que el entrenamiento de ejercicios de resistencia como estrategia no farmacológica puede reducir la incidencia de HTA, además menciona que el entrenamiento de ejercicios de resistencia causa una reducción promedio de 10 mmHg tanto para la PAS como para la PAD⁹.

La relación de actividad física con presión arterial está aun en controversia, así lo demuestra varios estudios^{13,14,15}. Que señalan que la actividad física en adolescentes no guarda relación con la HTA, adicionalmente nuestro trabajo realizado tanto en jóvenes como en personas adultas habitantes de altura muestra un aumento considerable de HTA en personas de actividad física sedentaria en comparación con las que realizan actividad física adecuada. El efecto presor del tabaco es muy pequeño y el abandono del mismo no reduce la PA aunque el riesgo cardiovascular total se ve claramente reducida al dejar de fumar¹⁶. caso similar se encontró en los pobladores de Huancayo donde la tasa de HTA y pre-HTA no variaban mucho con el consumo o no del tabaco, pero en pobladores de Rocchac se encontró significancia entre los valores de las tasas de pre-HTA entre fumadores y no fumadores.

Algunos autores mencionan que la moderación del consumo de alcohol o su cese reduce las cifras de presión arterial en hipertensos¹⁶. Indican también que el consumo alcohólico moderado puede ser beneficioso en términos de reducción de la mortalidad cardiovascular¹⁷. Por el contrario en nuestro trabajo encontramos que las personas de Huancayo que consumían alcohol muestran un aumento de personas con HTA 12,6% para los que consumían y 10,6% para los que no consumían. En la población de Rocchac esto se hace mas evidente encontrando 16,7% de HTA para los que consumían y 4,9% de HTA para los que no consumían alcohol.

CONCLUSIONES

La actividad física está relacionada inversamente con la PA, mostrando significancia en la población de Huancayo para el diagnóstico de pre-HTA ($p=0.053$) y para HTA ($p=0.011$), más por el contrario no se halló significancia en la ciudad de Rocchac presuntamente atribuible a la menor cantidad de muestra. Esta relación indica que a mayor actividad física existe menor tasa de pre-HTA y de HTA.

La relación entre el consumo de alcohol y la presión arterial no es tan significativo para el diagnóstico de pre-HTA (en Huancayo $p = 0.592$, y riesgo relativo $RR = 0.893$, en Rocchac $p=0.354$ y $RR=2.127$) y de HTA (en Huancayo $p = 1.00$, y riesgo relativo $RR = 1.063$, en Rocchac $p=0.632$ y $RR=5.00$) para ambas poblaciones, pero cabe destacar que las personas que ingieren alcohol presentan mayor tasa de diagnóstico de pre-HTA y HTA de las que no ingieren alcohol tanto en Huancayo como en Rocchac.

La relación entre el consumo de cigarrillo y la Presión Arterial, "a más consumo de cigarrillo mayor tasa de PA", carece de significancia, para todos los casos ($p>0.05$), posiblemente atribuible a una menor cantidad de fumadores en las muestra encuestadas en ambas poblaciones, pero todas ellas presentan riesgo relativo ($RR>1.00$) indicando que este factor de riesgo se encuentra asociadas como un factor relativo con el diagnóstico de HTA ($RR=1.235$) mucho mayor que a un diagnóstico de pre-HTA ($RR=1.53$)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H. R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L., Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T., Roccella E.J. The Seventh Report of the Joint

- National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA. 2003; 289: 2560-2571.
2. Agusti R. Epidemiología de la Hipertensión Arterial en el Perú. Acta Médica Peruana. 2006; 23: 2.
3. Villena A., Herrera B., Menacho J.C., Carrasco A., Vargas R. Prevalencia de la diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y obesidad, como factores de riesgo coronario y cerebro vascular en la población adulta de la costa, sierra y selva del Perú. Acta Médica Peruana. 1999; 17,1.
4. Pascual J., Quereda C., Ortuño J. Tratamiento básico de la hipertensión arterial (I). Modificaciones en el estilo de vida y control de factores de riesgo. Med Clin. 1994; 103: 547-552.
5. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Acta Bioética. 2000; año VI, 2:320.
6. Diario Oficial de la Federación de los Estados Unidos Mexicanos, Ley General de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud artículo 4 en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. 1984; Capítulo I, artículo 14, inciso V.
7. Organización Panamericana de Salud (OPS), Red Regional de la OMS. Módulos de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades. 2003; Segunda Edición.
8. López D., Chiriboga M.R., Gonzáles G.P., Vega V. C. Prevalencia de algunos factores de riesgo cardiovascular en dos poblaciones de Huaraz (3 100 m sobre el nivel del mar). Acta médica peruana 2007; 24,1.
9. Moncada J., Mora A.V.. Actividad Física, Aptitud Física e Hipertensión. Medicine & Science in Sports & Exercise. 1998; 25:10.
10. Iza A. Tabaquismo como factor de riesgo. Diagnóstico. 2001 40(5):259 – 262.
11. Quiroz G. Alcohol: riesgo o paradoja. Diagnóstico. 2001; 40(6), 279 – 286
12. Dávila de los Santos E. Riesgo Cardiovascular. Universia; 2004.
13. Cordente C.A., García P., Sillero M., Romero J.D.. Revista Española Salud Publica. 2007; 81, 3: 307-317. .
14. Raitakari O.T., Taimela S., Porkka K.V., Telama R., Välimäki I., Akerblom H.K., Viikari J.S. Med Sci Sports Exerc. Associations between physical activity and risk factors for coronary heart disease: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. 1997; 29(8):1055-61.
15. Banegas J.R. Epidemiología de la hipertensión en España. Situación actual y perspectivas. Hipertensión 22 (9), 353 – 62.
16. Guía Española De Hipertensión Arterial. Tratamiento no farmacológico. Hipertensión. 2005; 22 supl.22; 44-6, 45-46.
17. Alvares L.A., Valderrama M., Porres A. Alcohol y enfermedad Cardiovascular. Cardiovascular risk factors. 2000; 9, 328 – 41.

Correspondencia: braul_ucci@hotmail.com

Recibido: 15 de agosto de 2008
Aceptado: 30 de octubre de 2008

Función Neuroendocrina de la Pubertad: Rol del Kisspeptin

Cynthia Gonzales ¹.

RESUMEN

La pubertad es un periodo de transición entre la niñez y la vida adulta, y se encuentra determinada a través del patrón de secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Existen diversos estímulos que activan o inhiben la secreción de GnRH durante el periodo puberal, y la ausencia de alguno de ellos puede llevar a diversas patologías en las cuales se puede adelantar o retrasar la pubertad. El objetivo de la presente revisión es señalar cómo se activa y desactiva el patrón de secreción de la GnRH y mostrar la función del receptor GPR54 y su ligando, el kisspeptin, en la activación de la GnRH para dar inicio a la pubertad.

Palabras clave: Pubertad, GnRH, GPR54, Kisspeptin

ABSTRACT:

Puberty is a transition period between childhood and adulthood, and is determined throughout the secretion pattern of the gonadotropin releasing hormone (GnRH). There are different stimuli that activate or inhibit the GnRH secretion during the pubertal period, and the absence of one of them can lead to different pathologies in which there is an early onset of puberty or the delay of it. The aim of this review is to show how the secretion pattern of GnRH is activated or deactivated, and to explain the function of the GPR54 receptor and its ligand, the kisspeptin, in the activation of the GnRH to initiate puberty.

Keywords: Puberty, GnRH, GPR54, Kisspeptin

La pubertad es conocida como el periodo del desarrollo en donde se da la transición entre la niñez y la edad adulta. Sin embargo, existe una discrepancia entre lo que se refiere al término “pubertad” y al término “adolescencia”. Para los científicos, la pubertad se refiere a la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal para poder llegar a la culminación de la maduración sexual. En cambio, adolescencia es el periodo de maduración del comportamiento de la adultez, social y de conocimientos. Y son estos dos términos juntos los que llevan a la adultez, mediante la producción de gametos y la aparición del comportamiento necesario para poder juntar los gametos femeninos y masculinos.

Durante el periodo de la pubertad es cuando la maduración sexual se completa mediante la

aparición de características sexuales secundarias, y con ello se alcanza la capacidad reproductiva mediante la producción de gametos maduros por las gónadas, que son capaces de fertilizar. Se conoce que el inicio de la pubertad está dado por el incremento de la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), con su consecuente estímulo sobre la hipófisis para que libere la LH o FSH, lo cual es necesario para la maduración reproductiva. Sin embargo, lo que aun no se conoce es qué estímulo es aquél que actúa sobre las neuronas de GnRH para provocar este incremento en el momento en que se va a iniciar la pubertad.

Se conoce que existen diversos factores o estímulos tanto internos como externos que actuando de manera conjunta activan o inhiben

¹ Laboratorio de Reproducción y Endocrinología. Facultad de Ciencias y Filosofía. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

el patrón de secreción de GnRH durante la pubertad. Sin embargo, estos factores claves son más consecuencias del inicio de una pubertad temprana o tardía. Para que se pueda dar el inicio de la pubertad es necesario que el reloj interno que llevamos dentro se active y de esa manera indique que es momento que las neuronas de GnRH se activen para actuar sobre la secreción de gonadotropinas. Para que este reloj actúe es necesario que exista un gen clave que se encuentre regulando este proceso del desarrollo.

El gen GPR54 es conocido como el gen de la pubertad ya que codifica un receptor asociado a proteína G, cuya mutación suprime el inicio de la pubertad. Este receptor fue encontrado en 1999 sin conocer aun su ligando. 2 años después, se encontró finalmente un ligando específico para este receptor, un gen al que llamaron KiSS1. El péptido de este gen, el kisspeptin, surgió como un candidato perfecto para la activación de la GnRH, y como modulador secundario de su secreción.

Pubertad

La pubertad es el momento de transición entre la niñez y adultez, en donde se dan una serie de cambios en la mentalidad y comportamiento (Giedd 2006) para de esa manera poder suplir las demandas para la supervivencia del adulto (Romeo 2002). Es un periodo en donde se da la maduración neurológica y reproductiva a partir de mecanismos tanto dependientes como independientes de la acción de esteroides (Romeo 2003). Es en este momento cuando los circuitos neuronales, que se encontraban en dormancia, son activados para actuar en el SNC y activar el sistema reproductivo.

La función gonadal se encuentra regida por la acción del eje hipotálamo-hipófisis, tanto en hombres como en mujeres (Constanzo 2005). Los cambios tanto hormonales como físicos que se encuentran asociados a la pubertad se utilizan como signos para poder describir la maduración sexual.

Entre los cambios físicos encontrados tenemos la aparición del vello púbico y la aparición del botón mamario, entre los 8 a 10 años de edad. Luego empieza el crecimiento del vello axilar y púbico

por consecuencia del aumento de andrógenos adrenales, fenómeno conocido como adrenarquia. El crecimiento del pecho en mujeres ocurre debido al aumento de los estrógenos ováricos (Dorantes 2004).

En hombres, la pubertad se acompaña de la activación del eje hipotálamo-hipófisis, con la consecuente proliferación de células de Leydig en los testículos y con ello el aumento en la síntesis y secreción de testosterona (Terasawa 2001). El aumento del tamaño testicular ocurre entre los 10 y 14 años de edad, seguido por el crecimiento del vello púbico y del pene. El aumento del tamaño testicular está dado por el aumento del número de túmulos seminíferos, y la diferenciación y crecimiento de las células de Sertoli y Leydig (Dorantes 2004). Los órganos sexuales accesorios tales como la próstata, también aumentan su tamaño (Constanzo 2005).

En mujeres, al igual que en hombres, también existe una activación del eje hipotálamo-hipófisis, en donde predomina la síntesis de estradiol en los ovarios. El principal indicio de la maduración sexual en mujeres es la aparición del botón mamario, con el consecuente crecimiento de senos (Constanzo 2005). La menarquia, o el inicio del primer ciclo menstrual, ocurre entre los 11 y 13 años por consecuencia del aumento de estrógenos (Terasawa 2001). Y debido a que el estrógeno es aquel que permite y acelera el crecimiento de las epífisis, entonces es por eso que es notable el estirón acelerado en niñas antes que en niños.

En los cambios a nivel de comportamiento, se tiene el inicio del comportamiento sexual, conocida como la forma biológica más esencial del comportamiento reproductivo. En animales se conocen diversas fases de las relaciones sexuales, entre las cuales se tiene la percepción, la identificación del género, la motivación y el despertar sexual. Este último es el componente inicial del comportamiento sexual masculino que se da conjuntamente con una activación del eje hipotálamo-hipófisis-testicular (Amstislavskaya 2004).

Como se ha mencionado, para que se den tanto los cambios físicos como los de comportamiento, es necesario que primero

existan cambios hormonales, entre los cuales tenemos principalmente la liberación de GnRH para estimular a la hipófisis a liberar LH y FSH y consecuentemente permitir la síntesis y liberación de andrógenos (Kuohung 2007). Este proceso es conocido como adrenarquia, que es el inicio de la producción de andrógenos adrenales, en especial la dehidroepiandrosterona (DHEA) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) (Campbell 2006), de lo cual se va a hablar más adelante.

Hormonas en pubertad

GnRH

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) es un péptido hipotalámico de 10 aminoácidos (Kauffman 2004) secretado por las neuronas localizadas en el núcleo infundibular del hipotálamo, cuyas terminaciones se proyectan hacia la eminencia media para liberar esta hormona al sistema vascular porta-hipofisiario (Guyton 2006) para poder estimular la secreción de gonadotropinas. Tanto la hormona luteinizante (LH) como la hormona folículo estimulante (FSH) estimulan la función de las gónadas, incluyendo la gametogénesis y la síntesis de las hormonas esteroides (Kuohung 2007).

La GnRH fue aislada del hipotálamo de porcino y ovino, y a lo largo de los últimos años su estructura ha sido secuenciada en distintos vertebrados. Hasta la fecha existen nueve variantes moleculares de GnRH en vertebrados y dos en invertebrados. Su estructura se encuentra conformada por una cadena de diez aminoácidos (Soto 2001).

La secreción pulsátil de GnRH en el hipotálamo se da durante el periodo fetal tardío y en el desarrollo neonatal en humanos (Grumbach 2002). Durante la niñez esta secreción pulsátil se encuentra inactivada hasta el momento de la adolescencia, donde existe una reactivación de la liberación de GnRH, lo que inicia el desarrollo de la pubertad y la maduración reproductiva (Terasawa 2001).

Las células de GnRH representan una clase única dentro de todas las neuronas neuroendocrinas. Estas sirven como la vía final mediante la cual el

cerebro regula la secreción de gonadotropinas de la hipófisis (Han 2005). Es por tanto que para poder iniciar la pubertad, se necesita que las neuronas de GnRH se activen para poder actuar sobre la hipófisis para la liberación de LH y FSH (Plant 2004).

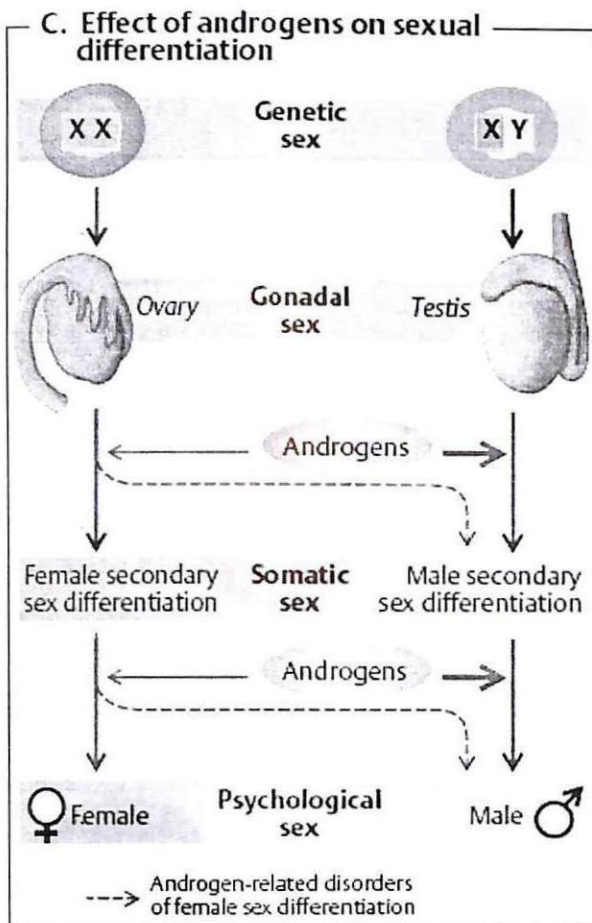
En las hembras, la liberación pulsátil de GnRH es regulada por la retroalimentación positiva y negativa de los esteroides gonadales (Smith 2006). Aunque las neuronas de GnRH expresan receptores de estrógeno ER- β (Hrabovszky 2001), estos no expresan receptores de progesterona (Skinner 2001). Por lo tanto, deben existir otras neuronas sensibles a la acción de esteroides que estén mediando este efecto de retroalimentación de los esteroides sexuales sobre la secreción de GnRH.

Hasta el momento se desconocía qué factor se encontraba estimulando al hipotálamo para la reactivación de la secreción de GnRH durante la pubertad. Recientes investigaciones están llevando a encontrar el factor clave en este proceso, el cual tiene que ver con la activación del receptor GPR54 por el producto del gen Kiss-1.

Hormonas Esteroides

Durante el desarrollo prenatal las hormonas esteroides actúan en el sistema nervioso central para el desarrollo y función del cerebro (Karolczak 1998), a través de la organización de los circuitos neuronales para preparar su activación durante y luego de la pubertad (Ostatnikova 2006). Estos circuitos se mantienen inactivos durante toda la niñez hasta que reciben una estimulación hormonal para actuar nuevamente en el SNC para activar los fenómenos fisiológicos y de comportamiento reproductivos presentes en el adulto (Romeo 2003).

La interacción entre las hormonas esteroides y el cerebro adolescentes es un factor clave para la maduración del comportamiento social del adulto, y cualquier anomalía que afecte esta interacción tendrá consecuencias duraderas en el comportamiento del adulto (Schulz 2006). Las respuestas neuroendocrinas y de comportamiento a los esteroides son completamente distintas antes y después de la pubertad, indicando que



la pubertad es un momento clave para que las hormonas esteroides puedan afectar de manera positiva el desarrollo neuronal (Romeo 2000).

La maduración del sistema reproductivo durante la pubertad se da siempre y cuando los niveles de las hormonas esteroides gonadales se encuentren elevados (Sisk 2005). Los mecanismos dependientes de las hormonas esteroides que regulan la liberación de GnRH se dan a partir de mecanismos de retroalimentación. Los esteroides sexuales juegan un rol esencial en la autorregulación del eje gonadotrópico, actuando en los niveles hipotalámicos e hipofisarios a través de los mecanismos de retroalimentación tanto negativa como positiva (Tena-Sempere 2005).

Durante el periodo prepuberal, las neuronas de GnRH son sensibles a la retroalimentación negativa para que de esa manera solo se liberen pocas cantidades de GnRH y así se mantengan las gónadas inmaduras (Sisk 2004). El estrógeno

actúa en el SNC para poder actuar en la retroalimentación negativa y positiva del eje hipotálamo-hipófisis y de esa manera poder controlar el ciclo reproductivo en hembras (Rønnekleiv 2005). En hombres, la exposición a testosterona o sus metabolitos durante el periodo postnatal sirve para alterar el circuito de generación de picos de GnRH/LH observado en mujeres en respuesta a estradiol (Morris 2004).

Durante la pubertad existen niveles elevados de hormonas esteroides provenientes de las gónadas, consecuencia de la maduración sexual (Sisk 2005) debido a que existe una disminución de la retroalimentación negativa sobre las neuronas de GnRH (Sisk 2004). Estas hormonas esteroides son vitales para el correcto funcionamiento de las gónadas y del comportamiento reproductivo, ya que en ellas estas hormonas participan para estimular la espermatogénesis en hombres y la maduración de los folículos en mujeres.

Los andrógenos juegan un rol importante durante la pubertad para el desarrollo de los órganos reproductivos masculinos, tales como el epidídimo, vesícula seminal, vasos deferentes, próstata y pene. Estos andrógenos además son necesarios para una correcta función sexual y fertilidad, ya que permiten que se de la espermatogénesis (Dohle 2003).

Durante la ovulación, existe un flujo de GnRH/LH generado a través de la retroalimentación positiva ejercida por la acción de los estrógenos secretados de los folículos ováricos maduros (Kinoshita 2005). El área preóptica es el centro donde ocurre este mecanismo de aumento del flujo GnRH/LH ya que se ha observado que la administración de estrógenos en esa área induce el flujo de LH en hembras (Herbison 2001), además que cuenta con la expresión de receptores de estrógeno ER β .

El sistema nervioso central ha sido considerado por bastante tiempo como el receptor de las hormonas esteroides sexuales que son producidas tanto por las gónadas como por la glándula adrenal. Sin embargo, a lo largo de los nuevos descubrimientos, se tiene la idea que el cerebro no solo es receptor de estas hormonas sino que también puede sintetizarlas independientemente,

conocimiento de gran importancia para encontrar la relación entre el comportamiento y los niveles de esteroides sexuales plasmáticos.

Las hormonas esteroides gonadales se encuentran implicados en varios aspectos del desarrollo y función del cerebro. Se sabe que la testosterona se eleva durante la pubertad a niveles moderados para poder mantener el comportamiento y los cambios reproductivos (Archer 2005). De la misma manera se tiene que la testosterona puede actuar de manera importante en el desarrollo del cerebro, en modificar el volumen de ciertas estructuras cerebrales, tener un patrón de secreción de gonadotropinas, y en el comportamiento de la cópula (Alexander 2001).

Sin embargo, muchas de estas funciones no son necesariamente medidas directamente por la testosterona, sino que se da a través de la acción de sus metabolitos. Esto a través de su conversión a estradiol mediante la acción de la enzima aromatasa, o su conversión a dihidrotestosterona mediante la acción de la enzima 5 α -reductasa. El metabolismo intracelular hormonal es un evento importante en la diferenciación sexual. Varias células contienen la enzima aromatasa, y varios tejidos contienen la enzima 5 α reductasa, cuya función es convertir la testosterona a su metabolito más potente, la dihidrotestosterona (Karolczak 1998) (Figura 1).

La aromatasa es una enzima que juega un rol en la biosíntesis tanto endocrina como paracrina

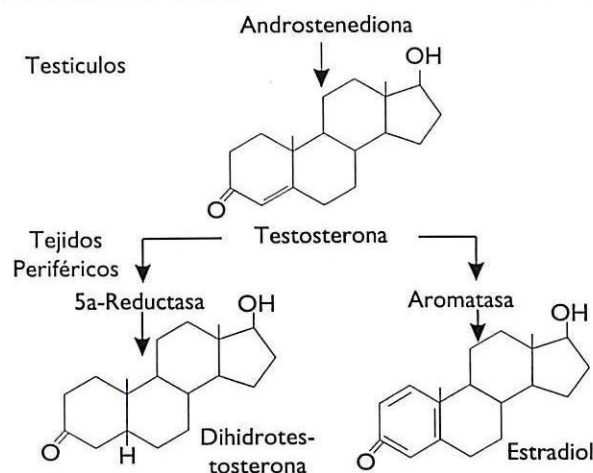


Figura 1. Hormonas esteroides y sus metabolitos en distintos órganos.

de estrógenos a partir de andrógenos (Lin 2006). Esta puede catalizar la conversión de androstenediona a estrona y la conversión de testosterona a estradiol (Figura 1). Inicialmente, se creía que la aromatasa se encontraba solo en el ovario, pero luego fue detectado en diversas áreas en mamíferos. El gen de la aromatasa, CYP19, se encuentra en el cerebro, en la próstata, glándula mamaria, hueso, hígado, y tejido adiposo (Federman 2006). También se encuentra localizada en las gónadas, cerebro, piel, y endotelio (Issa 2002). En el cerebro, se ha localizado a la aromatasa en las áreas preópticas, hipotálamicas y límbicas (Karolczak 1998).

En la mayoría de tejidos, la aromatasa tiene solo una función intracelular, convirtiendo andrógenos a estrógenos. Sin embargo, tanto la aromatasa del hígado como del adipocito tienen un rol más grande en la determinación de niveles sistémicos de estrógeno. Se ha observado que la actividad de la aromatasa tiene un comportamiento dimórfico, ya que durante el desarrollo del SNC, los niveles son mucho mayores en roedores machos que en hembras (Karolczak 1998). Existen en la actualidad una diversa lista de condiciones asociadas con el exceso de la actividad de la aromatasa, entre las cuales se tiene a la obesidad, el síndrome de Klinefelter, envejecimiento, hipertiroidismo, enfermedad al hígado, endometriosis, tumores a las células de Sertoli, etc. De la misma manera se tiene que la deficiencia de esta enzima puede llegar a causar que las niñas tengan ambigüedad genital y no presenten desarrollo puberal (Lin 2006).

La dehidroepiandrosterona y su sulfato DHEAS son andrógenos secretados de la corteza adrenal humana, y son las hormonas sexuales esteroides más abundantes en mujeres (Panjari 2007). Esta hormona es considerada como un andrógeno débil, sin embargo, eso no le quita importancia ya que es el precursor de varios potentes andrógenos o estrógenos (Labrie 2000), los cuales son metabolizados en tejidos periféricos no reproductivos. Sin embargo, también se ha encontrado que el metabolismo de estos esteroides sexuales también puede darse en el cerebro de roedores y humanos (Jellinck 2001). La falta del receptor específico para DHEAS

ha llevado a dificultar la identificación de la función exacta de esta hormona, lo que trunca la posibilidad de entender el proceso por el cual se da la adrenarquia (Labrie 1998). Sin embargo, se cree que la principal función de la DHEAS es a nivel neurológico ya que en roedores se ha encontrado a la DHEAS como un neuroesteroide, producido y usado en pequeñas cantidades por neuronas en el cerebro (Baulieu 1998), mientras que en humanos tiene efectos neurológicos y de estado de ánimo (Hunt 2000, Suzuki 2004).

Los metabolitos de andrógenos sintetizados por la aromataza y 5α -reductasa neuronal, se encuentran implicados en varios aspectos del desarrollo cerebral en mamíferos (Sisk 2005), especialmente en la masculinización de estructuras y funciones del sistema nervioso central y del cerebro (Karolczak 1998). Por ende, la pubertad no es solo el periodo crítico mediante el cual el incremento de las hormonas esteroides activan los circuitos neuronales organizados durante el periodo prenatal, sino que también es el momento en el cual existe la organización del SNC para que exista un comportamiento apropiado que lleve a la adultez (Romeo 2003).

Inicio de la pubertad

El inicio de la pubertad se encuentra basado en una serie de eventos neurosecretores influenciados por distintos factores geográficos, sociales, nutricionales, genéticos, y del estado de salud, lo que hará que ciertas personas inicien su pubertad antes o después que otras (Dorantes 2004). Se tiene que el inicio de la pubertad sigue un patrón familiar, por lo que parece estar controlado por el factor genético, sin embargo, no se descarta que el factor ambiental se encuentre influenciando y controlando a los factores genéticos. Estos factores ambientales suelen ser el status nutricional, enfermedades crónicas, migraciones a ambientes más saludables, enfermedades infecciosas frecuentes, polución y la exposición a plaguicidas (Delemarre-van de Waal 2005).

Estudios en Estados Unidos muestran que existe una disminución en la edad del inicio de la pubertad desde hace 40 años, siendo las

niñas negras las que maduran de medio a un año antes que las niñas blancas (Kaplowitz 2006). En Dinamarca, la edad de la menarquia ha caído rápidamente desde el siglo XIX. Estos cambios han permitido un aumento en la talla adulta en varios países Europeos. Estos cambios se encuentran influenciados por factores socioeconómicos, geográficos y étnicos, y por cambios nutricionales (Ong 2006). La edad de la menarquia en niñas ha ido disminuyendo al mismo tiempo que su salud ha ido mejorando. Actualmente existe evidencia que relaciona un retraso en la pubertad asociado con una mala nutrición en niños (Gluckman 2006).

Si bien se conoce que un indicio que una persona ha entrado en la pubertad es el incremento en la secreción pulsátil de GnRH/LH, paso necesario para que el cuerpo altere su status reproductivo durante el desarrollo (Greives 2006), lo que se sigue tratando de descubrir es cuál es el estímulo que está llevando a que se inicie este patrón de secreción. Hasta la fecha se han tenido diversos candidatos entre los cuales se tiene a la melatonina, la grasa corporal, la leptina y recientemente un nuevo gen asociado a la pubertad (Sisk 2004). Aún así, estas señales varían entre especies y sexos y se encuentran relacionados con el balance energético (Figura 2).

Para que se inicie la pubertad el individuo debe estar al tanto de: que ha crecido lo suficiente, cuál es su relación con otros individuos y, si las condiciones son óptimas para comenzar un proceso reproductivo. Esto lo logran a través de señales tanto internas como externas, como son las señales metabólicas, sociales y ambientales (Ebling 2005).

La nutrición es un importante regulador del tiempo de crecimiento, y la obesidad se encuentra asociada con la talla de niños y el desarrollo puberal temprano. Se observa que la ganancia de peso en la infancia se encuentra asociada con un mayor riesgo de tener obesidad a los 5 y 8 años, con probabilidad de tener resistencia a la insulina, una adrenarquia exagerada con niveles reducidos de globulina ligadora a hormonas sexuales (SHBG). Las consecuencias de la disminución de SHBG (aumento de IGF-I, niveles de andrógenos adrenales y aumento de

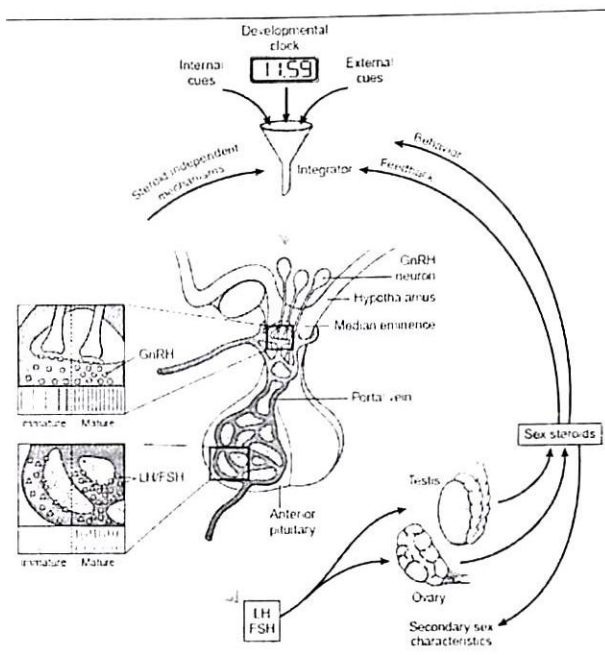


Figura 2. Neuronas de GnRH proyectadas hacia la eminencia media para permitir la secreción de gonadotropinas de la hipófisis y la secreción de hormonas esteroideas de las gónadas. Los esteroides sexuales le permiten desarrollar características sexuales secundarias, regular las neuronas de GnRH via retroalimentación y facilitar el comportamiento social. El aumento en la actividad neuronal de GnRH en la pubertad se da por un reloj interno que mide el desarrollo y la integración neuronal a través de señales internas y externas. Imagen tomada de Sisk, (2004)

aromatasa) llevan a promover la liberación del pulso de GnRH (Dunger 2006).

Una deficiencia de nutrientes va a llevar a que se desarrolle un mal funcionamiento del sistema reproductor y con ello se retrase el periodo de inicio de la pubertad. Esto se observa a partir de estudios en donde la deficiencia de nutrientes lleva a una disminución de la secreción pulsátil de GnRH/LH (Wójcik-Gładysz 2006). Otro caso se da durante el embarazo, en donde la disponibilidad de energía metabólica, insulina, glucosa y leptina, sirven como señales importantes para lograr el crecimiento somático suficiente para poder mantener el embarazo (Mann 2002). Existen sensores en el hipotálamo que monitorean estas señales y permiten que se de un aumento en la liberación de GnRH cuando estas señales alcanzan los niveles necesarios (Schneider 2004).

Existen datos en la relación entre la obesidad femenina y el hiperandrogenismo en la pubertad temprana, el cual es un periodo crítico cuando

se da la función reproductiva regida a través de las interacciones del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico. Estos estudios muestran que la obesidad peripuberal se encuentra asociada con hiperandrogenemia e hiperinsulinemia a través de la pubertad, especialmente marcada en el momento de inicio de la pubertad (McCartney 2006).

En un estudio en 17 mil adolescentes en un centro de salud familiar, se encontró que en niñas existía un desarrollo temprano de senos, crecimiento de vello púbico y menarquia. Estos marcadores de la pubertad tempranos se encontraban directamente relacionados con una prevalencia de sobrepeso en estas niñas (Herman-Giddens 1997). Varios estudios comprueban esta asociación entre la obesidad y la maduración sexual temprana en niñas (Adair 2001, Wang 2002).

Esta hipótesis de la relación del peso corporal y la maduración sexual ha sido estudiada para observar si realmente existe esta interacción entre el metabolismo energético y el sistema de secreción de GnRH. Por ejemplo, en casos donde existe una malnutrición o una actividad física aumentada, se ha observado que los ciclos ovulatorios y el comportamiento reproductivo en hembras se encuentran suprimidos (Urbanski 2001). Sin embargo, si bien la disponibilidad de calorías es un elemento clave para determinar la función reproductiva (Schneider 2000), este almacenamiento de grasas es más una parte paralela al inicio de la pubertad pero no necesariamente el factor causal.

Estos factores tanto externos como internos son importantes para conocer cómo es que esta información llega a ser traducida al cerebro y permite que la pubertad se de antes o después en ciertas personas. Uno de los candidatos para el momento del inicio de la pubertad es la leptina, la cual puede servir como unión entre el status nutricional y el eje reproductivo, y de esta manera actuar en el momento de inicio de la pubertad (Zeinoaldini 2006). Esto surge a partir de estudios en donde mutaciones del gen de la leptina o de su receptor, muestra un patrón de un mal funcionamiento de la pubertad, efecto revertido por administración de leptina en ratones ob/ob, en el cual se aumenta la secreción

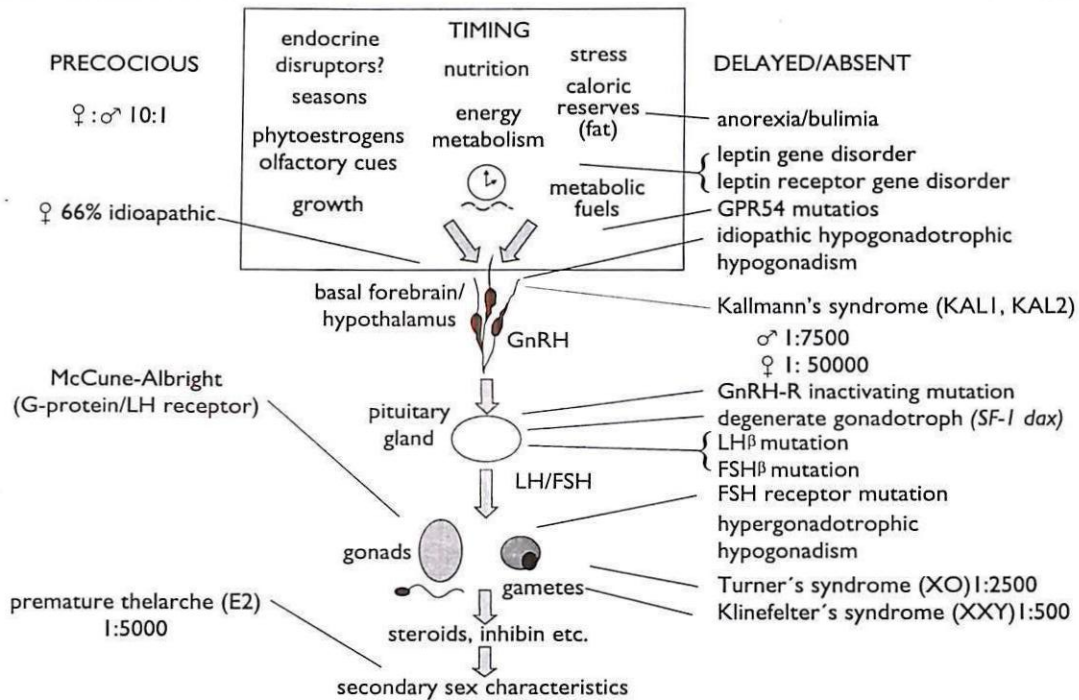


Figura 3. Señales internas y externas en el inicio de la pubertad. Algunos desórdenes del inicio de la pubertad reflejan disfunción en distintos niveles del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Imagen tomada de Ebling 2005)

de gonadotropinas (Farooqi 1999). Sin embargo, estudios en ratones wild type no tienen estos mismos resultados, aunque si puede revertir el efecto en el retraso de la pubertad inducido por un déficit de nutrientes (Gibb 2004). Esto indicaría que la leptina no es el factor que genera el inicio de la pubertad, sino que es un mecanismo de señalización que permite conocer si el cuerpo está preparado o no para el inicio de la pubertad.

Entonces, sigue la interrogante de cuál es el factor principal que permite que se inicie la pubertad. Como ya se ha observado anteriormente, el momento clave del inicio de la pubertad es determinado mediante un aumento de la secreción de GnRH (Plant 2004). Esta secuencia se mantiene inactiva desde el periodo post-natal hasta el momento de la pubertad en que se activa para permitir la secreción de gonadotropinas (Sisk 2004). Entonces, ¿qué factor es aquel que está permitiendo que se activen las neuronas de GnRH en la pubertad?

Estudios neuroendocrinos en mamíferos utilizando fármacos activadores o inhibidores junto con técnicas de neuroanatomía y electrofisiología han

permitido observar diversos neurotransmisores que estimulan la secreción de GnRH (Terasawa 2001). De igual forma se han identificado varios neuropéptidos y hormonas peptídicas y esteroides sistémicos envueltas en la liberación de GnRH. Estudios de PCR-TR en neuronas de GnRH han permitido encontrar varios receptores para GABA y glutamato (Herbison 2001). Estudios de inmunocitoquímica permitieron encontrar gran cantidad de receptores en las neuronas de GnRH, un ejemplo son los receptores para péptidos involucrados en la regulación del balance energético, como NPY, VIP, CART y orexina (Li 1999, Smith 2000, Leslie 2001, Iqbal 2001).

Recientes investigaciones han encontrado un receptor expresado en las neuronas de GnRH, el receptor GPR54 (Messenger 2005), cuya función es importante ya que mutaciones de éste bloquea la maduración puberal en roedores y humanos (Seminara 2003). Este efecto observado permite pensar en una interacción directa del péptido kisspeptin y su receptor GPR54 en la regulación del sistema secretor de GnRH en el momento de la pubertad.

GPR54 y KiSS I

En 1999, un grupo de investigadores de Pensilvania, descubrieron un receptor asociado a proteína G, GPR54, familia de los receptores de rodopsina, en el hipotálamo de rata y en el de humano. Este receptor mostraba un 30-40 % de homología con la secuencia de la familia de receptores de galanina y somatostatina, sin embargo este no se unía con afinidad al GPR54 (Lee 1999). No fue sino hasta el 2001 cuando encontraron un ligando natural de 54 aminoácidos producto del gen Kiss I (Kotani 2001, Muir 2001), aislado por primera vez de la placenta humana e identificado como un ligando natural del receptor GPR54, el cual fue llamado kisspeptin (Ohtaki 2001).

El gen KiSS-I se encuentra ampliamente expresado en la placenta (Horikoshi 2003), y su expresión y sus niveles de mRNA también se encuentran elevados en los ovarios, testículos, páncreas, hígado, intestino delgado, y en el hipotálamo en el cerebro (Hinuma 2000, Ohtaki 2001). La expresión del gen y de su receptor en el hipotálamo tienen concordancia con su función en la regulación del eje reproductivo.

El gen KiSS-I codifica una proteína de 145 aminoácidos que se separa enzimáticamente en péptidos más cortos, los cuales se encuentran biológicamente activos (Greives 2006). Uno de esos péptidos, el kisspeptin-54, corresponde a los residuos 68-121 del producto del gen KiSS-I y fue identificado inicialmente como metastin por su habilidad en suprimir la metástasis de tumores (Kotani 2001). Fragmentos más cortos, como kisspeptin-14, kisspeptin-13 y kisspeptin-10 también se unen con afinidad al receptor GPR54 (Stafford 2002). Este último péptido, es un decapeptido que corresponde a los aminoácidos 112-121 del péptido precursor, y aun mantienen actividad biológica (Kuohung 2007).

Localización

Se ha observado que el receptor GPR54 se encuentra ampliamente expresado en el cerebro, particularmente en el hipotálamo, médula, hipocampo y amígdala, así como en la hipófisis, placenta, páncreas y médula espinal (Clements 2001, Muir 2001, Ohtaki 2001). También se

las ha ubicado en el corazón, músculo, hígado, riñones, intestino, timo, pulmones y testículos. Las neuronas de KiSS-I se localizan en varias regiones del cerebro en roedores, primates y ovejas (Shahab 2005). En estas últimas se han encontrado estas neuronas en el núcleo arcuato con una menor población en el área preóptica (Franceschini 2006, Pompolo 2006).

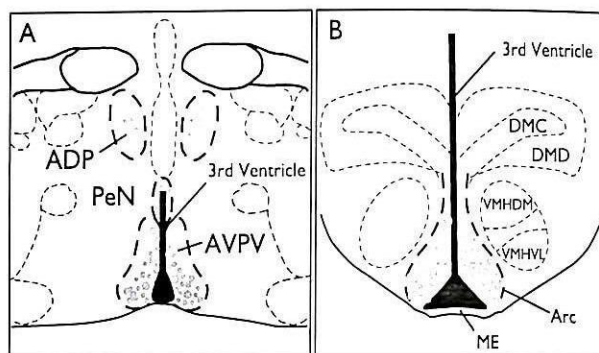


Figura 4. Localización de mRNA de Kiss-I en el hipotálamo de rata. El panel A muestra la localización de mRNA (puntos rojos) en el núcleo periventricular anteroventral (AVPV), en el núcleo periventral (PeN), localizados cerca del tercer ventrículo, y en el área preóptica anterodorsal (ADP). En el panel B se observa la localización de mRNA de kiss-I en el núcleo arcuato (ARC) cerca de la eminencia media (ME). Imagen tomada de Smith, 2006.

En roedores, los cuerpos celulares del kisspeptin se encuentran en el núcleo periventricular anteroventral (AVPV) y en núcleo arcuato del hipotálamo (ARC), y algunas células en los núcleos periventricular y preóptico anterodorsal (Gottsch 2004, Smith 2005, Smith 2006), cuyas proyecciones y fibras llegan al área preóptica medial (Brailoiu 2005) (Figura 4), en donde existe una gran concentración de cuerpos celulares de GnRH, en donde estas proyecciones neuronales parecen tener conexión (Kinoshita 2005).

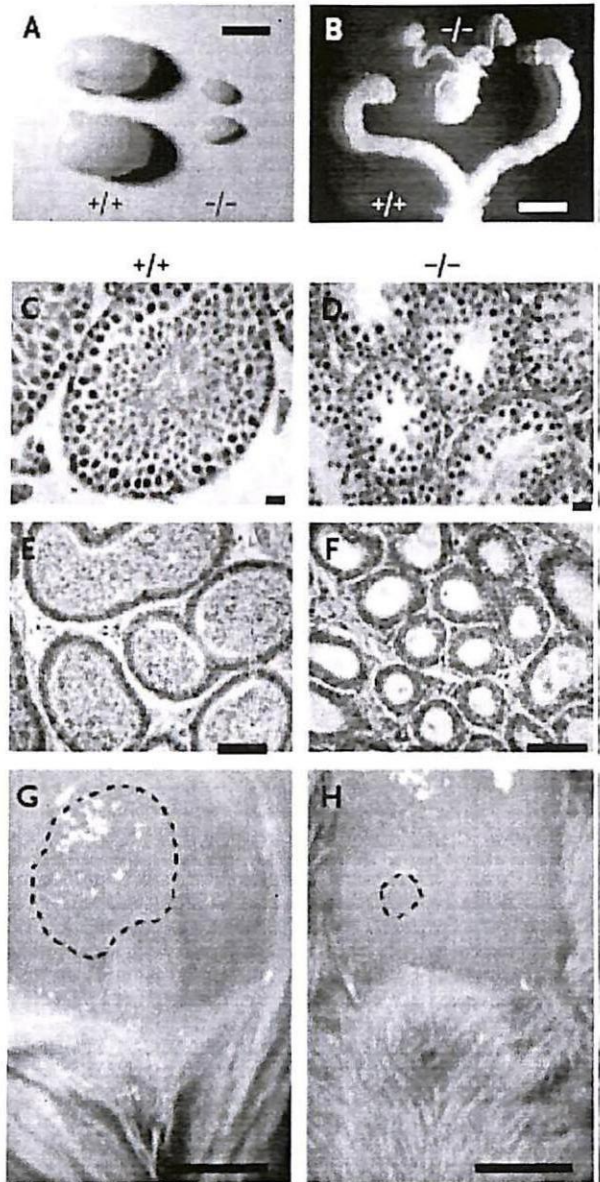
El gen Kiss-I se encuentra también ampliamente expresado en la placenta (Horikoshi 2003), y sus niveles de mRNA se encuentran en ovario, testículos, páncreas, hígado, intestino delgado (Muir 2001), y a través del cerebro como ya se ha mencionado. Sin embargo, la localización de GPR54 y KiSS-I en el hipotálamo es más importante, ya que de esa manera es como puede regular el eje reproductivo.

Efectos sobre la reproducción

La premisa de que la señalización kisspeptin-GPR54 sea necesario para la maduración sexual tanto en roedores como en humanos surge a partir de investigaciones en donde mutaciones del GPR54 se encontraban asociados con fallas en el desarrollo a través de la pubertad, inmadurez sexual, infertilidad y presencia de hipogonadismo hipogonadotrópicos (de Roux 2003, Seminara 2003).

Como se ha observado previamente, para que se de un desarrollo puberal normal se necesita del factor genético. Existen casos en donde se observa un retraso en la madurez sexual debido a una falta de respuesta hipofisiaria debido a mutaciones en el gen del receptor de GnRH que evitan que las neuronas de GnRH migren. Sin embargo, en el caso del hipogonadismo hipogonadotrópico aislado, el defecto a nivel hipotalámico se da más por un defecto funcional en vez de estructural. Y esto se observa a través de mutaciones de genes que incluyen el GPR54 (Roth 2005). Se estudiaron casos de familias consanguíneas, en donde sus hijos mostraban hipogonadismo hipogonadotrópico aislado, con una pérdida de desarrollo puberal, bajos niveles de esteroides y de gonadotropinas. Los análisis en estos pacientes mostraron que estos tenían mutaciones con pérdida de la función del receptor GPR54, característica que no ocurría en aquellos familiares sin hipogonadismo y en personas controles (de Roux 2003).

En la imagen de la derecha se puede observar los resultados encontrados por Seminara y colaboradores en el 2003 sobre la función reproductiva en ratas. Se utilizaron animales wildtype para el receptor GPR54 (+/+), y animales knockout para este receptor (-/-). En el panel A y B se puede observar claramente como una delección de este gen puede provocar una disminución en el tamaño de las gónadas (A = testículos; B = ovarios y útero). En el panel C y D se observa el número de espermatozoides en el túbulo seminífero tanto en animales wildtype como en animales knockout respectivamente. Claramente se observa como en ratones con delección de este gen disminuye el número de espermatozoides, efecto que también se



observa en el panel F comparado al panel E en el epidídimo de ratas. Y finalmente, se observa una disminución de la glándula prepucial en el panel H comparado a los animales wildtype en el panel G (Seminara 2003).

La administración central de kisspeptin produce un efecto inductor en la liberación de GnRH y consecuentemente la secreción de LH y FSH de la hipófisis (Gottsch 2004, Irwig 2004). Para poder comprobar este efecto, en otros experimentos en roedores y monos, se utilizó un antagonista de la GnRH, el cual bloqueó el efecto del kisspeptin en la liberación de LH y FSH (Matsui 2004). De esta manera se puede

comprobar que la liberación de gonadotropinas estimulada por el kisspeptin, es dependiente de la actividad directa en las neuronas de GnRH en el hipotálamo, y no sobre la hipófisis. Shahab y colaboradores confirman esto en el 2005, al utilizar otro antagonista de la GnRH, y observar que nuevamente se bloqueaba el efecto de la liberación de LH y FSH inducida por el kisspeptin (Shahab 2005). Además, el tratamiento *in vitro* de tejidos o células de la hipófisis por kisspeptin falla en estimular la secreción de gonadotropinas (Thompson 2004). Esto nos vuelve a indicar que la acción del kisspeptin es solo a través de la hipófisis para actuar sobre la GnRH y no sobre la hipófisis para estimular directamente la secreción de gonadotropinas.

Estimulación de Secreción de GnRH

Como ya se ha observado, el sistema neurosecretor de la GnRH se encuentra activo durante el periodo fetal y neonatal, sin embargo entra en un estado inactivo durante la niñez mediante un proceso de inhibición central. Para que se de el paso hacia la pubertad es necesario que exista un aumento en la sensibilidad de las gonadotropinas por la GnRH, la cual debe activarse nuevamente (Teinturier 2002). Para que exista este aumento de la acción de la GnRH en el momento de la pubertad es necesario de la activación de neuropéptidos, neurotransmisores y neuroesteroides (Genazzani 2000).

Se ha observado que la administración tanto periférica como central de kisspeptin puede aumentar los niveles plasmáticos de LH, FSH, y testosterona en hombres adultos (Dhillon 2005), efecto observado previamente en roedores y primates (Thompson 2004), teniendo un efecto mucho más potente en la liberación de LH que sobre la de FSH (Matsui 2004). Estos descubrimientos demuestran que el sistema de activación de receptor de GPR54 por kisspeptin actúa en el hombre para poder estimular el inicio de la pubertad.

Las neuronas de GnRH se encuentran localizadas en el área preóptica media (mPOA) con proyecciones axonales hacia la eminencia media, para que pueda ser liberada hacia la circulación

hipofisial (Messenger 2005). Dado que las neuronas de kisspeptin presentan proyecciones hacia el área preóptica media (Brailoiu 2005) es posible pensar que los efectos estimulatorios del kisspeptin en el eje reproductivo se encuentran mediados a través del sistema de liberación de GnRH en el hipotálamo. Esto se confirma a partir de estudios en los cuales el efecto central y periférico en la secreción de gonadotropinas se encuentra inhibida por antagonistas de GnRH (Matsui 2004).

Estudios con inmunoreactividad demuestran que la administración de kisspeptin ya sea central como periférica, induce inmunoreactividad en las neuronas de GnRH en el hipotálamo de rata (Irwig 2004). El kisspeptin permite que exista una mayor despolarización de la membrana de las neuronas de GnRH, siendo mayor en hombres comparado a las mujeres. Se ha observado que el porcentaje de neuronas de GnRH que responden a kisspeptin aumenta un 25% en juveniles a 50% en ratones prepuberales, y más del 90% en adultos (Han 2005).

Debido a que las proyecciones y fibras neuronales de kisspeptin se encuentran en contacto con los cuerpos celulares de GnRH, es posible que estas neuronas también presenten receptores GPR54. En el 2004, un grupo de investigadores encontró tanto en peces como en ratas, ratones y monos, que aproximadamente el 60% de las neuronas de GnRH expresaban el receptor GPR54 (Parhar 2004, Irwig 2004, Messenger 2005, Shibata 2005). Además, las neuronas que expresan kisspeptin se encuentran innervando directamente a las neuronas de GnRH (Han 2005). Esto confirmaría que kisspeptin está actuando de manera directa sobre las neuronas de GnRH a través de su receptor GPR54 para estimular la liberación de gonadotropinas (Figura 5).

Estudios *in vivo* demuestran que kisspeptin estimula la liberación de LH en diferentes vías de administración, distintas dosis, y en distintos periodos de desarrollo, ya sea prepuberal, durante la pubertad, o en la adultez (Navarro 2004, Shahab 2005). Inyecciones intracerebroventriculares (i.c.v.) de kisspeptin demuestra que esta hormona puede potenciar la liberación de LH (Gottsch

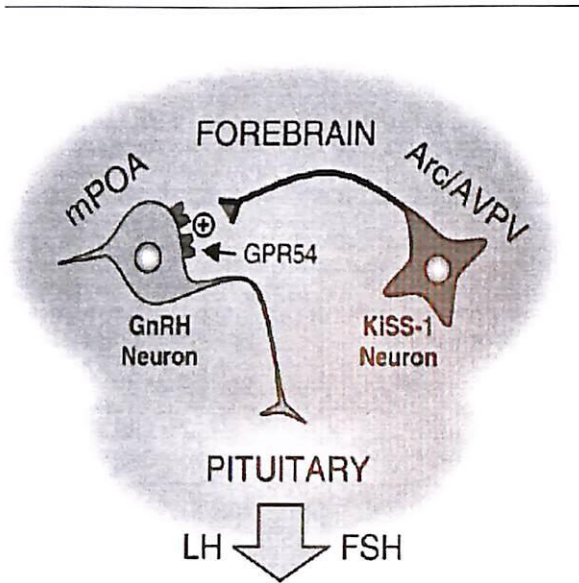


Figura 5. Interacción entre las neuronas de kisspeptin y las de GnRH. En este modelo las neuronas de kisspeptin en el ARC y AVPV actúan directamente sobre las neuronas de GnRH en el POA a través de su receptor GPR54. Imagen tomada de Smith, 2006.

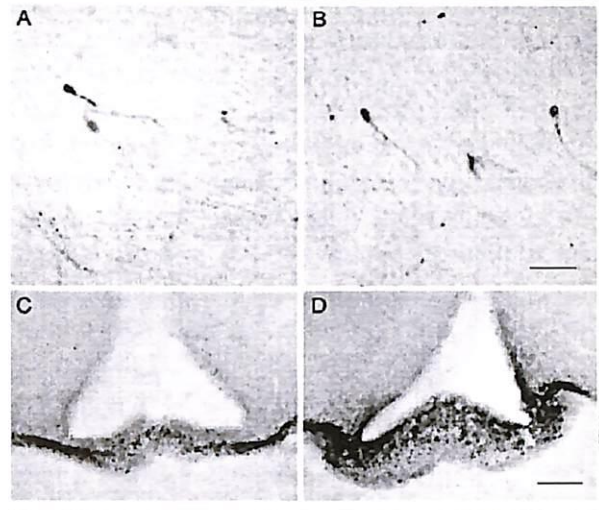


Figura 6. Morfología y localización de neuronas de GnRH. El panel de la izquierda muestra la anatomía y localización de las neuronas de GnRH (en marrón) en ratones GPR54^{-/-} comparado al panel de la derecha que son los ratones wildtype. El cuadro A y B son cuerpos celulares en el área preóptica media, mientras que el cuadro C y D muestran las terminaciones nerviosas en la eminencia media. Imagen tomada de Messenger, 2005.

2004) y aumentar sus niveles plasmáticos a los 10 minutos de la inyección, y mantener esos niveles elevados hasta cuatro horas después (Thompson 2004). Estos efectos también se observaron en los niveles de FSH aunque el aumento de FSH fue más pausado, es decir, tomó más tiempo en elevar sus valores (Irwig 2004, Matsui 2004, Thompson 2004). Además, la administración intraperitoneal de kisspeptin a ratones macho con deleciones del gen del receptor GPR54 no pueden aumentar los niveles plasmáticos de LH y FSH. Esto demuestra nuevamente que los efectos de kisspeptin en las gonadotropinas se encuentran mediados por la acción de su receptor GPR54 (Messenger 2005).

Si bien las neuronas de kisspeptin ejercen un efecto estimulador de las neuronas de GnRH a través de su receptor GPR54, éste receptor no es necesariamente el determinante de la migración de las neuronas de GnRH o de su maduración. Esto se vio confirmado en estudios de ratones GPR54^{-/-} en donde el contenido de GnRH se encontraba normal tanto en ratones wildtype como en los ratones mutantes tal como se observa en la Figura 6 (Messenger 2005).

Regulación Hormonal

Como ya se ha observado anteriormente, el flujo de GnRH/LH en hembras está dado por el mecanismo de retroalimentación positiva ejercida por la acción de los estrógenos liberados de los folículos ováricos maduros para poder estimular la ovulación. Sin embargo, este efecto no se observa en machos aun con administración de altos niveles de estrógeno (Adachi 2007). Si bien los estrógenos ejercen una acción sobre la liberación de GnRH, estas neuronas no presentan receptores ER α (Herbison 2001), por lo que debe existir otro mecanismo que presente estos receptores de estrógeno para mediar la señal de estrógeno sobre las neuronas de GnRH.

Existen varios candidatos para el mecanismo de retroalimentación positiva ejercida por los estrógenos, tales como el área preóptica, el hipotálamo mediobasal y el núcleo arcuato (Herbison 2001, Ohtaki 2001, Kotani 2001). Actualmente se sabe que el gen KISS-1 se encuentra ampliamente expresado en las neuronas del núcleo arcuato (ARC) y núcleo anteroventral periventricular (AVPV), cuyas proyecciones

llegan hacia el área preóptica, en donde residen los cuerpos celulares de GnRH (Simonian 1999, Simerly 2002). Por lo tanto, estas poblaciones neuronales ubicadas en estos dos núcleos son los blancos de acción del mecanismo tanto de retroalimentación positiva como negativa, ejercida por la acción de los esteroides gonadales (Smith 2005a).

Por lo tanto se tiene que la expresión hipotalámica de KiSS-I en el cerebro se va a encontrar regulada hormonalmente y a través del desarrollo, principalmente durante la pubertad, por los esteroides sexuales (Tena-Sempere 2005), y la naturaleza de esta regulación va a estar dada según el núcleo donde se encuentre (Smith 2005b). Y esta regulación es un punto clave y necesario para mediar el sistema KiSS-I/GPR54 durante el inicio de la pubertad y para controlar la retroalimentación del eje gonadotrópico.

Inicialmente se había observado que el contenido de mRNA de KiSS-I hipotalámico aumentaba luego de la gonadectomía y disminuía luego del reemplazo con esteroides sexuales (Navarro 2004). Sin embargo, estudios posteriores han dejado en claro que este mecanismo de regulación va a depender del núcleo hipotalámico en donde se encuentren las neuronas de kisspeptin. En el ARC, la gonadectomía eleva los niveles de mRNA de Kiss-I, efecto revertido mediante el tratamiento con esteroides sexuales. Sin embargo, en el AVPV y núcleo periventricular (PeN) sucede lo opuesto, en donde la gonadectomía va a disminuir los niveles de mRNA de KiSS-I, mientras que el reemplazo con esteroides sexuales va a revertir este efecto, aumentando los niveles de mRNA de KiSS-I (Smith 2005b). Por lo tanto, los esteroides sexuales van a inhibir a las neuronas del Kisspeptin en el ARC mientras que en el AVPV van a estimularlas.

Las neuronas en el ARC ejercen una estimulación tónica en las neuronas de GnRH, por lo que el hecho que las neuronas de kisspeptin ejerzan un efecto de retroalimentación negativa en la secreción de GnRH parece obvio. De esa manera pueden activar las neuronas de GnRH cuando los niveles de esteroides sexuales disminuyan, e inhibir a las neuronas de GnRH cuando los esteroides sexuales aumenten.

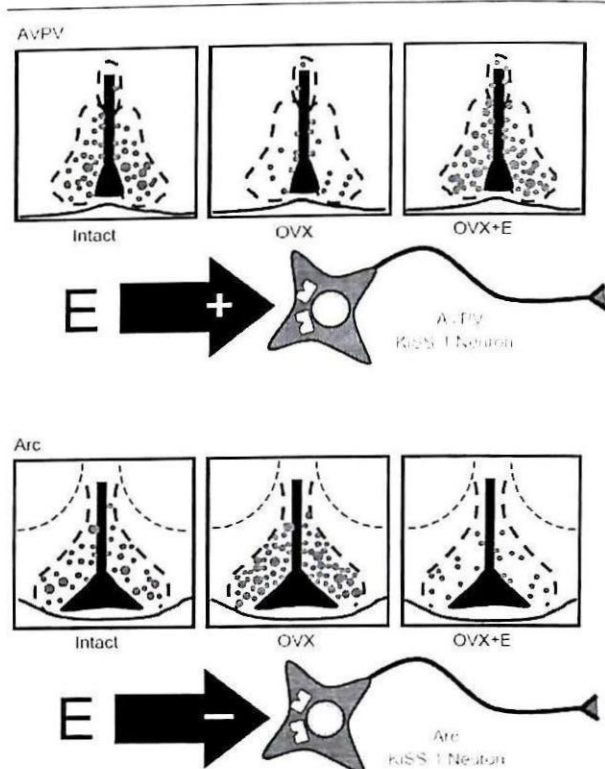


Figura 7. Regulación de los niveles de mRNA de KiSS-I. Los puntos rojos muestran la expresión de mRNA de Kisspeptin. Imagen tomada de Smith, 2006.

El AVPV es un núcleo sexualmente dimórfico, siendo más grande en hembras que en machos (Simerly 1998), y con un mayor número de neuronas de kisspeptin localizadas en mayor densidad en ese núcleo en hembras comparado a los machos (Adachi 2007). Esta región se encuentra involucrada en la activación de las neuronas de GnRH para activar el flujo de GnRH/LH preovulatorio en hembras (Simerly 2002). Se ha observado que del AVPV se liberan grandes cantidades de kisspeptin que llegan a residir en las neuronas de GnRH durante el desarrollo post-natal, lo cual podría llevar al mecanismo de activación durante la pubertad (Han 2005). Por lo tanto se tiene que los estrógenos van a estimular los niveles de mRNA de KiSS-I en el AVPV y en el PeN, efectos que son mediados por ER α (Smith 2005b).

Para que los esteroides sexuales puedan ejercer efecto sobre los mecanismos de retroalimentación sobre las neuronas de GnRH, estas necesitan actuar sobre sus receptores ER α .

(Dorling 2003), sin embargo las neuronas de GnRH presentan ER β mas no ER α (Smith y col 2005a). Los receptores de los esteroides sexuales se encuentran expresados en el cerebro en el ARC y AVPV, que como ya se ha visto, son áreas que mandan sus proyecciones hacia el POA con acceso a las neuronas de GnRH (Simerly 2002, Petersen 2003).

En ratones macho, más del 60% de neuronas de KiSS-I en el ARC expresan receptores de andrógenos y cerca del 90% expresa ER β . En ratones hembras se ha observado que aproximadamente todas las neuronas de KiSS-I expresan ER α , y cerca del 30% expresa ER α (Smith 2005a). Entonces, los efectos de los estrógenos a través del kisspeptin se dan a través de sus receptores de estrógeno en estas mismas. Sin embargo, la testosterona puede actuar tanto a nivel del receptor de andrógenos como indirectamente en el receptor de estrógenos, luego de su aromatización a estradiol. Los efectos de la DHT se dan solo en el ARC mientras que la aromatización a estradiol actúa tanto en el ARC como en el AVPV (Smith 2006).

En ratones macho, las mutaciones tanto del receptor ER α y AR alteran la respuesta de KiSS-I a la testosterona tanto en el ARC como en el AVPV. En los machos, la ausencia tanto de ER α o de AR no tiene mucho efecto ya que cualquiera de ellos puede llegar a compensar la falta del otro. Sin embargo, este efecto no es el mismo en hembras, donde la pérdida del ER α bloquea la habilidad del estradiol de regular la expresión de KiSS-I tanto en el ARC como en el AVPV. ER β no tuvo ningún efecto en la regulación de estradiol sobre KiSS-I (Smith 2005a).

Por lo tanto se tiene que los esteroides sexuales van a jugar un rol importante en la autorregulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, regulando diferencialmente los niveles de mRNA de KiSS-I en los distintos núcleos, y siendo el ER α aquel que va a mediar los efectos de los estrógenos en la expresión de KiSS-I.

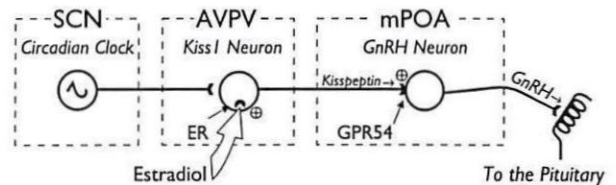
CONCLUSIONES

Tenemos entonces que para que se pueda dar inicio a la pubertad es necesario que se activen

las neuronas de GnRH y se mantenga un control de su secreción para que de esa manera se tenga una buena maduración reproductiva. Para que se activen las neuronas de GnRH se han propuesto diversos tipos de mecanismos y candidatos, siendo el más efectivo el del sistema Kisspeptin/GPR54. Se postula que el kisspeptin es aquel péptido que va a permitir el inicio de la pubertad ya que se ha encontrado que es un importante secretagogo de la GnRH, permitiendo la secreción de LH en ratas y ratones, machos y hembras, animales prepuberales, puberales y adultos, y en monos machos sin gónadas. De igual manera, el kisspeptin va a ejercer un efecto dosis dependiente, ejerciendo acción sobre la liberación de gonadotropinas a dosis de 1 fmol, y actuando a los 10 minutos de ser inyectado.

El efecto de kisspeptin se va a observar luego de la administración central como de la administración periférica, actuando en las terminales nerviosas de GnRH en el núcleo arcuato y la eminencia media; y su administración va a ser efectiva tanto con el kisspeptin-54 como con el kisspeptin-10.

El flujo de GnRH/LH va a ser generado por las neuronas sensibles a estrógenos cuyos cuerpos celulares residen en el AVPV y se van a encontrar activados por una señal circadiana en el núcleo supraquiasmático. El ER α va a mediar los efectos de estrógeno en el flujo GnRH/LH, así como los efectos de estrógenos en la expresión de KiSS-I, esto gracias a que las neuronas de KiSS-I expresan ER α .



Gracias a todos estos datos es posible proponer al kisspeptin como el mecanismo por el cual se estimula a las neuronas de GnRH para que se activen en el momento de la pubertad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adachi S, Yamada S, Takatsu Y, Matsui H, Kinoshita M, Takase K, Sugiura H, Ohtaki T, Matsumoto H, Uenoyama Y, Tsukamura H, Inoue K, Maeda KI. Involvement of

- Anteroventral Periventricular Metastin/Kisspeptin Neurons in Estrogen Positive Feedback Action on Luteinizing Hormone Release in Female Rats. *J Reprod Dev*. 2007. Article in press.
2. Adair LS, Gordon-Larsen P. Maturation timing and overweight prevalence in US adolescent girls. *American Journal of Public Health*. 2001. 91:642-644.
3. Alexander GM, Peterson BS. Sex steroids and human behavior: implications for developmental psychopathology. *CNS Spectr*. 2001. 6:75-88.
4. Amstislavskaya T, Popova N. Female-induced sexual arousal in male mice and rats: behavioral and testosterone response. *Hormones and Behavior*. 2004. 46:544-550.
5. Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology*. 1998. 23:963-987.
6. Brailoiu GC, Dun SL, Ohsawa M, Yin D, Yang J, Chang JK, Brailoiu E, Dun NJ. KiSS-I expression and metastin-like immunoreactivity in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology*. 2005. 481:314-329.
7. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL & Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *PNAS*. 2003. 100:10972-10976.
8. Delemarre-van de Waal HA. Secular trend of timing of puberty. *Endocr Dev*. 2005. 8:1-14.
9. Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, Thompson EL, Murphy KG, Badman MK, McGowan BM, Amber V, Patel S, Ghatel MA, Bloom SR. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005. 90:6609-6614.
10. Dorantes AY. *Endocrinología Clínica*. 2004. México. Pg: 427-440.
11. Dorling AA, Todman MG, Korach KS, Herbison AE. Critical role for estrogen receptor in negative feedback regulation of gonadotropin-releasing hormone mRNA expression in the female mouse. *Neuroendocrinology*. 2003. 78:204-209.
12. Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK. Early and late weight gain and the timing of puberty. *Mol Cell Endocrinol*. 2006. 254-255:140-5.
13. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *New England Journal of Medicine*. 1999. 341:879-884.
14. Franceschini I, Lomet D, Cateau M, Delsol G, Tillet Y, Caraty A. Kisspeptin immunoreactive cells of the ovine preoptic area and arcuate nucleus co-express estrogen receptor alpha. *Neurosci Lett*. 2006. 401:225-230.
15. Genazzani AR, Bernardi F, Monteleone P, Luisi S, Luisi M. Neuropeptides, neurotransmitters, neurosteroids, and the onset of puberty. *Ann N Y Acad Sci*. 2000. 900:1-9.
16. Giedd JN, Clasen LS, Lenroot R, Greenstein D, Wallace GL, Ordaz S, Molloy EA, Blumenthal JD, Tossell JW, Stayer C, Samango-Sprouse CA, Shen D, Davatzikos C, Merke D, Chrousos GP. Puberty-related influences on brain development. *Mol Cell Endocrinol*. 2006. 254-255:154-62.
17. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, Seminara S, Clifton DK, Steiner RA. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology*. 2004. 145:4073-4077.
18. Greives TJ, Mason AO, Scotti MA, Levine J, Ketterson ED, Kriegsfeld LJ, Demas GE. Environmental Control of Kisspeptin: Implications for Seasonal Reproduction. *Endocrinology*. 2006. Article in press.
19. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res*. 2002. 57:2-14.
20. Han SK, Gottsch M, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, Jakawich SK, Clifton DK, Steiner R, Herbison AE. Activation of Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons by Kisspeptin as a Neuroendocrine Switch for the Onset of Puberty. *J. Neurosci*. 2005. 25:11349-11356.
21. Herbison AE, Pape JR, Simonian SX, Skynner MJ, Sim JA. Molecular and cellular properties of GnRH neurons revealed through transgenics in the mouse. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2001a. 185:185-194.
22. Herbison AE, Pape JR. New evidence for estrogen receptors in gonadotropin-releasing hormone neurons. *Front Neuroendocrinol*. 2001b. 22:292-308.
23. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, Hasemeier CM. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics*. 1997. 99:505-512.
24. Hinuma S, Shintani Y, Fukusumi S, Iijima N, Matsumoto Y, Hosoya M. New neuropeptides containing carboxy-terminal RFamide and their receptor in mammals. *Nat Cell Biol*. 2000. 2:703-8.
25. Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, Ohtaki T, Kitada C, Usuki S, et al. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003. 88:914-9.
26. Hrabovszky E, Steinhäuser A, Barabas K, Shughrue PJ, Petersen SL, Merchenthaler I, Liposits Z. Estrogen receptor-beta immunoreactivity in luteinizing hormone-releasing hormone neurons of the rat brain. *Endocrinology*. 2001. 142:3261-3264.
27. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JAH, Herbert J, Chatterjee KK. 2000. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease and in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998. 85:4650-4656.
28. Iqbal J, Pompolo S, Sakurai T, Clarke JJ. Evidence that orexin-containing neurones provide direct input to gonadotropin-releasing hormone neurones in the ovine hypothalamus. *Journal of Neuroendocrinology*. 2001. 13:1033-1041.
29. Irwig MS, Fraley GS, Smith JT, Acohido BV, Popa SM, Cunningham MJ, Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptin activation of gonadotropin releasing hormone neurons and regulation of KiSS-I mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology*. 2004. 80:264-272.
30. Issa S, Schnabel D, Feix M, Wolf L, Schaefer HE, Russell DW, Schweikert HU. Human osteoblast-like cells express predominantly steroid 5 α -reductase type I. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002. 87:5401-5407.
31. Jellinck PH, Lee SJ, McEwen BS. Metabolism of dehydroepiandrosterone by rat hippocampal cells in culture: possible role of aromatization and 7-hydroxylation in neuroprotection. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2001. 78:313-317.
32. Kaplowitz P. Pubertal development in girls: secular trends. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006. 18:487-91.
33. Karolczak M, Kuppers E, Beyer C. Developmental expression and regulation of aromatase- and 5 α -reductase type I mRNA in the male and female mouse hypothalamus. *J Neuroendocrinol*. 1998. 10:267-74.
34. Kauffman AS, Rissman EF. A critical role for the evolutionarily conserved gonadotropin-releasing hormone II: mediation of energy status and female sexual behavior. *Endocrinology*. 2004. 145:3639-46.
35. Kinoshita M, Tsukamura H, Adachi S, Matsui H, Uenoyama Y, Iwata K, Yamada S, Inoue K, Ohtaki T, Matsumoto H, Maeda KI. Involvement of central metastin in the regulation of preovulatory LH surge and estrous cyclicity in female rats. *Endocrinology*. 2005. 146:4431-4436.

36. Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, Brezillon S, Tyldesley R, Suarez-Huerta N, Vandeput F, Blanpain C, Schiffmann SN, Vassart G, Parmentier M. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *Journal of Biological Chemistry*. 2001. 276:34631-34636.
37. Kuohung W, Kaiser UB. GPR54 and KiSS-1: Role in the regulation of puberty and reproduction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007. Article in press.
38. Labrie F, Belanger A, Luu-The V, 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. 63:322-328.
39. Labrie F, Luu-The V, Lin SX, Simard J, Labrie C. Role of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid formation in peripheral lutetracrine tissues. *Trends Endocrinol Metab*. 2000. 11:421-7.
40. Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, Cheng R, Liu Y, Howard AD, Coulombe N, Tan CP, Tang-Nguyen AT, George SR, O'Dowd BF. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Letters*. 1999. 446:103-107.
41. Leslie RA, Sanders SJK, Anderson S, Schuhler S, Horan TL, Ebling FJP. Appositions between CART- and GnRH-immunoreactive neurons in the hypothalamus. *Neuroscience Letters*. 2001. 314:111-114.
42. Li C, Chen PL, Smith MS. Morphological evidence for direct interaction between arcuate nucleus neuropeptide Y (NPY) neurons and gonadotropin-releasing hormone neurons and the possible involvement of NPY1 receptors. *Endocrinology*. 1999. 140:5382-5390.
43. Lin L, Ercan O, Raza J, Burren CP, Creighton SM, Auchus RJ, Dattani MT, Achermann JC. Variable phenotypes associated with aromatase (CYP19) insufficiency in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006. Article in press.
44. Mann DR, Plant TM. Leptin and pubertal development. *Semin. Reprod. Med*. 2002. 20:93-102.
45. Matsui H, Takatsu Y, Kumano S, Matsumoto H, Ohtaki T. Peripheral administration of metastatin induces marked gonadotropin release and ovulation in the rat. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004. 320:383-388.
46. McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, Chhabra S, Eagleson CA, Helm KD, Yoo R, Chang RJ, Foster CM, Caprio S, Marshall JC. Obesity and Sex Steroid Changes Across Puberty: Evidence for Marked Hyperandrogenemia in Pre- and Early Pubertal Obese Girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006. Article in press.
47. Messenger S, Chatzidakis EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Thresher RR, Malinge I, Lomet D, Carlton MB, Colledge WH, Caraty A, Aparicio SA. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *PNAS*. 2005. 102:1761-1766.
48. Morris JA, CL Jordan SM Breedlove. Sexual differentiation of the vertebrate nervous system. *Nat Neurosci*. 2004. 7:1034-1039.
49. Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, Michalovich D, Moore DJ, Calamari A, Szekeres PG, Sarau HM, Chambers JK, Murdock P, Steplewski K, Shabon U, Miller JE, Middleton SE, Darker JG, Larminie CG, Wilson S, Bergsma DJ, Emson P, Fauli R, Philpott KL, Harrison DC. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *Journal of Biological Chemistry*. 2001. 276:28969-28975.
50. Navarro VM, Castellano JM, Fernandez-Fernandez R, Barreiro ML, Roa J, Sanchez-Criado JE. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide. *Endocrinology*. 2004. 145:4565-74.
51. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Masuda Y, Ishibashi Y, Watanabe T, Asada M, Yamada T, Suenaga M, Kitada C, Usuki S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature*. 2001. 411:613-617.
52. Ong KK, Ahmed ML, Dunger DB. Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): the European trend. *Mol Cell Endocrinol*. 2006. 254-255:8-12.
53. Ostapnikova D, Celec P, Putz Z, Hodossy J, Schmidt F, Lazibatova J, Kudela M. Intelligence and salivary testosterone levels in prepubertal children. *Neuropsychologia*. 2006. Article in press.
54. Panjari M, Davis SR. DHEA therapy for women: effect on sexual function and wellbeing. *Hum Reprod Update*. 2007. Article in press.
55. Parhar IS, Ogawa S, Sakuma Y. Laser-captured single digoxigenin-labeled neurons of gonadotropin-releasing hormone types reveal a novel G protein-coupled receptor (Gpr54) during maturation in cichlid fish. *Endocrinology*. 2004. 145:3613-3618.
56. Petersen SL, Ottem EN, Carpenter CD. Direct and indirect regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons by estradiol. *Biol Reprod*. 2003. 69:1771-1778.
57. Plant TM, Barker-Gibb ML. Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates. *Hum Reprod Update*. 2004. 10:67-77.
58. Pompolo S, Pereira A, Estrada KM, Clarke IJ. Colocalization of kisspeptin and gonadotropin-releasing hormone in the ovine brain. *Endocrinology*. 2006. 147:804-810.
59. Romeo RD, Diedrich SL, Sisk CL. Effects of gonadal steroids during pubertal development on androgen and estrogen receptor-alpha immunoreactivity in the hypothalamus and amygdala. *J Neurobiol*. 2000. 44:361-8.
60. Romeo RD, Richardson HN, Sisk CL. Puberty and the maturation of the male brain and sexual behavior: recasting a behavioral potential. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002. 26:381-91.
61. Romeo RD. Puberty: a period of both organizational and activational effects of steroid hormones on neurobehavioural development. *J Neuroendocrinol*. 2003. 15:1185-92.
62. Rønnekleiv O, Kelly MJ. Diversity of ovarian steroid signaling in the hypothalamus. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2005. 26:65-84.
63. Roth CL, Ojeda SR. Genes involved in the neuroendocrine control of normal puberty and abnormal puberty of central origin. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2005. 3:67-76.
64. Schneider JE, Zhou D, Blum RM. Leptin and metabolic control of reproduction. *Hormones and Behavior*. 2000. 37:306-326.
65. Schneider JE. Energy balance and reproduction. *Physiol. Behav*. 2004. 81:289-317.
66. Schulz KM, Sisk CL. Pubertal hormones, the adolescent brain, and the maturation of social behaviors: Lessons from the Syrian hamster. *Mol Cell Endocrinol*. 2006. 254-255:120-6.
67. Seminara SB, Messenger S, Chatzidakis EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwinof KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MBL, Crowley WF, Aparicio AJR, Colledge WH. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *New England Journal of Medicine*. 2003. 349:1614-1627.
68. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a

- potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005. 102:2129-34.
69. Simerly RB. Organization and regulation of sexually dimorphic neuroendocrine pathways. *Behaviour and Brain Research*. 1998. 92:195-203.
 70. Simerly RB. Wired for reproduction: organization and development of sexually dimorphic circuits in the mammalian forebrain. *Annu Rev Neurosci*. 2002. 25:507-536
 71. Sisk CL, Zehr JL. Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Front Neuroendocrinol*. 2005. 26:163-74.
 72. Skinner DC, Caraty A, Allingham R. Unmasking the progesterone receptor in the preoptic area and hypothalamus of the ewe: no colocalization with gonadotropinreleasing neurons. *Endocrinology*. 2001. 142:573-579
 73. Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of Kiss I gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology*. 2005a. 146 3686-3692.
 74. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, Clifton DK, Steiner RA. Differential regulation of KiSS-I mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology*. 2005b. 146:2976-2984
 75. Smith JT, Clay CM, Caraty A, Clarke IJ. KiSS-I mRNA Expression in the Hypothalamus of the Ewe is Regulated by Sex Steroids and Season. *Endocrinology*. 2006a. Article in press.
 76. Smith JT, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling. *Reproduction*. 2006b. 131:623-630
 77. Stafford LJ, Xia C, MaW, Cai Y, Liu M. Identification and characterization of mouse metastasis-suppressor KiSS1 and its G-protein-coupled receptor. *Cancer Res*. 2002. 62:5399-5404.
 78. Suzuki M, Wright LS, Marwah P, Lardy HA, Sevensden CN. Mitotic and neurogenic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on human neural stem cell cultures derived from the fetal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 224. 101:3202-3207.
 79. Teinturier C. Neuroendocrine mechanisms of puberty onset. *Gynecol Obstet Fertil*. 2002. 30:809-13.
 80. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev*. 2001. 22:111-51.
 81. Thompson EL, Patterson M, Murphy KG, Smith KL, Dhillon WS, Todd JF, Ghatei MA, Bloom SR. Central and peripheral administration of kisspeptin-10 stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Neuroendocrinol*. 2004. 16:850-858
 82. Urbanski HF. Leptin and puberty. *Trends Endocrinol. Metab*. 2001. 12:428-429
 83. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics*. 2002. 110:903-910
 84. Wójcik-Gładysz A, Nowak KW, Pierzchała-Koziec K, Wańkowska M, Misztal T, Polkowska J, Nowak M, Kaczmarek P, Górka T, Szczepankiewicz D, Zubel J. Aspects of central and peripheral regulation of reproduction in mammals. *Reproductive Biology*. 2006. 6:89-103.
 85. Zeinoaldini S, Swarts JJ, Van de Heijning BJ. A signaling role for leptin in puberty onset in female rats? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006. 19:1239-47.

Correspondencia: dah_182@yahoo.com

Recibido: 24 de abril de 2008
Aceptado: 06 de julio de 2008

Geografía del Pacífico Sudamericano

Emilio Romero¹

LA CORDILLERA DE LOS ANDES

I. Nudos, cuencas, páramos y punas

La columna vertebral de los países sudamericanos frente al Pacífico es la gran cordillera de los Andes. Domina la existencia de los pueblos que viven en esa región del globo. Excelsa en su altitud, dentada y acuchillada en la costa, pero serena y blanca en las zonas orientales, la cordillera de los Andes fue, con razón, la divinidad de los Incas. Los auquis de los quechuas y los achachilas de los aymaras, eran las divinidades de los excelsos montes de cuyas cuevas y de cuyos antros habían salido sus dioses y sus héroes.

Los Andes, con sus tremendas altitudes y obstáculos, han sido y son aún, vallas infranqueables para la comunicación de unos pueblos con otros y para su desarrollo progresivo. Sin embargo, sólo debido a los Andes la tierra sudamericana del lado del Pacífico es una tierra habitable. Sin la influencia de esa cordillera, gran parte del Perú, Chile, Bolivia, Colombia y Ecuador, sería trópico caliente y palúdico. Por esta razón, los pueblos primitivos se establecieron en las zonas altas de climas adecuados. Y apenas si hoy el esfuerzo humano y la directriz de la inteligencia contemporánea coloniza los bajos insalubres de las costas.

Para comprender bien a la Sudamérica del Pacífico, es necesario conocer los Andes y sus influencias en las gentes y naciones formadas a lo largo de sus cordilleras.

Los geógrafos describen el sistema andino generalmente de norte a sur, pero es más lógico y sencillo describir los Andes de sur a norte para ir de lo simple a lo complejo.

La gran cordillera de los Andes empieza en la punta extrema del sur del continente, en la latitud 46°33', en el peñón de Diego Ramírez. Allí la baña el Océano Pacífico, que penetra en grandes y azules senos por entre los picachos sumergidos, formando fiordos, canales y lagos, que unen como broches de piedras preciosas el sur de Chile con Argentina. Después de recorrer la enorme sierra dentada frente a los archipiélagos chilenos, cuando se comienza a pisar tierra firme sudamericana en Puerto Montt, puede apreciarse la impresionante magnitud de los Andes. Los colosales conos del Osorno y el Calbuco se alzan desde el nivel del lago Llanquihue, tendido como un manto azul a sus pies, hasta los cielos brillantes y azules de Chile.

La cordillera de los Andes sigue al Norte, teniendo hacia el Este los campos patagónicos argentinos y cerrando como en un broche relámpago un rosario de lagos y de volcanes, en un paisaje que puede ser considerado como uno de los más hermosos del mundo. Los lagos Nahuel Huapi y Buenos Aires del lado argentino, los de Rupanco, Puyehué, Ranco, del lado chileno. Los lagos de Riñihue, Panguipulli, Calafquen, Villarrica y Cólico, chilenos, se conectan por secretos pasajes y brazos de ríos entrelazando como lianas los picos de los volcanes con los lagos argentinos Lacar, Traful, Lolog, Curruhué, Huechulafquen, Quillen, Alumine y cien lagos más. Los montes cordilleranos en esta zona no alcanzan alturas desmedidas, pues el Puntagudo llega a 2,490 metros, el Osorno a 2,660, el Villarrica a 2,840, Lonquimay a 2,890 y el Llayia a 3,060; pero en pocos sitios del continente americano podrán observarse montañas tan majestuosas, porque es posible verlas en toda su magnitud desde sus bases, dando una impresión de altura inalcanzable, sensación que no se experimenta cuando se ven otros montes más altos.

¹ Editorial Fondo de Cultura Económica, México (1947)

A medida que avanzamos por la cordillera al Norte, se va haciendo más poderosa y más alta. Frente a Linares, el volcán San Pedro llega a 3,500 metros, el Descabezado Grande, a 3,850 y el Peteroa a 4,000, a la latitud de Talca.

En el centro de Chile, frente a Santiago, su gran capital, la cordillera se eleva a más de 5,000 metros con los volcanes de San José y Tupungatito; pero el Tupungato alcanza 6,650 y el Tres Cruces 7,000 metros. Es uno de los últimos peldaños del escalón de los titanes hacia la excelsa cumbre del Aconcagua a 7,040 metros de altitud, soberbio pico que en los mapas figura en el lado argentino, pero que no puede negar jamás su estirpe chilena y sus colores chilenos, a despecho de las cartas geográficas.

La cordillera de los Andes, a partir de esta región, se vuelve ancha y sólida, se expande hacia las sierras de Córdoba, Salta y Cochabamba entre Argentina y Bolivia y domina el corazón del continente en un conglomerado de cordilleras, volcanes, mesetas, salares, desiertos y laberintos que la imaginación más desenfadada no puede alcanzar. Desde el norte de Chile hacia Bolivia, al Este, la cordillera muestra su parte más ancha y maciza, formando el contenido de la nación boliviana, en una anchura de más de 800 kilómetros, donde se alzan el Sorata o Illampu a 6,405 metros, el Illimani a 6,400 en una de cuyas grietas se ha construido la extraordinaria ciudad de La Paz. No hablemos del Condoriri, Chacomani, Cacaaca y otros, pues en esta región pisamos una tierra de gigantes y es posible enfermar de soroche o mal de altura, por citar tantas de las divinidades montañosas andinas.

El sistema de los Andes forma en Bolivia un conglomerado tal, que los geógrafos han dado en llamarle el Nudo. Hay un nudo de montañas, el de Porco o Potosí, de donde parece que se bifurcan nuevas fuerzas ciclópeas de los Andes, en su marcha al Norte, penetrando en el Perú, y que forman un amplio círculo en medio del cual se encuentra la meseta del Titicaca, con el famoso lago de este nombre, tan ligado a la mitología andina y a la historia de los Incas. Estos dos grandes brazos de cordillera, donde se destaca el volcán Misti, de 6,100 metros de altura, a cuyos pies está la bella ciudad de Arequipa y el famoso

Coropuna, Salkantay y otros, forman otro nudo llamado del Cuzco, que en realidad son sistemas diversos de cordilleras que luego invaden el Perú. Las cordilleras de esta región forman sistemas conocidos como la Cordillera Marítima u Occidental, la Central y la Oriental, que a su vez, siguiendo viaje al Norte, se encuentran en un laberinto endiablado y mortal alrededor de la Cordillera de Huaywash, nombre extraño y rudo con la naturaleza bravia que ahí se contempla apenas en el mapa. El ojo humano sólo podría contemplarlo desde un avión estratosférico. En esta parte del Perú no hay la visión de montañas altas y blancas como en Chile. La cordillera se subleva, se alza rabiosa y no se ven sino montañas y montañas, que jamás dejan descubrir lo que hay más arriba, desde sus oscuros desfiladeros y pasajes donde apenas alumbra el sol unas cuantas horas al día. El gigante de esta región es el segundo monte excelso de América después del Aconcagua, el bifronte Huascarán, con 6,768 metros de altura, y en seguida el Yurupaja, que forman una línea de gigantes frente al llamado callejón de Huaylas, en el departamento de Ancash, al norte de Lima.

La cordillera de los Andes, tan complicada de describir en estas zonas, va inclinando la cabeza a medida que se aproxima a la zona ecuatorial. En la república del Ecuador, un nuevo nudo, llamado de Loja, forma un conglomerado de sistemas, pero se advierte fácilmente en un mapa, que son dos grandes bastiones que recorren Ecuador, uno frente al Pacífico y otro frente a las selvas amazónicas. La cordillera frente al Pacífico, llamada Occidental o Negra, se desarrolla en 650 kilómetros y tiene como coloso al Chimborazo, el rey de los Andes del Ecuador, con 6,721 metros. Esta cordillera está separada del Pacífico apenas por 25 kilómetros en su menor ancho y por 240 en su parte más amplia. Deja numerosos pasos y depresiones que permiten el intercambio entre la costa y ecuatoriana y el interior del país. La cordillera llamada Oriental, o Nevada, tiene más de 800 kilómetros de longitud y muestra mayor número de montes altos y nevados que la de la costa, siendo notables los volcanes de Cotopaxi, Tungaragua y Sangay. El más alto de esta rama es el Cotopaxi, con 5,897 metros de

altitud. Entre estas dos barreras de cordilleras no existe, como parece, un gran valle central, sino unidades geográficas aisladas unas de otras, cuencas formadas por ríos que irrumpen ya al Este y al Oeste, apuntaladas por numerosos volcanes. En esas cuencas se levantan centros de colonización, como Loja, Riobamba, Quito, en lucha titánica con el ambiente andino. El sistema andino ecuatoriano no es majestuoso como en el sur de Chile, porque los más altos montes no pasan de 2,500 metros de altura, pero como estos conos se encuentran sobre la base del macizo andino, que alcanza cerca de 4,000 metros, resulta que, en conjunto, llegan a más de 6,000 metros... pero para esto hay que hacer trabajar a la imaginación un poco.

El sur de Colombia tiene una característica andina ecuatoriana con este sistema de cuencas, pero más al norte, en realidad, los Andes colombianos se hacen inconocibles. Se han cambiado de vestido, dejando los colores grises y las gorras blancas para cubrirse de verde intenso. Realmente los Andes, después de haber pasado la línea ecuatorial, se agachan un poco y empieza la decadencia, precursora de su fin. El trópico domestica a la cordillera, la cubre de tórrida vegetación y casi se la desconoce.

En Colombia hay varios sistemas de cordilleras. Frente al Pacífico existe una baja, que no pasa de 1,800 metros, llamada Chocó, cubierta de bosques y de clima insalubre. Esta cordillera va a morir al confundirse en el istmo de Panamá. En segundo lugar se alza, paralela al Pacífico y a la anterior de Chocó, la cadena Occidental, dejando un amplio valle donde corre el río Atrato de Sur a Norte y el San Juan de Norte a Sur. Luego se encuentra paralela la Cordillera Central. Entre la anterior cordillera Occidental y la Central se extiende el valle del Cauca, inmortalizado por Jorge Isaac, con su ciudades evocadoras de Cali, Palmira, Medellín y Antioquia.

Al interior del país se extiende el cuarto sistema de cordilleras llamado Oriental. Entre la Oriental y la Central corre el gran río Magdalena, síntesis de la vida colombiana.

Estas cordilleras ya no tienen montes señeros, aun cuando todavía se pueden encontrar conos

elevados como el nevado Huila, de 5,750 metros, en la Cordillera Central. En cambio, en Colombia, la cordillera de los Andes saca a relucir como cráneos pelados de náufragos en un mar de selvas, los páramos, que equivalen a las punas de la región sur de este continente, pero con características muy distintas. La puna o altiplano sudamericano de Bolivia, norte argentino, Chile y gran parte del Perú tiene grandes extensiones de grama, pastos y las plantas amarillas como manojos de alfileres llamada ichu, o paja brava. El páramo es la puna tropical, a veces con macizos de matorrales aislados y espinosos, y luego extensiones grandes de desiertos húmedos, donde los vientos barren en grandes espirales el polvo helado. En Colombia se pueden mencionar los sugestivos nombre de algunos páramos, como el Páramo Frontino, en la Cordillera Occidental, a 3,400 metros de altitud; el Páramo de las Animas que separan las cuencas de Pasto y Almaguer, de 4,242 de altitud; de la Suma Paz, en el sur de la Cordillera Oriental, que alcanza 4,000 metros.

Al pie de estos páramos se abren a veces cuencas altas cubiertas de guijarros, arenas y turbas, que demuestran que fueron antiguos lagos desaguados en tremendos aludes. En una de estas cuencas se encuentra Bogotá, entre los 2000 y 3000 metros de elevación, de la que salen ríos distintos, como el de Bogotá, con la hermosa catarata llamada Salto de Tequendama, de 146 metros de altura.

En esas cuencas se encuentran las más importantes ciudades andinas de Colombia, como Bogotá, Chiquinquirá, Zipaquirá, Monoquirá, Facatativa, cuyos nombre delatan sus ancestros chibchas; y a la vez el poderío político y económico de esa zona sobre la formación del Estado de Colombia.

La cordillera de los Andes forma al norte la Sierra de Santa Marta, y finalmente se extiende deprimida y baja hasta morir en la silla de Caracas, un peñón azotado eternamente por las olas del Caribe.

2. LOS ANDES Y LOS HOMBRES

La descripción de los Andes no es simple literatura geográfica. Es indispensable para determinar el carácter de los pueblos que habitan en el lado del Pacífico sudamericano. La alta cordillera de los

Andes en Chile no permite un desarrollo amplio de la vida en ella. Chile es un país formado al pie de la excelsa cordillera. Sus geógrafos nos hablan siempre de “una angosta faja” de tierra que se extiende a lo largo de esa cordillera, entre el mar Pacífico y los Andes. Esa faja de tierra está cubierta de vegetación en el sur y centro, debido al régimen de lluvias y vientos. La parte norte es de sequedad completa y desértica, pero es siempre una faja de tierra y todo Chile está construido en ella. Los Andes no son sino el decorado y el guardián de Chile. No hay ciudad chilena de donde no se vean los Andes, gigantescos y magníficos. Sea en Osorno, en la región de sus praderas del sur; sea en Santiago o en Tocopilla. Los Andes dominan la vista del chileno, pero no en su vida. Por esto es curioso que en Chile es donde más visibles y majestuosos son los Andes y nadie habla ni escribe nada de andinismo. En Chile se usa la palabra alpinismo cuando se hacen deportes de invierno en las canchas de hielo del Portillo.

En Bolivia los Andes lo dominan todo. La meseta habitable está entre las cordilleras. Los Andes rigen la vida misma, la biología, la flora, la fauna, la economía y la cultura del habitante. Nadie habla del andinismo en Bolivia; sería superfluo.

En Perú es donde se ve los Andes, pero donde más se sienten. Los Andes en el Perú raras veces se ven desde la costa. Es el cuento del que no pudo ver el bosque porque había muchos árboles. Los pueblos están contruidos entre altas montañas y tras ella hay otras más altas y luego otras más altas aún. No se ven los Andes, pero se sienten. El Perú no tiene unidad andina como Bolivia, ni unidad de faja de paisaje como Chile. El Perú participa de ambos factores. La costa y los Andes son dos unidades geográficas diversas con profundos contrastes y diferencias, que se advierten en los pueblos que viven en tales regiones. Es una maravilla que los Incas pudieran construir los cimientos de una unidad nacional en zonas tan disímiles. En esos tiempos la gran masa de población andina dirigía la suerte del pueblo desde el Cuzco, y quizá los príncipes chibchas de la costa sentían nostalgia.

En esos tiempos el andinismo es una característica de disconformidad entre la costa y la sierra, no sólo por falta de unidad de vida, sino, sobre

todo, por falta de unidad económica y quizás política en los destinos nacionales, sentido que se va enrareciendo a medida que los caminos y ferrocarriles hacen olvidar los grandes obstáculos de los Andes.

En Ecuador, los Andes y el trópico forman tremendos contrastes de nieve y fuego. En unas horas se pasa de la fiebre de la selva al páramo helado. De ahí que sus pueblos participen de diversas tendencias y tengan un aspecto parecido al Perú en cuanto a unidad geográfica y social.

En Colombia los Andes se inclinan y se dejan enmontar por la vegetación tropical. La costa está inundada por las nieblas negras del Pacífico. La manigua calenturienta ha hecho imposible la vida en la costa del Pacífico colombiano, donde no hay sino puntos de entrada o de salida, como Buena ventura o Tumaco. En Colombia, a pesar de ser andino, no se ven los Andes y no se habla de ellos. Sus unidades geográficas están extendidas a lo largo del Cauca y del Magdalena, que desagua por el delta caliente del trópico. El sistema arterial de sangre caliente corre por los valles, pero el cerebro está en la meseta de Cundinamarca, en regiones algo frías por ser más altas que el resto del cuerpo, pero en natural comunicación con los miembros.

A pesar de que los geógrafos nos hablan de los Andes como de una unidad de vida desde Magallanes a Panamá, se observa que son muy diversos y, por lo tanto dan lugar a diferentes formas de vida desde Chile al norte. La completa o incompleta unidad geográfica determina formas de vida social, política y cultural, fuera de la marcada influencia en el folklore.

La ubicación histórica de las capitales de República ha acabado de plasmar el problema. En Chile, Santiago es una capital de pueblos de faja de costa en su integridad. En Bolivia, La Paz es una capital de pueblos de sierra. En Colombia, Bogotá, es una capital de pueblos de valles y de ríos y no se diferencia sino en un escalón de altura de las demás. En Perú, Lima, y en Ecuador, Quito, son capitales de diversas zonas de paisajes, donde sólo gracias a la solución del problema de las comunicaciones rápidas y baratas, se modifican los sensibles factores de la diferencia de nivel



Cañón del Rio Tambo cubierto por la neblina

Foto: John L. Rich, en The face of South America

sobre el mar y de las grandes distancias que separan los centros poblados.

Pero, sobre todo, en las naciones donde la cordillera de los Andes ha establecido profundos contrastes, se encuentra el problema de dar con soluciones adecuadas y diferentes, según los ambientes geográficos, para los múltiples planes civilizadores y culturales que tienen hoy las naciones. Estos planes no pueden ser homogéneos, ni siquiera en Chile, país de una faja de paisaje,

que le da cierta aparente uniformidad geográfica. Pero Chile tiene un norte que le proporciona ingentes riquezas y nada más. Los problemas que la influencia del mar y de los Andes han creado allí, y que se reflejan en el orden social y político, no han sido advertidos.

Nada digamos del Perú, donde la cordillera ha establecido tan inmensas dificultades y contrastes, así como Ecuador y Bolivia.

American Thoracic Society otorgó el premio "Robert F. Grover" 2008 a los doctores Dante Peñaloza y Javier Arias-Stella

La Asamblea del Comité de Circulación Pulmonar de la American Thoracic Society (ATS) otorgó el "Premio Robert F. Grover" 2008 a los Doctores Dante Peñaloza y Javier Arias Stella. La American Thoracic Society otorga anualmente este premio por "sobresalientes contribuciones al estudio de los efectos de la hipoxia y las grandes alturas sobre la circulación pulmonar". Desde su creación en el año 2000, este galardón ha sido otorgado a renombrados investigadores de los Estados Unidos.*

La decisión de la Asamblea fue tomada por unanimidad y fue fundamentada en la trayectoria de los investigadores peruanos, en el rol básico que les correspondió en el descubrimiento de la patogenia de la hipertensión pulmonar hipóxica crónica en humanos y en el "sobresaliente" artículo publicado por ambos autores en *Circulation* 2007, artículo de actualización que complementa el trabajo pionero de los investigadores peruanos con las investigaciones realizadas en las últimas décadas sobre hipertensión pulmonar hipóxica crónica en regiones montañosas de China y Kyrgyzstan.

El "Premio Robert F. Grover" fue entregado el 19 de Mayo, durante la Conferencia Internacional de la American Thoracic Society que este año se realizó en Toronto, Canadá. El Dr. Wiltz W. Wagner hizo la presentación y el agradecimiento estuvo a cargo del Dr. Dante Peñaloza. Debido al contenido trascendental de estas exposiciones se presentan los aspectos más relevantes de las mismas.

PRESENTATION WORDS - WILTZ WAGNER, PHD.

I am honored to present the Grover Prize this year. I can think of no better way to introduce

this year's awardees than to quote from a paper written by Bob Grover and Jack Reeves in 2005. It is entitled "Insights by Peruvian scientists into the pathogenesis of human hypoxic pulmonary hypertension".

Grover and Reeves pointed out that the long-suspected pulmonary hypertension in natives of the Andeans was indeed present. This finding came from work done by a team of scientists led by Dante Penaloza. Novel histological findings by Javier Aries-Stella indicated that thickened pulmonary arterial walls were the cause of the elevated pressure. Among many other fascinating findings, they learned that pulmonary vascular resistance did not fall after birth, and that even severe pulmonary hypertension could resolve over time at sea level.

The Grover Prize is awarded "for outstanding contributions to the study of hypoxia and high altitude on the pulmonary circulation." Doctors Penaloza and Arias-Stella from Lima are probably the best fit we have ever had for the Grover Prize.

In 1962, these scientists came to the Aspen Lung Conference, which Bob Grover had organized and had devoted to the pulmonary circulation. I was lucky to be at that conference and to hear first hand their outstanding presentations. One of my treasured memories was the meeting between them and André Cournand. Cournand, as you may remember, shared the 1956 Nobel Prize "for discoveries concerning heart catheterization and pathologic changes in the circulation." Professors Cournand and Penaloza and Arias-Stella knew of each other through the literature but had never met. I will always remember the warm greetings exchanged by these giants of cardio-pulmonary physiology.

Professor Cournand had the daunting job of summarizing the Aspen Conference with its many excellent presentations, which, when published was 452 pages long. Naturally, time limited him so that many of the presentations were not mentioned. He did, however, single out our Grover Prize winners in the following way.

"I naturally come to Dr Penaloza's contribution. He finally gave us the information that we have been waiting for so long, with regard to the state of the pulmonary circulation in individuals living at high altitude. They confirm what one would expect: normal man living at high altitude is comparable to the patient who lives at sea level with chronic obstructive disease of the lung.

The work of Dr. Arias-Stella based on quantitative morphology has impressed me greatly. He was careful to indicate exact relationships between the individual vessels and the various segments of the respiratory unit... "

Because the last scientific papers of Doctors Penaloza and Arias-Stella appeared in the 1970's, we all thought they were inactive. But to our surprise and pleasure, a superb paper by them appeared in *Circulation* in 2007. Here was solid evidence that they were indeed still active. The paper is filled with superb figures, most of which I have already stolen for my lecture on high-altitude physiology.

This year's Grover Prize will be shared by both of these scientists. And now for an honor for the Pulmonary Circulation Assembly – a wonderful surprise – coming all the way from Lima, Peru to accept the Grover Prize — ladies and gentlemen: ¡Dante Penaloza!

Wiltz W. Wagner Jr., Ph.D

Professor of Molecular and Cellular Pharmacology
Center for Lung Biology,
College of Medicine
University of South Alabama

THANKING WORDS - DANTE PENALOZA, M.D.

On behalf of Javier Arias-Stella and myself I would like to express our gratitude to the Awards Committee and the Pulmonary Circulation

Assembly of the American Thoracic Society. We are extremely proud to be recipients of the Robert F. Grover Prize. Robert Grover is a world renowned scientist and educator, responsible for pioneering and outstanding contributions in the field of hypoxic pulmonary circulation. We are indebted to him and the late John Reeves because they always emphasized the prime role of Peruvian scientists into the pathogenesis of human chronic hypoxic pulmonary hypertension.

Several decades ago the Laboratories of Cardiology and Pathology of the High Altitude Research Institute at the Peruvian University Cayetano Heredia, carried out hemodynamic and anatomical investigations of the pulmonary circulation in children and adults native to high altitude (4,500 m). Our combined research demonstrated that the chronic hypoxic pulmonary hypertension in healthy highlanders was mainly due to a postnatal delayed remodeling of distal branches of the pulmonary arteries. This implies persistence of increased amounts of smooth muscle cells in the arterial medial coat and, as a consequence, thickening of the walls and narrowing of the lumen, which increases the pulmonary vascular resistances. The relationship between the hypoxic pulmonary hypertension and the level of altitude, the influence of exercise and the changes induced by migration to low altitudes were also studied. These results were presented for the first time during the Aspen Conference which was held in 1962 and have been verified by subsequent studies in other geographic regions. In the following years these novel concepts regarding the pathogenesis of pulmonary hypertension at high altitude were taken for granted but their source gradually became unnoticed.

In 2005 Reeves and Grover called attention to what they named "the forgotten groundbreaking investigations" and published in *Journal of Applied Physiology* an article entitled "Insights by Peruvian scientists into the pathogenesis of human chronic hypoxic pulmonary hypertension". In 2007, at the request of the editors of *Circulation* we published a review article entitled: "The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness". In

this regard, we are very proud of the stimulating words received from Robert Grover. He wrote to us: "I must tell you that your review article in *Circulation* is very impressive and a much-needed historical document of what we know has been an epoch in medical research. Now it is preserved for posterity. Work like this never will be performed again".

Mr. Chairman, members of the Pulmonary Circulation Assembly, members of the Awards Committee, we would like to thank you very much indeed for your decision. It is a great honor for us to be recipients of the Robert F. Grover Prize.

Dante Peñaloza, M.D.
Professor Emeritus
Universidad Peruana Cayetano Heredia

GROVER PRIZE WINNERS

2000 – Peter D Wagner, MD
2001 – Jack T Reeves, MD
2002 – Charles A Hales, MD
2003 – E Kenneth Weir, MD
2004 – Wiltz W Wagner, Jr., Ph.D
2005 – Ivan F McMurtry, Ph.D
2006 – Norbert F Voelkel, MD
2007 – Jimmie T Sylvester, MD
2008 – Dante Peñaloza, MD
2008 – Javier Arias-Stella, MD



Dr. Dante Peñaloza recibiendo el premio Robert F. Grover 2008

Normas para la presentación de artículos

La Revista Acta Andina tiene como objetivo difundir el resultado de las investigaciones en relación a la aclimatación y adaptación del habitante del Ande y su entorno biomedico y social.

El contenido de la revista está dirigido a profesionales y alumnos de la Ciencias Biomedicas y Sociales.

Los artículos enviados a la Revista Acta Andina deben tratar temas originales e inéditos.

Los artículos recibidos para evaluar su publicación serán sometidos a un proceso de arbitraje editorial realizado por revisores nacionales e internacionales.

De la presentación:

El artículo debe ser presentado mediante una carta dirigida a los editores de la Revista Acta Andina, solicitando la evaluación para ser considerada su publicación. La carta debe incluir el título del trabajo, el nombre completo de los autores, tipo de trabajo y certificar que el artículo no ha sido presentado para evaluación para su publicación, ni ha sido publicado en otra revista. La carta deberá ser firmada por uno de los autores.

Junto con la carta de presentación deberán entregarse impresos un original y tres copias, además la versión electrónica del artículo en CD.

Del artículo:

El artículo debe estar redactado en idioma español, portugués o inglés impreso en papel bond blanco de media ISOA4 (212X297mm), en una sola cara, tipo de letra Times New Roman, tamaño de fuente 12 picas, a doble espacio y con márgenes de 25mm.

Página del título:

La página del título, deberá contener: Título del artículo en el idioma original y en inglés, nombre completo del autor o autores, institutos donde se realizó el estudio y dirección de la correspondencia.

El nombre del autor o autores debe seguir el siguiente orden: Apellido paterno, apellido materno y nombres.

El nombre de la institución o instituciones a la que tiene afiliación el autor, se debe colocar en párrafo aparte, precedido por el número correspondiente, en superíndice.

En correspondencia, se debe colocar el nombre del autor encargado, dirección, código postal y correo electrónico. Pueden colocar adicionalmente el número de teléfono.

En financiamiento, se debe colocar el origen del apoyo económico recibido en forma de subvención, donación de equipos o aporte de medicamentos u otro tipo de apoyo.

Esquemas de presentación

Trabajos o investigaciones originales:

Deben ser redactados manteniendo el siguiente orden:

- Página del título
- Página de Declaración de Financiamiento y de conflictos de intereses
- Summary
- Resumen
- Introducción
- Material y métodos
- Resultados
- Discusión
- Referencias bibliográficas

La extensión total del artículo, incluyendo las referencias bibliográficas no debe ser mayor de 19 páginas en una sola cara.

El resumen y summary, se presentarán cada uno en hoja aparte, teniendo una extensión máxima de 250 palabras. Deben incluir los siguientes subtítulos: Objetivo, material y métodos, resultados y conclusiones. Al final de cada resumen se deben agregar 3 a 6 palabras clave.

El objetivo del estudio debe ser colocado al final de la introducción en forma clara y concisa.

Los llamados a las referencias bibliográficas se deben colocar entre paréntesis y en orden de aparición. El número máximo de referencias bibliográficas permitidas es de 40.

Se aceptan como máximo doce tablas, gráficos o figuras en total.

De las Tablas, gráficos y figuras

Las tablas deben tener un título breve y claro y serán numeradas según el orden que se indica en el texto, por ejemplo Tabla I. El título de la tabla debe ser escrito en fuente Arial de 12 picas.

En el cuerpo de las tablas no se debe utilizar líneas verticales, solo se colocarán tres líneas horizontales: una debajo del título, otra debajo de los encabezamientos de las columnas y la tercera al final de la tabla.

Los gráficos, figuras y fotos deben ser presentados en formato JPG, GIF ó TIF. Si se utiliza scanner, deben tener una resolución mínima de impresión de 300 dpi, de lo contrario se debe adjuntar las fotos o figuras originales.

Referencias bibliográficas:

Las citas de las referencias bibliográficas se deben colocar en orden de aparición consecutiva en el texto e incluirla en la

lista correspondiente con información bibliográfica completa al final del documento. Las referencias bibliográficas serán redactadas de acuerdo a las Normas de Vancouver.

Inmediatamente después de citar, parafrasear o utilizar en cualquier forma material ajeno, es preciso referirse a la fuente que aparece en las referencias bibliográficas mediante un número arábigo entre paréntesis en tamaño igual que el texto; ejemplo (1) ó (2,5), sin colocar hiperenlaces hacia las referencias bibliográficas. Las llamadas de cita precedidas de un espacio se colocan antes del punto, coma u otro signo de puntuación.

En la lista de referencias bibliográficas solo se deben incluir las referencias citadas en el texto del artículo.

Ejemplo:

M. Gasco, J. Rubio A. Cheng, L. Villegas, G.F. Gonzales. Effect of high altitude exposure on spermatogenesis and epididymal sperm count in male rats. *Andrologia* 35, 368-374 (2003).

Observe estrictamente las indicaciones de los requisitos uniformes para manuscritos del área biomédica disponibles en available at www.icmje.org Asígnele un número a cada referencia citada del texto, numere los cuadros y las figuras en orden ascendente. Anote los números de las referencias entre paréntesis y no como índice (superscript). Las comunicaciones personales, los datos sin publicar, los

manuscritos en preparación o sometidos para publicación y los resúmenes de trabajos presentados en congresos se deben citar en el cuerpo del artículo entre paréntesis. Consulte la lista de publicaciones periódicas del Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>) para la abreviatura exacta de la revista citada; si la revista no aparece, escriba el título completo de la revista. Transcriba únicamente los seis primeros autores del artículo, seguidos de et al. Se recomienda la inclusión de referencias nacionales y latino-americanas para lo cual puede consultar Lilacs, Latindex, Sibra, el índice de Colciencias y otras fuentes bibliográficas pertinentes.

Cuadros y figuras: Elabore los cuadros usando el programa del procesador de palabra que aparece como 'utilidad de cuadros'; absténgase de preparar archivos en columnas o tabulados en el texto mismo del manuscrito. Recuerde que debe enviar una página con los nombres de los archivos. Para las figuras (diagramas, dibujos o ilustraciones) en blanco y negro, envíe el original y dos copias de la ilustración correspondiente. Si son fotografías en blanco y negro, se deben enviar tres copias de excelente calidad; si son transparencias, envíe la diapositiva original y no una copia, junto con dos impresiones en papel (fotocopia o por escáner) de la misma imagen para facilitar el envío de este material a los evaluadores del manuscrito. En las preparaciones de microscopio, recuerde que debe mencionar la coloración y el aumento según el objetivo utilizado, pero no incluya el valor del ocular.