

ACTA ANDINA

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

ISSN 1019-4347

II Época Volúmen 11 N° 1
Julio - Diciembre 2011



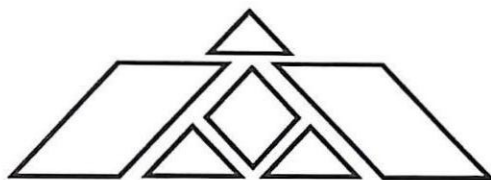
2011
Vol. 11
N° 1



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

50 años

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
Lima – Perú

Editor Asociado

Dr. Carlos Carrillo Montani
Instituto de Investigaciones de la Altura
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Lima – Perú

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 Whittembury (Caracas – Venezuela)
Gustavo Gonzales Rengifo (Lima – Perú)
Javier Arias Stella (Lima – Perú)
Jean Paul Richalet (París – 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

Nevado Rupahuay en los Andes Peruanos

Diagramación:

Julio Roncal Galiano

Impresión:

Fidelity SP SAC

RUC 20522177840

T: 440-1611 / 2215852

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 2011

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: 500 ejemplares / Distribución gratuita.

Diciembre 2011

ACTA ANDINA

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

ISSN-1019-4347

II Epoca – Vol. 11, Nro. 1

Julio – diciembre 2011

**Número extraordinario por 50° Aniversario
del Instituto de Investigaciones de la Altura UPCH**

Contenido / Content

Editorial

Roger Guerra-Garcia y Carlos Carrillo Montani Pág 5

Contribución especial / Special contribution:

- **Cincuenta años de investigación en fisiología respiratoria a nivel del mar y en grandes alturas. / Fifty years of research in respiratory physiology at sea level and high altitude**

Julio Cruz Jibaja Pág 7

- **Patogenia de la hipertensión pulmonar por hipoxia crónica. Reconocimiento a científicos peruanos. / Pathogenesis of pulmonary hypertension by chronic hypoxia. Acknowledgment of peruvian scientists.**

Javier Arias Stella Pág 15

Artículos originales / Original articles

- **Hipertensión Pulmonar en la Altura: Evaluación invasiva y no invasiva de la presión arterial pulmonar. / Pulmonary hypertension at high altitude: Invasive and non invasive assessment of pulmonary arterial pressure**

Dante Peñaloza Pág 18

- **Efecto del ejercicio a altura moderada sobre IGA secretoria y cortisol salival. / Effect of exercise at moderate altitude on secretory IGA and salivary cortisol**

Miriam Pereiro, Roberto Dure, Cristina Artana, Juan Figueroa, Álvaro Ortiz Pag 32

- **Efecto del extracto de *Lepidium – Meyenii* (Maca Negra) en la memoria espacial visual de Ratones. / Effect of the extract of *Lepidium meyenii* (Maca negra) in visual spatial memory of mice.**
Diana Alcántara, Julio Rubio, Sandra Yucra, Vilma Tapia, Gustavo Gonzales. Pág 42
- **Esperanza de vida libre de morbilidad crónica en el Perú / Free life expectancy of chronic morbidity in Peru.**
Víctor Arocena Pág 48
- **Maca, producto de bandera del Perú: De la tradición a la ciencia / Maca, flagship product of Peru: from tradition to Science.**
Gustavo F. Gonzales Pág. 56

Vida institucional / Institutional life

- **Publicaciones de Investigadores del Instituto de Investigaciones de la Altura. Periodo 2001-2011 / Publications of Researchers of the Instituto de Investigaciones de la Altura. Period 2001 - 2011** Pág. 68
- **Galería fotográfica / Picture gallery** Pág. 76

Editorial

Acta Andina en su segunda época presenta el número 1 del volumen 11 correspondiente al presente año en conmemoración al quincuagésimo aniversario de la fundación del Instituto de Investigaciones de la Altura (IIA) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

El IIA nace con la Universidad Peruana Cayetano Heredia en el año 1961, siendo el primero que inició sus funciones académicas en la Universidad; manteniendo el antiguo interés peruano por los estudios e investigación en el ser humano y animales que viven en la sierra y también los efectos que produce la altitud en los que viajan a la altura. Científicos peruanos como Carlos Monge y Alberto Hurtado fueron los pioneros de tales estudios; el Dr. Alberto Hurtado, fundador de la UPCH fue el primer director del IIA-UPCH y formó una pléyade de investigadores que dieron lustre y prestigio al instituto publicando numerosos artículos sobre la fisiopatología respiratoria, cardiovascular y endocrinológica.

Esta actividad continuó en los setenta con la dirección del Dr. Roger Guerra-García, quien amplió los estudios de reproducción con la ayuda de la Organización Mundial de la Salud; le sucedieron como directores los Drs. Francisco Sime y Eduardo Pretell.

A partir de la década del noventa otra generación de científicos incorpora nuevas líneas de investigación en productos naturales propios del ande peruano consolidando el prestigio iniciado por los fundadores.

El relato que realiza el Dr. Julio Cruz Jibaja es una narración autobiográfica sobre investigación en fisiología respiratoria a nivel del mar y las grandes alturas durante 50 años relatando sus inicios como investigador en fisiología respiratoria en el IIA-UPCH, recomendando a los profesionales de la medicina que ejercen la práctica diaria la importancia de conocer la fisiología respiratoria.

En el siguiente artículo el Dr. Javier Arias Stella profesor emérito de la UPCH y colaboradores presenta el estudio sobre la patogenia de la Hipertensión Pulmonar en la altura por hipoxia crónica demostrando que los pobladores de los Andes tienen una muscularización periférica de los vasos pulmonares estableciendo con base científica y matemática la diferencia entre los sujetos de altura y de nivel del mar.

En este número se consideran temas relevantes como la Hipertensión pulmonar en la altura: evaluación invasiva y no invasiva de la medición de la presión arterial pulmonar, artículo donde el Dr. Dante Peñaloza, profesor emérito de la UPCH, relata los resultados realizados con cateterismo cardiaco y eco doppler en poblaciones de altura producto de sus investigaciones del hombre andino a lo largo de 45 años y proponiendo una clasificación de la Hipertensión Pulmonar de la Altura.

También participan Miriam Pereiro y colaboradores del Centro de Investigaciones Respiratorias y del Sueño de Buenos Aires, Argentina con una interesante investigación clínica sobre el efecto del ejercicio a alturas moderadas sobre el Ig A secretoria y cortisol salival, concluyendo que el ritmo del cortisol no se pierde en la altura moderada y el ejercicio, y no se produce déficit de Ig A.

Diana Alcántara y colaboradores presentan un estudio experimental del extracto atomizado de maca negra con efectos sobre la memoria espacial en ratones, concluyendo que su administración mejora la memoria.

El siguiente tema es una investigación sobre la esperanza de vida libre de morbilidad crónica en el Perú en el año 2009 de Víctor Arocena con datos del Instituto Nacional de Estadística (INEI) utilizando la metodología de la tabla de vida de Sullivan para estimar la esperanza de vida libre de morbilidad crónica; concluye que ésta aumenta con la edad debido a enfermedades crónicas siendo mayor en la región Costa con elevado porcentaje de años de vida perdidos.

Gustavo Gonzales nos ofrece con erudición y detalle cómo se desarrolla la investigación de un producto natural como la maca, planta oriunda del Perú enlazando la tradición y la ciencia como un proceso que tardó años de adaptación en las condiciones agrestes del Ande y cómo este producto incorpora compuestos químicos que ayudan a que la planta pueda vivir en ese medio ambiente; y como la investigación científica los pone al servicio del ser humano para beneficio de su salud.

Se hace mención de las publicaciones de investigadores del Instituto de Investigaciones de la Altura, periodo 2001-2011, resaltando la cantidad y la calidad de estos artículos, que totalizan 256 temas.

Se presenta una galería fotográfica de vistas, del fundador del IIA-UPCH, Dr. Alberto Hurtado, del Ex-Director período 1971 - 1980, Dr. Roger Guerra García, de la unidad de respiración y del laboratorio de Cerro de Pasco del IIA-UPCH.

Nuestro reconocimiento y agradecimiento a la empresa NYRSTAR Cia. Minera San Juan Perú S.A. por la donación que permitió la publicación del presente número.

Los Editores

Cincuenta Años de Investigación en fisiología respiratoria a nivel del mar y en grandes alturas

Desde el nivel del mar a las grandes alturas y a una gran profundidad.
Relato autobiográfico

Julio Cruz Jibaja ¹

Resumen

Este es un artículo de revisión sobre mi aprendizaje de fisiología respiratoria y mi participación en trabajos de investigación con diferentes colaboradores, a nivel del mar y en varias localidades de altura. Un estudio significativo se realizó a una profundidad de 7 atmósferas absolutas. Este artículo resume mi experiencia de 50 años dedicados a la investigación científica.

Abstract

This is a review of my involvement in respiratory physiology and the work I did with many collaborators, at sea level and also in different places at altitude. A significant study was done at 7 atmospheres absolute. This paper is really my experience of 50 years dedicated to scientific research.

Introducción

Hace aproximadamente 3 años y medio que escribí un libro de Fisiología Respiratoria y el Capítulo X está dedicado a la Fisiología Respiratoria en las Grandes Alturas (1). Ahora, con motivo del Cincuentenario del Instituto de Investigaciones de la Altura y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), haré una revisión de la trayectoria que he recorrido en el lapso de 50 años como investigador en fisiología respiratoria, haciendo énfasis en lo que aprendí (1964-66) en el famoso Laboratorio de Fisiología que dirigía el notable investigador Dr. Hermann Rahn, en el Departamento de Fisiología de la Universidad del Estado de Nueva York en la ciudad de Buffalo. Hoy, esta universidad es conocida como la Universidad de Buffalo. Comenzaré con una historia de cómo entré al campo de la fisiología respiratoria y continuaré con mi experiencia de 15 años en la UPCH (1961-1976). Luego abordaré algo sobre mis experiencias en los años 1976-1980 y después en otros 15 años (1983-1998) en la aplicación de la fisiología respiratoria a la clínica. Finalmente, haré un breve relato sobre mi labor científica como retirado de la práctica médica. En realidad, les presento una autobiografía de 50 años (1961-2011).

Historia

Cuando estudiaba medicina por el año de 1959, un paisano amigo, el Dr. José Isael Severino Aguirre, me invitó al Departamento de Cardiología del Hospital Arzobispo Loayza, en Lima, Perú. Me encontré con una pléyade de médicos que me enseñaron el arte de la cardiología y sobre todo, la hemodinámica cardio-pulmonar. Mi suerte no podía ser mejor, gracias a mis conocimientos de Estadística Médica, el jefe del departamento, Dr. Dante Peñaloza, me contrató para que la aplique a los resultados de las investigaciones que se realizaban en aquel entonces: electrocardiografía y cateterismo cardíaco. Como consecuencia, no sólo me hice cardiólogo, sino que aprendí la difícil tarea de investigar, la que inicié haciendo cateterismos cardíacos a nivel del mar y en la altura (Figura 1); ésto fue el origen de mi tesis de bachiller en medicina (2). Esta tesis fue galardonada con una "Mención Honrosa" en el concurso de Tesis del American College of Chest Physicians de 1963. Además, parte de dicha tesis sirvió para la publicación de un artículo (3).

En el año anterior, 1962, otra tesis de bachiller en medicina, "Hipertensión pulmonar en el hombre sano nacido y que vive en las grandes

1. Facultad de Medicina Humana. Universidad Nacional de Piura

alturas", hecha en el programa de investigación que conducía el Dr. Dante Peñaloza, también fue galardonada con el Segundo Premio en el concurso de Tesis del American College of Chest Physicians de 1962. Además, parte de dicha tesis sirvió para la publicación de otro artículo (4). Un artículo adicional sobre hemodinámica en niños nativos de la altura también fue publicado (5). De los datos de las presiones en la arteria pulmonar, medidas en nativos adultos de la costa y la sierra, hice un estudio de correlación con la altura de la localidad donde habían nacido los sujetos. Esto dio lugar a mi primera publicación (6).

Así comenzó mi formación científica, la cual creció cuando el Dr. Peñaloza me convenció, en el laboratorio de Morococha, de que debía aprender la fisiología respiratoria. Esto me permitió acercarme y conocer a un prominente científico peruano, el Dr. Alberto Hurtado (Figura 2). El fue egresado de la Universidad de Harvard y con sus buenas relaciones con los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH, siglas en inglés), me otorgó una beca del NIH que me colocó en el mejor laboratorio de la especialidad, mencionado en el primer párrafo. Mis mentores fueron dos eminentes científicos, el Dr. Leon E. Fahri, en 1964-65, y el Dr. Hermann Rahn, en 1965-66 (Figura 3). Indudablemente, sus nombres, que aparecen

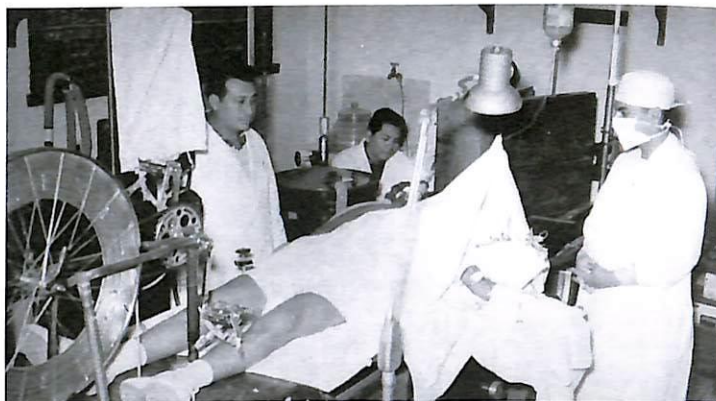


Figura 1. El autor de este artículo realizando un cateterismo cardiaco en Morococha (4540 m). 1961.

en las publicaciones, (7-10), me dieron el prestigio inicial en el campo de la fisiología respiratoria.

Debo hacer mención que en el año 2008, en la ciudad de Toronto, Canadá, durante la Convención Anual de la American Thoracic Society, el Dr. Dante Peñaloza recibió el premio "Robert F. Grover" en reconocimiento a la contribución que la escuela peruana había aportado al conocimiento de la hipertensión pulmonar del nativo de la altura (Figura 4). Esto fue expresado previamente en un artículo: Highlighted Topic | Pulmonary Circulation and Hypoxia, escrito por Reeves y Grover (11). Fue para mí un honor presenciar tal acontecimiento y recordar el inicio de una ya larga carrera en la investigación científica.



Figura 2. Tres generaciones de científicos peruanos dedicados a la Fisiología Respiratoria. De izquierda a derecha, Dr. Alberto Hurtado Abadía, Dr. Tulio Velásquez Quevedo y Dr. Julio C. Cruz Jibaja. Foto tomada en el Hotel Bolívar en el año 1970.



Figura 3. Dr. Hermann Rahn, Ph.D. (izquierda), Jefe del Departamento de Fisiología de la Universidad del Estado de Nueva York en la ciudad de Buffalo. Dr. Leon E. Fahri, M.D. (derecha) y el autor de este artículo. Buffalo, N.Y. 1964.

Mi experiencia en la UPCH

Después de dos años de aprendizaje (7-10), en Septiembre de 1966 regresé a Lima y al siguiente mes, me visitaba el famoso investigador Dr. John W. Severinghaus (creador del electrodo de CO₂) a quien conocí dos años antes, cuando trabajó con el Dr. Amador Carcelén (12,13). En Lima laboramos en Octubre y al siguiente mes en Cerro de Pasco. Como resultado se publicaron dos artículos (14,15). Estos trabajos enfocaron el rol de los quimiorreceptores periféricos (corpúsculos carotídeos) en la regulación de la ventilación en la altura. Utilizaron el método invasivo de la punción arterial para medir las presiones parciales del oxígeno (PaO₂) y anhídrido carbónico (PaCO₂), así como la inhalación de gases y medir la magnitud de la respuesta ventilatoria al estímulo hipóxico en condiciones isocápnicas y también la respuesta ventilatoria al CO₂ a tres niveles de oxigenación. Los resultados mostraron una disminución de la respuesta ventilatoria en los nativos de la altura, en comparación con el grupo del nivel del mar. Esta respuesta fue más acentuada en los sujetos con mal de montaña crónico. Por otro lado, la respuesta ventilatoria al CO₂ fue igual en los tres grupos. Los resultados mencionados fueron utilizados para rebatir el postulado propuesto por Hurtado (16) de que la causa del mal de montaña crónico era una disfunción del centro respiratorio. Posteriormente, ampliaré la discusión sobre el mal de montaña crónico o enfermedad de Monge (17,18).

Al terminar mi beca con el NIH, logré obtener mi primer grant (donación) de dicha fuente, dinero que usé para adquirir un analizador de N₂. Así comencé el equipamiento de un laboratorio de respiración. En Junio de 1967, tuve la visita del Dr. Claude Lenfant, de la Universidad de Washington, en Seattle. Se estudiaron curvas de disociación de O₂ y CO₂ en nativos de las grandes alturas y en residentes del nivel del mar que vivían en Cerro de Pasco (19). Se confirmó la desviación de la curva de oxihemoglobina hacia la derecha en los sujetos de la altura, descrita previamente por el Dr. Humberto Aste Salazar y el Dr. Hurtado (20). En 1968, tuve una nueva visita del Dr. Søren Sorensen, dando lugar a una nueva publicación (21). Ese mismo año, el Instituto de Investigaciones de la Altura (IIA) recibió la visita del Administrador del Departamento de Defensa de los EEUU, cuyas oficinas estaban en Río de Janeiro, Brasil. Llegó para invitar a los investigadores del IIA a que presentasen proyectos de investigación. Es así como conseguí mi primer grant de dicha fuente, y de otras que obtuve hasta 1973. Con esta ayuda económica pude ampliar el

equipamiento del Laboratorio de Respiración del IIA y lograr mi primera publicación sobre mecánica respiratoria (22). Se hicieron otros trabajos de investigación que quedaron registrados en los informes al Departamento de Estado del Ejército de los EEUU.

En Abril de 1968, pruebas de sensibilidad a la hipoxia fueron realizadas durante el ejercicio en sujetos nativos del nivel del mar y de la altura, residentes en la altura de Cerro de Pasco, con el Dr. Robert F. Grover, de la Universidad de Colorado, en Denver. La publicación de este artículo se hizo después de 34 años (23), sin embargo, tiene el mérito de mostrar que durante el ejercicio, el sujeto nativo de la altura sí tiene sensibilidad ventilatoria a la hipoxia, cuya magnitud depende de la intensidad del ejercicio. También, en dicho artículo, se menciona un par de trabajos realizados por investigadores peruanos en el Instituto de Biología Andina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, liderados por el Dr. Tulio Velásquez (24,25).

En Enero de 1969, los mecanismos de transporte de oxígeno en residentes de la altura fueron estudiados con los Drs. Claude Lenfant y J.D. Torrance, de la Universidad de Washington, en Seattle. Como consecuencia, un artículo se publicó al año siguiente (26).

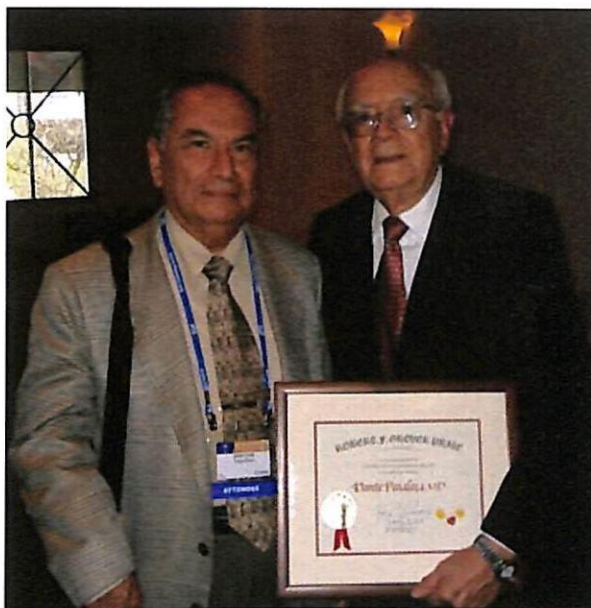


Figura 4. Doctor Dante Peñaloza Ramella (derecha), mostrando el premio "Robert F. Grover" recibido en ceremonia especial de la Asamblea de Circulación Pulmonar de la American Thoracic Society. Toronto, 2008. Lo acompaña el Dr. Julio C. Cruz Jibaja, quien tuvo la suerte de presenciar el evento.

En Agosto de 1970, se realizaron estudios sobre fisiología cardiopulmonar del ejercicio en la altura y a nivel del mar en sujetos de nivel del mar y de altura, residentes en ambos lugares, con los Drs. L. Howard Hartley y James A. Vogel, del Instituto de Investigación de Medicina Ambiental del Ejército de los EEUU (USARIEM, siglas en Inglés), en Natick, Massachusetts. Se midió el débito cardíaco con el método de dilución de colorante (27,28) a diferentes niveles de consumo de oxígeno, incluyendo el consumo máximo. Se logró medir la diferencia del oxígeno alveolar con el arterial, el conocido gradiente A-a, (AaDO₂), en reposo y en ejercicio respirando aire; también se inhaló oxígeno puro, en reposo, para medir el rol del "shunt" (sangre que va hacia el pulmón pero que no se oxigena) pulmonar (29).

En Julio de 1972, se intentó realizar estudios sobre la distribución del débito cardíaco en el perro nativo de las grandes alturas, con el Dr. Natalio Banchemo, de la Universidad de Colorado, en Denver. Por problemas técnicos, no se pudo obtener los resultados del análisis de las muestras sanguíneas, sin embargo se pudo evaluar el transporte de oxígeno en perros del Ande (30). Como recordarán, el Dr. Banchemo fue integrante del grupo que dirigió el Dr. Peñaloza al principio de la década del 60.

Durante Julio y Agosto de 1973, se realizaron estudios sobre el bloqueo del sistema autonómico en la respuesta cardiovascular al ejercicio en sujetos visitantes de la altura y en nativos de la altura con los Drs. John T. Maher, L. Howard Hartley, Robert F. Grover y LeeRoy Jones, del USARIEM, en Natick, Massachusetts. También se hicieron mediciones de la capacidad de difusión al monóxido de carbono. Se logró publicar tres artículos (31-33). En el primero (31), se demuestra el efecto del vago como responsable de la disminución de la frecuencia cardíaca máxima durante el ejercicio a 4,600 m de altura. Los sujetos del nivel del mar, fueron adaptados previamente en Tarma (3,000 m) por 3 días, luego en La Oroya (3,700 m) por un día, antes de llegar a Ticlio (4,600 m). Este protocolo se usó para disminuir la probabilidad de soroche agudo. Los interesados que revisen este artículo observarán el error de considerar a la Oroya con 4,000 m de altura (31).

En Julio de 1974 tomé un año sabático en USARIEM. Estuve involucrado en una serie de proyectos realizados en una amplia cámara hipobárica que podía albergar varios seres humanos. Se trató de evaluar el efecto del anhídrido carbónico en la adaptación a la altura. Varios artículos se llegaron

a publicar (34-38). Antes de viajar, se logró concluir un proyecto del laboratorio de respiración, no relacionado con la altura, sobre evaluación de la función pulmonar en pacientes con problemas restrictivos y obstructivos en los cuales se estudió el efecto de un broncodilatador (39).

Nuevo período de estudios sobre fisiología respiratoria en la altura, 1976-1980

En Julio de 1975 retorné al Perú y después de cumplir mi compromiso con la UPCH, me retiré de la universidad con el propósito de emigrar a los EEUU en 1976. Sin embargo, tuve que esperar un par de años para obtener la visa de residente. En Julio de 1976, el Dr. Emilio Marticorena, me invitó a trabajar en el Hospital de Chulec, en la Oroya. Con la ayuda del Dr. Roger Guerra García, Director del Instituto de la Altura, se logró un préstamo de los equipos que dejé en el Laboratorio de Respiración del IIA, los cuales fueron trasladados a Chulec. Tuve la suerte de evaluar 4 pacientes con el diagnóstico de Mal de Montaña Crónico y estudiar el efecto de la flebotomía sobre el intercambio de gases (40). Los pacientes fueron estudiados antes y después de remover 0.5L de sangre (3 veces) cada 2-3 días. Por lo tanto, el segundo estudio se llevó a cabo entre 10-15 días después del estudio control. Se pudo demostrar que la mejoría de la oxigenación arterial (PaO₂) y caída de la presión parcial del anhídrido carbónico (PaCO₂) no fue debida a cambios en la ventilación alveolar, mas bien, hubo una mejor relación ventilación-perfusión, desde que el espacio muerto fisiológico disminuyó. Debemos remarcar que los resultados observados se presentan también en pacientes con policitemia vera. Más aún, en 45 pacientes (datos de la literatura médica) con enfermedad obstructiva crónica, se demostró una correlación significativa entre los cambios producidos en la PaO₂ por la flebotomía y el control de la PaO₂. Se concluye pues, que la policitemia empeora la hipoxemia y que la flebotomía mejora el intercambio gaseoso.

En vista de los resultados del estudio mencionado (40) y la descripción de las arteriolas preterminales en la circulación pulmonar del nativo de la altura (41), se propuso una nueva hipótesis (42) sobre la enfermedad de Monge (17,18). Esta hipótesis desafía a futuros investigadores en el tema. Su aceptación o rechazo se verá en el futuro.

En Abril de 1978 dejé el país con dirección a Denver, Colorado en los EEUU. El Dr. Robert F. Grover (Figura 5), me acogió en su laboratorio

como Profesor Visitante, donde trabajé hasta Junio de 1979. Llevamos a cabo estudios en humanos y animales en alturas simuladas en cámaras hipobáricas en Fort Collins, Colorado, y en la altura de Denver, Colorado, con los Drs. John T. Reeves y Donald H. Will (43).

Decepcionante experiencia en la residencia de anestesiología a los 45 años de edad, 1979-1983

Para los jóvenes médicos que desean practicar la medicina en el exterior, no les recomiendo hacer lo que hice. Me encontré en una situación difícil y tomé la decisión de entrar en el terreno de la práctica médica, desde que no me era posible conseguir trabajo en el campo de la fisiología respiratoria, porque ya estaba "viejo" (44 años de edad). Es preferible decidir temprano, para hacer una residencia médica, alrededor de los 30 años de edad.

La lección significativa que aprendí en el transcurso de 4 años fue el darme cuenta que no se aplicaba bien la ciencia básica en la práctica clínica. No me voy a expandir en detalles, los cuales los pueden descubrir fácilmente al leer mi publicación con Patricia Metting, Ph.D. en 1987 (44). Este párrafo lo escribo para todos los interesados en fisiología, especialmente a los que aplican matemáticas para modelar sus experimentos. En mi libro (1), encontrarán un Apéndice dedicado a la matemática aplicada a la fisiología. Más adelante describo otros ejemplos del uso de la matemática en la modelación de experimentos relacionados con la fisiología respiratoria. No es una tarea fácil, por lo que les recomiendo ser cautelosos en su aplicación.

Experiencia científica cinco años antes de mi jubilación y después como jubilado (1998-2011)

Con lo progresos que hemos obtenido en los últimos 5 años, estamos preparando nuevos manuscritos para convencer a nuestros pares de las premisas inexactas que hemos venido utilizando, incluido el autor (45), en modelar la distribución y transporte de los gases que inhalamos. Cuando se corrige la premisa inexacta por otra que se aproxima más a la realidad, se obtiene notables cambios en los resultados que nos permite hacer una mejor interpretación de los datos obtenidos. Esto es fruto de la experiencia adquirida a través de los años.

Experimentos que hice en 1965, asesorado por el Dr. Leon E. Fahri (Fig. 3), de repetir la inhalación



Figura 5. Dr. Robert F. Grover, M.D., Ph.D. (izquierda), amigo de 50 años. Foto tomada en Lima cuando lo conocí, 1962.

de una cantidad conocida de argón en una cámara presurizada a 7 atmósferas, obtuvimos unos resultados (46) que no fueron factibles de explicarlos con el modelo de Sikand y col. publicado en 1966 (47). En primer lugar, trabajé tenazmente para elaborar un modelo que incluyese el concepto de la distribución del gas inhalado en los alvéolos del ápice y de la base del pulmón, algo parecido al modelo propuesto por Milic-Emili y col. (48). El éxito (45) se obtuvo gracias a la colaboración del Dr. Johannes Piiper, Director del Departamento de Fisiología del Instituto Max Planck para Medicina Experimental, en Göttingen, Alemania; así como al Dr. Gordon Cumming, médico jubilado y radicado cerca de Londres, Gran Bretaña, quien se entusiasmó con el borrador del modelo que le presenté. Posteriormente, con la colaboración de un ingeniero mecánico, el Dr. Duen-Ren Jeng, profesor en el Departamento de Ingeniería Mecánica de la Universidad de Toledo, en Toledo, Ohio, se logró incorporar la variable tiempo en mi modelo, mediante la solución de la ecuación de difusión-convección en cada una de las 7 regiones (49). La publicación del artículo de Jeng y col. (49) pudo haber sido en 1995, pues en 1997 hicimos un manuscrito sugerido por el Dr. Peter W. Scherer, médico y biofísico de la Universidad del Estado de Pensilvania, uno de los creadores de la ecuación difusión-convección (50). Ahora, 24 años más tarde, adiciona un nuevo término a la ecuación usada por Jeng y col. (49), denominado "término fuente" y que toma en consideración el paso del N₂ disuelto en el plasma de la circulación pulmonar hacia los alvéolos durante el lavado del N₂ alveolar, lo cual explica el comportamiento de la pendiente normalizada del "plateau" (fase III del espirograma de cualquier gas) alveolar (51). Aquí cabe mencionar que el artículo que

publicamos (52) resultó ser un modelo superior al desarrollado por Scherer y col. (51). Sin embargo, fuimos criticados por la porción final de la curva que describe el comportamiento de la pendiente normalizada del "plateau" alveolar durante el lavado de N₂ alveolar: no se observaba una meseta en la curva. Esto fue corregido cuatro años más tarde (53) cuando cambiamos las premisas usadas por Scherer y col. (51).

Este año, estaremos presentando un póster al evento anual de Experimental Biology el 13 de Abril en el Centro de Convenciones de la ciudad de Washington, DC. La Sesión será sobre "Buceo e Hiperbaria". Abstracto # 496. Título: "Distribución alveolar de argón, previamente inhalado rápido, a 7 atmósferas absolutas (ATA)". Con esta presentación, concluyo mi prolongado peregrinaje para entender lo que hice hace 46 años. Luego seguirá la preparación del manuscrito en una revista sobre fisiología hiperbárica. Quiero resaltar la ironía de haber hecho experimentos en un medio hiperbárico (no en un medio hipobárico, motivo de este escrito) para poder apreciar que el modelo (47), que no me permitía explicar los datos a 7 atmósferas, ahora sí los explica fácilmente con el modelo perfeccionado que pretendemos publicar pronto y que fue presentado a Experimental Biology-2006 (54), al involucrar la variable tiempo a mi modelo de 1991 (45).

Conclusión de mi labor en los últimos doce años

El proyecto que inicié en la Universidad Nacional de Piura en 1998 ha comenzado a dar sus frutos desde el 2006. Dos nuevos científicos jóvenes: Dr. Luis Antonio Rueda Ávalo (medicina), MSc. Luis Jhony Caucha Morales (matemáticas) se han mostrado al mundo científico, al concurrir a eventos de Experimental Biology, el 2007 (Washington, DC), 2008 (San Diego, CA), 2009 (New Orleans, LA) y 2010 (Anaheim, CA), para hacer las presentaciones de sus trabajos de investigación científica. Este año un nuevo científico joven, Br. José María Meléndrez Alberca (Física) se unirá a Jhony para asistir a la reunión anual del American Thoracic Society y presentar un póster en el Centro de Convenciones de Colorado el 17 de Mayo en la ciudad de Denver, CO. La Sesión será sobre "Mediciones novedosas de la función de la vía aérea y sus implicaciones patológicas". Abstracto # 16289. Título: "Modelando los gases espirados después de una inspiración tidal de aire para remarcar la diferencia entre el Oxígeno inhalado y el Bióxido de Carbono exhalado". Esta será una

nueva experiencia para nuestros futuros científicos, al tener que alternar con médicos y científicos no médicos sobre aplicaciones de la ciencia básica en la ciencia clínica.

Mensaje a los científicos interesados en fisiología respiratoria de altura

De la experiencia adquirida en los últimos diez años, el autor propone investigar la inhalación de argón (experimentos iguales a los mencionados en las referencias 45 y 47) en la altura y comprobar la hipótesis de que el volumen tidal inhalado no llega al volumen residual, tal como sucede a nivel del mar, y probablemente penetre sólo hasta los alvéolos más próximos a la vía aérea que lo observado a nivel del mar. Para realizar este experimento se necesita un espectrómetro de masa. Debido a la incomodidad de trasladar el espectrómetro a la sierra, y en la incertidumbre de que la máquina opere apropiadamente, se sugiere trabajar en una cámara hipobárica para realizar los experimentos dejando el espectrómetro fuera de la cámara, tal como se procedió en los experimentos que realicé en 1965, en una cámara hiperbárica (46).

Antes de terminar este artículo deseo solicitar a los lectores su apoyo para difundir la obra de formar científicos, no para exportación, sino para beneficio del Perú. La organización "Centro de Enseñanza, Investigación y Servicios" tiene en su haber varios becados cuya lista la podrán apreciar consultando nuestro portal en: www.ong-ceis.org.pe

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Referencias

1. Cruz-Jibaja JC. Fisiología Respiratoria. Capítulo X. Fisiología respiratoria en las grandes alturas. Edit. ONG CEIS. 2007 133-50
2. Cruz-Jibaja JC. Efecto del ejercicio sobre el corazón y la circulación pulmonar en el nativo de las grandes alturas. Tesis de Bachiller. Universidad Nacional de San Marcos. 1963. Lima, Perú.
3. Banchemo N, Sime F, Peñaloza D, Cruz J, Gamboa R, Marticorena E. Pulmonary pressure, cardiac output, and arterial oxygen saturation during exercise at high altitude and at sea level. *Circulation*. 1966; 33: 249-62
4. Sime F, Banchemo N, Peñaloza D, Gamboa R, Cruz J, Marticorena E. Pulmonary hypertension in children born and living at high altitudes. *Am J Cardiology*. 1963; 11: 143-9
5. Peñaloza D, Sime F, Banchemo N, Gamboa R, Cruz J, Marticorena E. Pulmonary Hypertension in Healthy Men

- Born and Living at High Altitudes. *Am J Cardiology*. 1963. 11: 150-7.
6. Cruz-Jibaja J, Banchemo N, Sime F, Peñaloza D, Gamboa R, Marticorena E. Correlation between pulmonary artery pressure and level of altitude. *Dis Chest*. 1964. 46: 446-51.
7. Cerretelli P, Cruz JC, Farhi LE, Rahn H. Determination of mixed venous O₂ and CO₂ tensions and cardiac output by a rebreathing method. *Respir Physiol*. 1966. 1: 258-64.
8. Cruz JC, Cerretelli P, Farhi LE. Role of ventilation in maintaining cardiac output under positive pressure breathing. *J Appl Physiol*. 1967. 22:900-4.
9. Cruz JC, Rahn H, Farhi LE. Mixed venous PO₂, PCO₂, pH and cardiac output during exercise in trained subjects. *J Appl Physiol*. 1969. 27: 431-4.
10. Hong SK, Cerretelli P, Cruz JC, Rahn H. Mechanics of respiration during submersion in water. *J Appl Physiol*. 1969. 27: 535-8.
11. Reeves JT, Grover RF. Insights by Peruvian scientists into the pathogenesis of human chronic hypoxic pulmonary hypertension. *J Appl Physiol*. 2005. 98: 384-9.
12. Severinghaus JW, Carcelen A. Cerebrospinal fluid in man native to high altitude. *J Appl Physiol*. 1964. 19: 319-21.
13. Severinghaus JW, Baiton CR, Carcelén A. Respiratory insensitivity to hypoxia in chronically hypoxic man. *Respir Physiol*. 1966. 1: 308-34.
14. Sørensen SC, Severinghaus JW. Respiratory sensitivity to acute hypoxia in man born at sea level living at high altitude. *J Appl Physiol*. 1968. 25: 211-6.
15. Sørensen SC, Severinghaus JW. Irreversible respiratory insensitivity to acute hypoxia in man born at high altitude. *J Appl Physiol*. 1968. 25: 217-20.
16. Hurtado A. Animals in high altitude residents: resident man. In *Handbook of Physiology. Adaptation to the environment*. Washington DC, Am Physiol Soc. 1964. 843-60.
17. Monge C. La enfermedad de los Andes. Síndromes eritrémicos. *Anal Fac Med*. 1928. Lima. 11. 1.
18. Monge C. Chronic mountain sickness. *Physiol Rev*. 1943. 23: 148-66.
19. Lenfant C, Ways P, Aucut C, Cruz J. Effect of chronic hypoxic hypoxia on the O₂-Hb dissociation curve and respiratory transport in man. *Respir Physiol*. 1969. 7: 7-29.
20. Aste Salazar H, Hurtado A. The affinity of hemoglobin for oxygen at sea level and at high altitudes. *Am J Physiol*. 1944. 142: 733-43.
21. Sørensen SC, Cruz JC. Ventilatory response to a single breath of CO₂ and O₂ in normal man at sea level and high altitude. *J Appl Physiol*. 1969. 27: 186-90.
22. Cruz JC. Mechanics of breathing in high altitude and sea level subjects. *Respir Physiol*. 1973. 17: 146-61.
23. Grover RF, Cruz JC, Grover EB, Reeves JT. Exercise-dependent ventilatory sensitivity to hypoxia in Andean natives. *Respir Physiol & Neurobiol*. 2002. 133: 35-41.
24. Velasquez T, Reynafarje B. Metabolic and physiological aspects of exercise at high altitude. II. Response of natives to different levels of workload breathing air and various oxygen mixtures. *Fed Proc*. 1966. 25: 1400-2.
25. Velasquez T, Martinez C, Pezzia W, Gallardo N. Ventilatory effects of oxygen in high altitude natives. *Respir Physiol*. 1973. 5: 211-20.
26. Torrance JD, Lenfant C, Cruz J, Marticorena E. Oxygen transport mechanisms in residents at high altitude. *Respir Physiol*. 1970. 11: 1-15.
27. Vogel JA, Hartley LH, Cruz JC, Hogan RP. Cardiac output during exercise in sea-level residents at sea level and high altitude. *J Appl Physiol*. 1974. 36: 169-72.
28. Vogel JA, Hartley LH, Cruz JC. Cardiac output during exercise in altitude natives at sea level and high altitude. *J Appl Physiol*. 1974. 36: 173-6.
29. Cruz JC, Hartley LH, Vogel JA. Effect of altitude relocations upon AaDO₂ at rest and during exercise. *J Appl Physiol*. 1975. 39: 469-74.
30. Banchemo N, Cruz JC, Bustinza J. Mechanisms of O₂ transport in Andean dogs. *Respir Physiol*. 1975. 23: 361-70.
31. Hartley LH, Vogel JA, Cruz JC. Reduction of maximal exercise heart rate at altitude and its reversal with atropine. *J Appl Physiol*. 1974. 36: 362-5.
32. Cruz JC. Calculation of oxygen diffusing capacity: A new method. I.R.C.S. Research on Physiol Respir System. 1974.: 1627.
33. Cruz JC, Maher JT, Hartley LH, Grover RF. Agreement between O₂ and CO diffusing capacity in normoxic and hypoxic conditions at sea level and high altitudes. *I.R.C.S. Physiol Respir*. 1974. 2: 1628.
34. Maher JT, Cymerman A, Reeves JT, Cruz JC, Denniston JC, Grover RF. Acute mountain sickness: Increased severity in eucapnic hypoxia. *Aviat Space Environ Med*. 1975. 46: 826-9.
35. Denniston JC, Maher JT, Reeves JT, Cruz JC, Cymerman A, Grover RF. Measurement of cardiac output by electrical impedance at rest and during exercise. *J Appl Physiol*. 1976. 40: 91-5.
36. Grover RF, Reeves JT, Maher JT, McCullough RE, Cruz JC, Denniston JC, Cymerman A. Maintained stroke volume but impaired arterial oxygenation in man at high altitude with supplemental CO₂. *Circ Research*. 1976. 38: 391-6.
37. Cruz JC, Grover RF, Reeves JT, Maher JT, Cymerman A, Denniston JC. Sustained venoconstriction in man supplemented with CO₂ at high altitude. *J Appl Physiol*. 1976. 40: 96-100.
38. Cruz JC, Reeves JT, Grover RF, Maher JT, McCullough RE, Cymerman A, Denniston JC. Ventilatory acclimatization to high altitude is prevented by CO₂ breathing. *Respiration*. 1980. 39: 121-30.
39. Cruz JC, Calderón JL. Efecto de la orciprenalina sobre la función pulmonar en pacientes con procesos obstructivos y restrictivos. *Acta Médica Peruana*. 1974. 3: 153-61.
40. Cruz JC, Díaz C, Marticorena E, Hilario V. Phlebotomy improves pulmonary gas exchange in chronic mountain polycythemia. *Respiration*. 1979. 38: 305-13.
41. Recavarren S. The preterminal arterioles in the pulmonary circulation of high altitude natives. *Circulation*. 1966. 33: 177.
42. Cruz JC, Recavarren S. Chronic mountain sickness: a pulmonary vascular disease? In: W. Brendel and R.A. Zink, *High Altitude Physiology and Medicine*. 1982. Springer-Verlag, New York. 43: 271-7.
43. Cruz JC, Reeves JT, Russell BE, Alexander AF, Will DH. Embryo transplanted calves: The pulmonary hypertension trait is genetically transmitted. *Proc Soc Exper Biol Med*. 1980. 164: 142-5.

44. Cruz JC, Metting PJ. Understanding the meaning of the shunt fraction calculation. *J Clin Monit.* 1987. 3: 124-34.
45. Cruz JC. A combined parallel and series distribution model of inspired inert gases. *Respir Physiol.* 1991. 86: 1-14.
46. Cruz JC, Lanphier EH, Farhi LE. Distribution of ventilation at 7 atmospheres. XXIV Congress of Physiological Sciences, Washington, 1968. *Proc Intern Union Physiol.* 1968. Sci. 7:79.
47. Sikand R, Cerretelli P, Farhi LE. Effects of VA and VA/Q distribution and time on the alveolar plateau. *J Appl Physiol.* 1966. 21: 1331-7.
48. Milic-Emili J, Henderson JAM, Dolovich MB, Trop D, Kaneko K. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J Appl Physiol.* 1966. 21: 749-59.
49. Jeng DR, Wu G, Cruz JC, Han D, Flores XF. Diffusion-convection equation solved in parallel regions of the lung. *Ann Biomed Eng.* 2000. 28: 453-62.
50. Scherer PW, Shendelman LH, Green NM. Simultaneous diffusion and convection in single breath lung washout. *Bull Math Biophys.* 1972. 34: 393-412.
51. Scherer PW, Neff JD, Baumgardner JE, Neufeld GR. The importance of a source term in modeling multibreath inert gas washout. *Resp Physiol.* 1996. 103: 99-103.
52. Cruz JC, Jeng DR, Han D, Wu G, Flores XF. Ventilation inhomogeneities and mixed venous blood N2 in multibreath N2 washout. *Resp Physiol.* 1997. 110: 47-56.
53. Han D, Jeng DR, Cruz JC, Flores XF, Mallea JM. New method to calculate de N2 evolution from mixed venous blood during the N2 washout. *Ann Biomed Eng.* 2001. 29: 701-6.
54. Cruz JC, Caucha LJ, Rueda LA. The gas inhaled during inspiration does not reach the residual volume in the first 2s of the inspiratory maneuver. *Experimental Biology* 2006. 2006. Abstract 1677. San Francisco, CA. April.

Correspondencia: cruz.39@osu.edu

Recibido: 04 de marzo de 2011 Aceptado: 25 de abril de 2011
--

Patogenia de la hipertensión pulmonar por hipoxia crónica. Reconocimiento a científicos peruanos

Javier Arias-Stella Castillo ¹

Es bien conocido que la investigación científica en los países latinoamericanos no cuenta con el apoyo que ésta merece. La cantidad de recursos destinados en los presupuestos nacionales está muy debajo de la media que se destina a este efecto en los países desarrollados. Más aún, nuestras publicaciones científicas son limitadas y, en general, con algunas pocas excepciones, carecen de regularidad y difusión. El área de la medicina no es ajena a esta realidad y si bien podemos alegrarnos de las importantes contribuciones que regularmente hacen los investigadores latinoamericanos de las ciencias médicas trabajando en universidades de EEUU, Canadá y Europa, tenemos que aceptar que los trabajos realizados localmente, no alcanzan el mismo reconocimiento.

Por ello resulta relevante que a comienzos del año 2005 los doctores John T. Reeves y Robert F. Grover de la University of Colorado Health Sciences Center (1) en una de las revistas internacionales más acreditadas de fisiología se hayan referido al significado de la contribución de estudiosos peruanos en el develamiento de la patogenia de la hipertensión pulmonar inducida por la hipoxia crónica en el hombre. (Figura 1).

En un gesto encomiable los profesores Reeves y Grover destacan que hace más de cuatro décadas las investigaciones realizadas en el Perú por el

profesor Dante Peñaloza y colaboradores² (2-19) al demostrar, la existencia de una tensión arterial pulmonar aumentada en los sujetos que viven en la altitud, su evolución y sus características en distintos momentos fisiológicos, y al presentar el profesor Arias-Stella y sus colaboradores³ de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (20-29), evidencia que la hipoxia crónica incrementa la muscularización de las arterias pequeñas pulmonares, aumentando la resistencia al flujo sanguíneo, propusieron un nuevo concepto para explicar la patogenia de la hipertensión arterial pulmonar hipóxica en los residentes de las grandes alturas. Al introducir este concepto, dicen Reeves y Grover, los investigadores peruanos habían, paralelamente, incorporado al conocimiento mundial la noción que da sustento fisiológico y anatómico para comprender, en la patología general, la causa y el mecanismo de la hipertensión arterial pulmonar inducida por hipoxia crónica en diversas condiciones patológicas.

A nivel mundial, el trabajo seminal de Von Euler y Liljenstrand en 1946 (30) había demostrado, experimentalmente, que la hipoxia aguda origina elevación de la presión arterial pulmonar en el gato, e inmediatamente después Motley, Cournand y colaboradores (31) habían comprobado que lo mismo ocurría en el hombre.

J Appl Physiol 98: 384-389, 2005.

Historical Perspective

HIGHLIGHTED TOPIC | Pulmonary Circulation and Hypoxia

Insights by Peruvian scientists into the pathogenesis of human chronic hypoxic pulmonary hypertension

John T. Reeves^{1,2†} and Robert F. Grover²

Departments of ¹Pediatrics and ²Medicine, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado

Figura 1

¹ Instituto de Patología y Biología Molecular "Arias Stella".

² Los doctores F Sime, R Gamboa, J Cruz, M Echevarría, J Dyer, E Marticorena, L Ruiz, N Gonzales y R Postigo, integraron el grupo del Dr. Peñaloza.

³ Los doctores M Saldaña, S Recavarren, H Kruger y Y Castillo, formaron parte del grupo del Dr. Arias-Stella.

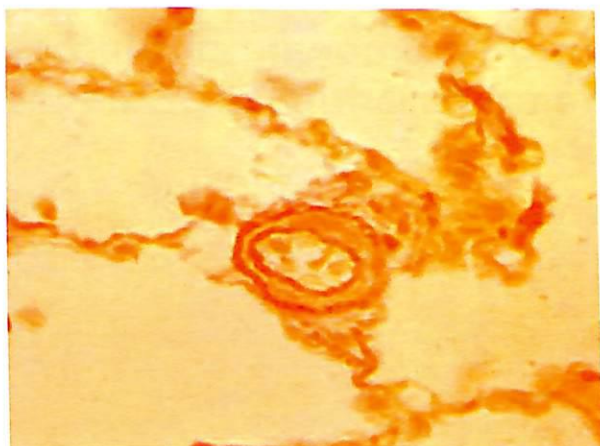


Figura 2. Niño de 8 años, procedente de alta altitud. Se aprecia sección transversal de pequeña rama vascular pulmonar a nivel inter-alveolar (tinción de Van Gieson-Fibras elásticas). Estructura de arteria con gruesa capa media muscular lisa entre definidas capas elásticas externa e interna. A nivel del mar las ramas de la arteria pulmonar interalveolares son arteriolas y muestran sólo una capa de fibras elásticas. x25.

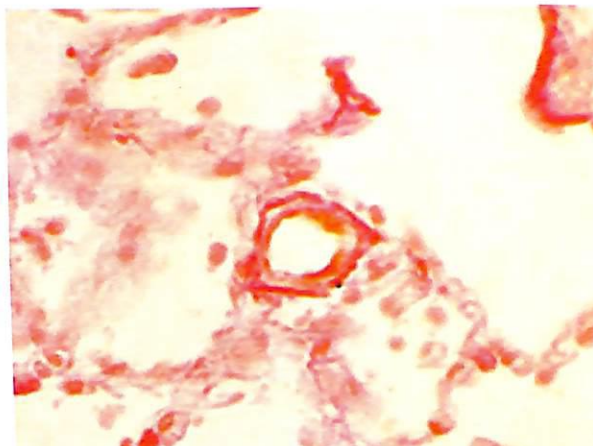


Figura 3. El mismo caso con tinción de Weigert fuchsin-resorcin. En la sección próxima a un saco alveolar se ve vaso muscularizado con un diámetro de 15 micras, con doble elástica, lo que subraya la muscularización arteriolar. A nivel del mar las ramas periféricas de la arteria pulmonar muestran solo una capa de fibras elásticas, esto es estructura de arteriolas en el segmento que corresponde a los sacos alveolares. x25.

Cuando, el trabajo de Fishman y colaboradores (32) indicó que esta elevación de la presión arterial pulmonar no era debida a un incremento del volumen de expulsión cardíaco, se desarrolló el concepto de que la hipoxia aguda causaba constricción de las pequeñas arterias pulmonares.

Lo que no se sabía entonces era que la hipoxia sostenida podía inducir cambios en las arteriolas pulmonares, originando un estrechamiento y por ende aumento de la resistencia, en un proceso distinto a la vasoconstricción producida por la hipoxia aguda. (Figuras 2 y 3)

El gran acierto del estudio morfométrico realizado por los investigadores del Laboratorio de Patología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia fue el haber logrado desarrollar un sistema, topográficamente válido, que permitía cuantificar la magnitud de la muscularización periférica de los vasos pulmonares y ello condujo a establecer, con base científica, matemática y estadística, las diferencias entre los sujetos de altura y del nivel del mar en la etapa postnatal (20, 21, 22).

Estos hallazgos, integrados con los estudios hemodinámicos de Peñaloza, Sime y colaboradores (14, 16, 18), han permitido comprender la patogenia de la hipertensión arterial pulmonar en la altura, y por extensión aplicar el concepto a cualquier condición patológica que produzca hipoxia crónica en la patología general (33).

Como subrayan, textualmente Reeves y Grover en las reflexiones que venimos comentando: "este

concepto se acepta hoy sin discusión pero hay que tener conciencia que esto no fue así antes del aporte peruano".

Resulta por lo tanto, que la investigación de la biología de la altitud ha servido para incorporar nuevo conocimiento a la patología general.

Conflictos de Interés

El autor declara no tener conflictos de Interés en la publicación de este artículo.

Referencias

1. Reeves JT, Grover RF. Insights by Peruvian scientists into the pathogenesis of human chronic hypoxic pulmonary hypertension. *J Appl Physiol.* 2005. 98: 384-9.
2. Banchemo N, Cruz JC. Hemodynamic changes in the Andean native after two years at sea level. *Aerospace Med.* 1970. 41:849-53.
3. Banchemo N, Sime F, Peñaloza D, Cruz J, Gamboz R, Marticorena E. Pulmonary artery pressure, cardiac output, and arterial oxygen saturation during exercise at high altitude and sea level. *Circulation.* 1966. 33:249-62.
4. Cruz-Jibaja J, Banchemo N, Sime F, Peñaloza D, Gamboa R, Marticorena E. Correlation between pulmonary arterial pressure and level of altitude. *Dis Chest.* 1964. 46:446-51.
5. Marticorena EL, Ruiz J, Severino Galvez J, Peñaloza J. Systemic blood pressure in White men born at sea level: changes after long residence at high altitudes. *Am J Cardiol.* 1969. 23: 364-8.
6. Marticorena E, Tapia FA, Dyer J, Severino J, Banchemo N, Gamboa R, Kruger H, Peñaloza D. Pulmonary edema by ascending to high altitudes. *Dis Chest.* 1964. 45:273-83.

7. Peñaloza D, Arias-Stella J, Sime F, Recavarren S, Marticorena E. The heart and pulmonary circulation in children at high altitudes physiological, anatomical and clinical observations. *Pediatrics*. 1964. 34:568-82.
8. Peñaloza D, Echevarría M. Electrocardiographic observations on ten subjects at sea level and during one year of residence at high altitudes. *Am Heart J*. 1957. 54:811-82.
9. Peñaloza D, Gamboa R, Dyer J, Echevarría M, Marticorena E. The influence of high altitudes on the electrical activity of the heart. I. Electrocardiographic and vectorcardiographic observations in the newborn, infants and children. *Am Heart J*. 1960. 59:111-28.
10. Peñaloza D, Gamboa R, Dyer J, Echevarría M, Marticorena E. The influence of high altitudes on the electrical activity of the heart. II. Electrocardiographic and vectorcardiographic observations in adolescence and adulthood. *Am Heart J*. 1961. 61:101-15.
11. Peñaloza D, Sime F. Circulatory dynamics during high altitude pulmonary edema. *Am J Cardiol*. 1969. 23:369-78.
12. Peñaloza D, Sime F. Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am J Med*. 1971. 50:728-43.
13. Peñaloza D, Sime F, Banchemo N, Gamboa R. Pulmonary hypertension in healthy man born and living at high altitudes. *Med thorac*. 1962. 19:449-60.
14. Peñaloza D, Sime F, Banchemo N, Gamboz R, Cruz J, Marticorena E. Pulmonary hypertension in healthy man born and living at high altitudes. *Am J Cardiol*. 1963. 11:150-7.
15. Peñaloza D, Sime F, Ruiz L. Cor pulmonale in chronic mountain sickness: present concept of Monge's disease. In: High altitude physiology: cardiac and respiratory aspects, edited by Porter, R. and Knight, J. London; Churchill Livingstone, 1971. 41-60.
16. Sime F, Banchemo N, Peñaloza D, Gamboa R, Cruz J, Marticorena E. Pulmonary hypertension in children born and living at high altitudes. *Am J Cardiol*. 1963. 11:143-9.
17. Sime F, Peñaloza D, Ruiz D. Bradycardia, increased cardiac output, and reversal of pulmonary hypertension in altitude natives living at sea level. *Br Heart J*. 1971. 33:647-57.
18. Sime E, Peñaloza D, Ruiz L, Gonzales N, Covarrubias E, Postigo R. Hypoxemia, pulmonary hypertension and low cardiac output in newcomers at low altitude. *J Appl Physiol*. 1974. 36:561-5.
19. Sime F. Dormir en Los Andes: contribución del sueño en la etiopatogenia de la enfermedad de Monge. *Acta Andina*. 1995. 4:13-24.
20. Arias-Stella J, Saldaña M. The muscular pulmonary arteries in people native to high altitude. *Med Thorac*. 1962. 19: 484-493.
21. Arias-Stella J, Saldaña M. The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people native to high altitude. *Circulation* 1963. 28:915-25.
22. Arias-Stella J, Castillo Y. The muscular pulmonary arterial branches in stillborn natives of high altitude. *Laboratory Investigation*. 1966. 15: 1951-9.
23. Saldaña M, Arias-Stella J. Studies on the structure of the pulmonary trunk. I. Normal changes in the elastic configuration of the human pulmonary trunk at different ages. *Circulation*. 1963. 27: 1086-93.
24. Saldaña M, Arias-Stella J. Studies on the structure of the pulmonary trunk. II. The evolution on the elastic configuration of the pulmonary trunk in people native to high altitudes. *Circulation*. 1963. 27: 1094-100.
25. Saldaña M, Arias-Stella J. Studies on the structure of the pulmonary trunk. III. The thickness of the medio of the pulmonary trunk and ascending aorta in the high altitude native. *Circulation*. 1963. 27: 1101-104.
26. Arias-Stella J, Recavarren S. Right ventricular hypertrophy in native children living at high altitude. *Am J Pathol*. 1962. 41:55-64.
27. Recavarren S, Arias-Stella J. Topography of right ventricular hypertrophy in children native to high altitude. *Amer J Pathol*. 1962. 41:467.
28. Recavarren S, Arias-Stella J. Growth and development of the ventricular myocardium from birth to adult life. *Brit Heart J*. 1964. 26:187.
29. Recavarren S, Arias-Stella J. Right ventricular hypertrophy in people born and living at high altitudes. *Brit Heart J*. 1964. 26:806.
30. Von Euler US, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand*. 1946. 12:301-20.
31. Motley HL, Cournand A, Werko L, Himmelstein A, Dresdale D. The influence of short periods of induced acute anoxia upon pulmonary artery pressures in man. *AmJ Physiol*. 1947. 150:315-24.
32. Fishman AP, McClement J, Himmelstein A, Cournand A. Effects of acute anoxia on the circulation and respiration in patients with chronic pulmonary disease studied during the "steady state". *J Clin Invest*. 1952. 31:770-81.
33. Arias-Stella J. Morphological patterns; mechanism of pulmonary hypertension. Life at high altitudes. Proceedings of the special session held during the Fifth Meeting of the PAHO Advisory Committee on Medical Research. Pan American Health Organization Scientific Publication. 1966. 140: 9-12.

Correspondencia: javier@ariasstella.com.pe

Recibido: 08 de julio de 2011
Aceptado: 14 de agosto de 2011

Hipertensión Pulmonar en Grandes Alturas: Evaluación Invasiva y no Invasiva de la Presión Arterial Pulmonar

Dante Peñaloza ^{1, 2}

Resumen

Antecedentes y Objetivos: En los últimos años se han realizado estudios sobre la presión arterial pulmonar (PAP) en grandes alturas utilizando la metodología eco-Doppler y se han mencionado discrepancias con estudios previos realizados con cateterismo cardiaco. Nuestro objetivo es realizar una comparación entre los procedimientos invasivo y no invasivo realizados en grandes alturas e investigar las razones de la discrepancia.

Material y Métodos: Los estudios realizados con eco-Doppler en nativos de la altura y en pacientes con Mal de Montaña Crónico (MMC), en condiciones de reposo y de ejercicio, fueron comparados con estudios previos realizados con cateterismo cardiaco en condiciones similares. Con propósitos de comparación los valores de PAPs ó Δ Ps VD-VA obtenidos por eco-Doppler fueron convertidos a PAPm. En condiciones de ejercicio se comparó los cambios ocurridos en la PAPm y el cardiac output (CO), así como en la gráfica PAPm-CO que relaciona ambas variables.

Resultados: En reposo los valores de la PAPm obtenidos por eco-Doppler en nativos normales son inferiores a los detectados por cateterismo y no denotan hipertensión pulmonar (HP). La diferencia se magnifica en casos con MMC en los cuales el método no invasivo detecta leve HP y el invasivo moderada a severa HP. Durante ejercicio, aún de grado leve, la respuesta de la PAP es mayor en la altura que a nivel del mar, siendo la respuesta hipertensiva pulmonar mucho mayor con el procedimiento invasivo.

Conclusiones: La evaluación de la PAP en la altura con metodología invasiva y no invasiva confirma discrepancias entre ambos procedimientos debido a subestimación de la PAPm por eco-Doppler, tanto en reposo como en ejercicio, siendo la diferencia mucho mayor en pacientes con MMC. La razón de la subestimación es básicamente atribuible a inexactitud en el cálculo de la presión sistólica en las cavidades derechas del corazón.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, eco-Doppler, cateterismo cardiaco, nativo normal de altura, mal de montaña crónico.

Abstract

Background and Objective: In the last years, studies on the pulmonary artery pressure (PAP) at high altitudes with Doppler-echocardiography have been performed, and discrepancies with previous right-heart catheterization studies have been pointed out. Our objective is to carry out a comparative analysis between the invasive and non invasive studies accomplished at high altitude and search the reasons for such discrepancy.

Material and Methods: Studies with Doppler-echocardiography in normal highlanders and patients with Chronic Mountain Sickness (CMS), at rest and during exercise, were compared with previous right-heart catheterization studies undertaken in similar conditions. For comparative purposes, values of sPAP or Δ sP RV-RA obtained by echo-Doppler were converted to mPAP. During exercise, the changes observed in mPAP and cardiac output (CO) as well as in the mPAP-CO plot were compared.

Results: At rest, values of mPAP obtained by Doppler-echocardiography in normal highlanders were lesser than those attained by right-heart catheterization and do not reach the category of pulmonary hypertension (PH). The difference is greater in patients with CMS in whom the non invasive method indicates mild PH while a moderate or severe PH is detected by the invasive technology. During exercise, even of mild degree, the PAP response is greater at high altitude than at sea level, and the pulmonary hypertensive response is much greater with the invasive procedure.

1 Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia

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

Conclusions: The evaluation of the PAP at high altitude performed with the invasive and non invasive technologies confirm discrepancies between both procedures because underestimation of the mPAP values by the non invasive method, both at rest and during exercise, the difference being greater in patients with CMS. The reason for the underestimation is mainly ascribed to inaccuracy in the assessment of the systolic pressures in the right-heart chambers.

Key words: pulmonary hypertension, echo-Doppler, right-heart catheterization, normal highlanders, chronic mountain sickness.

Introducción

En los últimos años se han publicado varios estudios sobre la presión arterial pulmonar en la altura utilizando la tecnología no invasiva Ecocardiografía-Doppler y se han encontrado discrepancias, en ocasiones acentuadas, en relación con estudios hemodinámicos previos realizados con cateterismo cardiaco, clásico procedimiento invasivo. El procedimiento no invasivo se usa cada vez con mayor frecuencia en lugares de altura debido a que el equipo que se requiere, aún el más sofisticado, puede ser transportado a grandes alturas, en tanto que algunas ciudades de moderada altura poseen equipos eco-Doppler estables. Esta metodología permite realizar estudios repetidos para comparar variaciones fisiológicas o para estudios de prevención y tratamiento farmacológicos.

El procedimiento invasivo implica la instalación de laboratorios de cateterismo cardiaco estables en poblaciones de grandes alturas. En la historia de la medicina de altura el laboratorio de cateterismo cardiaco instalado hace décadas en la población de Morococha, Perú, a 4540 m, con el apoyo de la Fuerza Aérea de los Estados Unidos, fue un ejemplo excepcional. Equipos de cateterismo cardiaco actualmente operativos están ubicados en ciudades de moderada altura. En el laboratorio de Morococha investigadores peruanos realizaron estudios hemodinámicos pioneros en sujetos nativos, niños y adultos, investigaciones que no han sido repetidos en grandes alturas con esta tecnología en la época contemporánea.

Existen algunas publicaciones previas indicando que hay una estrecha correlación entre los procedimientos invasivos y no invasivos para la evaluación de la presión arterial pulmonar en la altura. Desde que ese concepto no concuerda con las observaciones realizadas en los últimos años, postulamos la hipótesis de que tales diferencias podrían ser atribuidas a características propias de las metodologías utilizadas y también a la comparación entre grupos de diferentes alturas y edades. Por estas razones consideramos justificado realizar un análisis comparativo utilizando el material obtenido en los recientes estudios

realizados con eco-Doppler en poblaciones de altura.

Material y Métodos

Estudios Invasivo y No Invasivo en Condiciones de Reposo

Tres estudios en La Paz, Bolivia, a 3600 m (1-3) y uno en Cerro de Pasco, Perú, a 4340 m (4) se han realizado en los últimos años con tecnología no invasiva en nativos normales y en pacientes con Mal de Montaña Crónico (MMC). En dos de ellos la presión arterial pulmonar (PAP) se expresa como el gradiente de presión sistólica entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha (ΔP_s VD-AD) ó gradiente de regurgitación transtricuspidéa (RT), gradiente calculado a partir de la velocidad máxima del pico de RT, y aplicando la fórmula modificada de Bernoulli: ΔP_s VD-VA = $4 \times V^2$. En los otros dos estudios la PAP se expresa como presión arterial sistólica (PAPs), deducida de la suma de ΔP_s VD-VA y la presión auricular derecha, estimada generalmente en 5 mm Hg. En ninguno de estos estudios realizados con eco-Doppler se expresó la PAP como presión arterial media (PAPm) utilizando el tiempo de aceleración de la arteria pulmonar.

En contraste, en los estudios invasivos se usa como índice de la PAP la PAPm. Por tanto, con el fin de realizar una comparación válida entre ambas metodologías procedimos a convertir a PAPm los valores obtenidos por eco-Doppler. Para ello los valores de ΔP_s VD-AD fueron primero convertidos a PAPs y posteriormente estos valores fueron convertidos a PAPm mediante fórmulas basadas en la poderosa relación lineal que existe entre PAPm y PAPs (5,6) y cuya validez ha sido recientemente demostrada para los procedimientos invasivos y no invasivos (7). Como referencia de normalidad para la PAP evaluada por eco-Doppler a nivel del mar se consideró el exhaustivo estudio de McQuillan y col (8) y las recientes normas internacionales (9,10). Los valores normales en reposo se definen como un gradiente TR pico de ≥ 2.8 a 2.9 m/seg., con una PAPs límite de 35 mmHg, asumiendo una presión auricular derecha de 5 mm Hg. Con esta

metodología los valores de PAPs se consideran válidos cuando la señal Doppler de RT es confiable y el examen es realizado por un operador experimentado (nivel III, American Society of Echocardiography).

Con el propósito de comparar las investigaciones no invasivas con las invasivas en las mismas ciudades de altura se seleccionó los estudios realizados con cateterismo cardíaco llevados a cabo en nativos normales y MMC, tanto en Cerro de Pasco, Perú a 4340m (11) como en La Paz, Bolivia, a 3600 m (12,13). El análisis incluye el estudio en MMC efectuado en Lhasa, Tibet a 3600 m (14) y nuestras observaciones en 38 nativos normales de Morococha, Perú, a 4540 m (15). No se han considerado algunos estudios invasivos realizados en China y Kyrgyzstan por haber sido realizados en nativos de la altura después de una semana o más de haber sido trasladados a lugares bajos. Como referencia de normalidad para la PAP evaluada por cateterismo cardíaco a nivel del mar hemos considerado la reciente y extensa revisión de Kovacs y col. (16), la cual incluye nuestro estudio de control a nivel del mar realizado en 25 estudiantes de medicina voluntarios (15). Con esta metodología el valor normal de la PAPm según Kovacs y col (16) es 14 ± 3 mm Hg y el valor límite 20 mm Hg ($14 + 2$ DS).

Estudios Invasivo y No Invasivo durante Ejercicio

Existe un sólo estudio durante ligero ejercicio (50 w) realizado recientemente con eco-Doppler en nativos normales y MMC en la Paz, Bolivia (3600 m) (3). De igual modo, existe un sólo estudio, aún no publicado, con eco-Doppler durante ejercicio máximo en nativos normales y MMC realizado recientemente por investigadores europeos en Cerro de Pasco, Perú (4540 m), con la cooperación del Instituto de Investigaciones de la Altura, de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (17). Como referencia de normalidad para la PAP evaluada en forma no invasiva durante ejercicio a nivel del mar seleccionamos 3 estudios, uno de ellos con un subgrupo de atletas, todos realizados con ejercicio máximo (18-20).

En comparación, hay varios estudios con ejercicio realizados en forma invasiva. Uno realizado en nativos normales con ejercicio leve (50 w) en Morococha, Perú (4540 m) (21), otro realizado con igual nivel de ejercicio en pacientes con MMC en Cerro de Pasco, Perú (4340 m) (11). Un estudio en adolescentes con ejercicio leve a moderado (25-100 w) en Leadville, Colorado (3100 m) (22) y otro en nativos normales con ejercicio máximo

(180-200 w) en Lhasa Tibet (3600 m) (23). Como referencia de normalidad para la PAP evaluada en forma invasiva durante ejercicio a nivel del mar seleccionamos los clásicos estudios realizados por investigadores del Instituto Karolinska de Suecia (24-26), así como el estudio realizado en nuestro grupo de control a nivel del mar (21), todos ellos incluidos en la más completa y reciente revisión de Kovacs y col (16). Adicionalmente, se incluyó los datos obtenidos en el grupo normal de control del reciente estudio de Tolle y col (27). Con propósitos de comparación entre las tecnologías invasiva y no invasiva, en condiciones de ejercicio, se estudió los cambios ocurridos en la PAPm y el cardiac output (CO), así como en la gráfica que representa la relación PAP-CO.

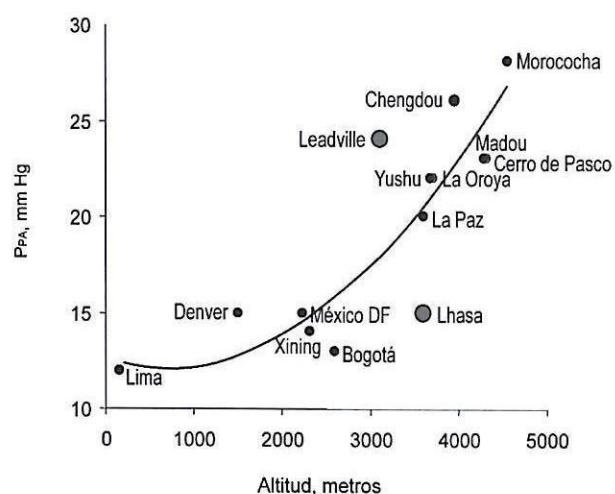


Figura 1: Presión arterial pulmonar y nivel de altitud

Peñaloza D & Arias-Stella J. *Circulation* 115:1132-1146. 2007

Resultados

Estudios Invasivo y No Invasivo en Condiciones de Reposo

La Tabla 1 muestra los valores de la PAPm calculados de los estudios realizados con la tecnología eco-Doppler en las ciudades de La Paz (3600 m) y Cerro de Pasco (4340 m), Las cifras de PAPm en nativos normales fueron 19-20 mmHg en La Paz (1-3) y 20 mm Hg en Cerro de Pasco (4), cifras que no denotan hipertensión pulmonar (HP). La Figura 1 muestra la bien establecida relación entre el nivel de altura y el valor de la PAPm obtenida por cateterismo cardíaco. Esta relación está representada por una curva parabólica, de tal modo que entre los 3500 y 4500 m existe HP de grado leve, entre 21 y 30 mm Hg, en comparación con el valor normal a nivel del mar 14 ± 3 mm Hg, con un límite superior de 20 mm Hg (14 mm Hg $+ 2$ DS).

Tabla 1. Presión Arterial Pulmonar en Mal de Montaña Crónico vs Nativos Normales de la Altura. Datos obtenidos por Eco-Doppler a la Altitud de Residencia.

Primer Autor (Ref.)	Grupo	Número de casos	Edad años	Hemoglobina g/dl	PAPs mm Hg	PAPm* mm Hg
Antezana (17)	MMC	17	40	22	42	26
Vargas (18)	MMC	28	47	24	35	23
	Normal	27	43	17	29	19
	MMC	30	22	19	35	23
	Normal	30	22	17	28	19
Stuber (19)	MMC	30	47	22	35 †	23
	Normal	32	46	17	30 †	20
Maignan (20)	MMC	55	45	23	39 †	26
	Normal	15	44	16.5	30 †	20

Los tres primeros estudios fueron realizados en La Paz, Bolivia (3600 m). El último en Cerro de Pasco (4340m).

* Valores de PAPm calculados: $PAPs \times 0.61 + 2.0$ (5).

† Valores de PAPs calculados: Regurgitación tricúspide + 5 mm Hg (presión auricular derecha asumida).

La Figura 2 muestra la diferencia entre los procedimientos invasivo y no invasivo cuando se analizan los nativos normales y demuestra que los valores obtenidos con eco-Doppler en las mismas ciudades son definitivamente inferiores. La misma figura demuestra que la diferencia entre ambos procedimientos se magnifica en forma notoria cuando se analiza los resultados obtenidos en

los pacientes con MMC. Los estudios con eco-Doppler en MMC muestran valores ligeramente mayores que los obtenidos en nativos normales con el mismo procedimiento, denotando leve HP (PAPm 23 a 26 mm Hg), en tanto que la mayoría de estudios con cateterismo en MMC muestran HP de grado moderado (PAPm 31–40 mm Hg) a severo (PAPm >40 mm Hg).

Estudios Invasivo y No Invasivo durante Ejercicio

La Tabla 2 muestra los valores de la PAPm y el gasto cardiaco o cardiac output (CO) en reposo y ejercicio obtenidos por cateterismo cardiaco tanto en residentes normales de nivel del mar como en nativos de la altura, de ellos tres estudios en nativos normales y uno en pacientes con MMC. La Tabla 2 muestra las referencias correspondientes a cada estudio. Con excepción de nuestro estudio realizado con 50 watts, los estudios a nivel del mar fueron realizados con carga de trabajo creciente hasta llegar a ejercicio submáximo o máximo, como se puede apreciar por el nivel creciente de watts y el consumo de oxígeno. En general, a nivel del mar el ejercicio ligero duplica el CO y el ejercicio máximo lo triplica, en tanto que la PAPm incrementa en un 50% con el ejercicio ligero y en un 100% con el ejercicio máximo.

Los estudios de ejercicio realizados por nuestro grupo en grandes alturas, tanto en nativos normales como en pacientes con MMC, fueron realizados con ligera carga de trabajo (50 w). El CO se duplicó, como a nivel del mar, pero la PAPm incrementó en 100% o más a pesar del leve grado

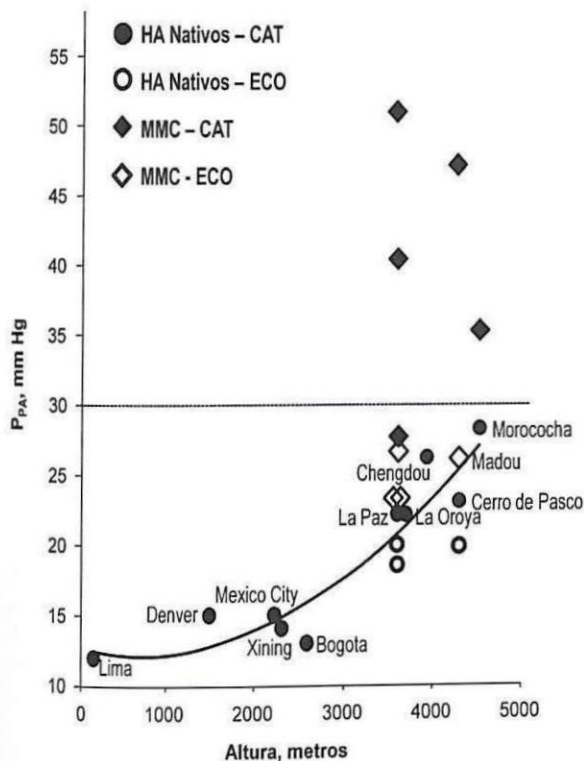
**Figura 2:** PAP y altura en nativos normales y MMC. Estudios con cateterismo cardíaco y Eco-Doppler

Tabla 2. PAPm y Cardiac Output en Reposo y Ejercicio. Estudios con Cateterismo a Nivel del Mar y en Grandes Alturas

Residentes a Nivel del Mar				
Estudios	CO reposo	CO ejercicio	PAPm reposo	PAPm ejercicio
	L/min	L/min	mm Hg	mm Hg
a	6.5	11.1	12	18
b	7.9	17.9	12	18
c	7.5	23.0	14	22
d	9.2	19.0	14	25
e	9.2	26.3	14	29
f	6.8	15.5	14	27

Residentes de Altura				
Estudios	CO reposo	CO ejercicio	PAPm reposo	PAPm ejercicio
	L/min	L/min	mm Hg	mm Hg
a	6.2	11.9	29	60
b	5.7	10.3	25	54
c	5.1	18.3	15	35
d	6.4	11.5	37	82

Autores - Nivel del mar		Nivel de carga, watts	Consumo de O ₂ , cc/min/m ²
a. Banchemo et al. (21)		50	153 → 714
b. Bevegard et al. (24)		Creciente	52 → 1074
c. Holmgren et al. (26)		Creciente	154 → 1557
d. Bevegard et al. (25) Atletas		Creciente	183 → 924
e. Bevegard et al. (25) Atletas		Creciente	183 → 1764
f. Tolle et al. (27)		25 → Agotamiento	

Autores - Altura		Nivel de carga, watts
a. Banchemo et al. (21)		50
b. Vogel et al. (22)		25 → 100
c. Groves et al. (23)		60 → 200
d. Penaloza, Sime (11) MMC		50

de ejercicio. Un resultado similar fue obtenido por el grupo de Grover en Leadville, Colorado. Una excepción fue el resultado de Groves y col en nativos normales de Lhasa, Tibet (3600 m) realizados con carga máxima, a pesar de lo cual los cambios obtenidos en el CO y la PAPm fueron similares a los observados a nivel del mar.

La Figura 3 ilustra gráficamente la relación PAPm - CO en estos estudios. Hay una clara diferencia en la pendiente de las líneas que representan esta relación a nivel del mar y en la altura. La pendiente de dichas líneas es mucho más pronunciada en la altura que a nivel del mar a pesar de que la carga de trabajo es menor, con la única excepción de la línea que representa esta relación en el estudio de Lhasa, Tibet, cuyo comportamiento es similar al ejercicio realizado a nivel del mar.

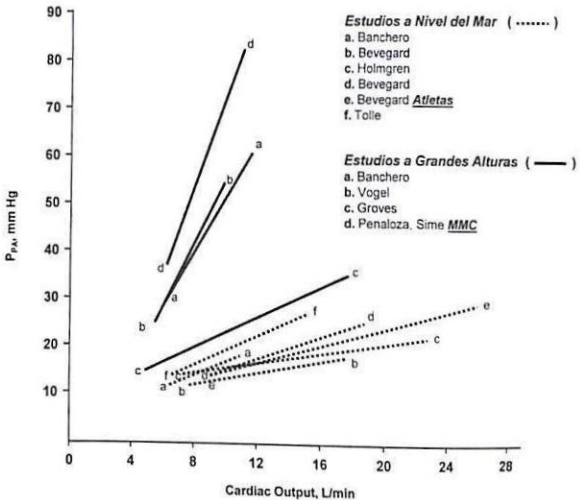


Figura 3: PAP y Cardiac Output en reposo y ejercicio. Estudios a NM y altura con cateterismo cardiaco

Tabla 3. PAPm y Cardiac Output en Reposo y Ejercicio. Estudios con Eco-Doppler a Nivel del Mar y en Grandes Alturas

Residentes a Nivel del Mar				
Estudios	CO reposo	CO ejercicio	PAPm reposo	PAPm ejercicio
	L/min	L/min	mm Hg	mm Hg
a	4.0	11.0	12	17
b	4.8	13.2	18	36
c	5.0	14.4	19	24
d	4.7	18.0	14	31
Residentes de Altura				
Estudios	CO reposo	CO ejercicio	PAPm reposo	PAPm ejercicio
	L/min	L/min	mm Hg	mm Hg
a	4.1	7.0*	20	29
b	4.2	7.1*	23	39

Autores - Nivel del mar	Nivel de carga, watts
a. Bossone et al. (18)	40 → 240
b. Bossone et al. (18) Atletas	40 → 240
c. Grünig et al. (19)	25 → 200
d. Argiento et al. (20)	20 → 170

Autores - Altura	Nivel de carga, watts
a. Stuber et al. (3)	50
b. Stuber et al. (3) MMC	50

*Valor asumido según carga

La Tabla 3 muestra los valores de la PAPm y el CO en reposo y ejercicio obtenidos por tecnología no invasiva o eco-Doppler en residentes normales de nivel del mar como en nativos de la altura. La Tabla muestra las referencias correspondientes a cada estudio. Todos los estudios a nivel del mar fueron realizados con carga máxima como se puede apreciar por la variación creciente de la carga de trabajo expresada en watts. El porcentaje de incremento en el CO fue similar al observado con el método invasivo si se tiene en cuenta que los valores basales con el método no invasivo son menores en casi 50% en relación a los descritos con el cateterismo. La respuesta de la PAPm es del 100% en dos estudios y es menor en los otros dos.

La Tabla 3 muestra también el único estudio de ejercicio en la altura con el método no invasivo. Es una investigación reciente realizada en la Paz, Bolivia (3640 m) en nativos normales y en pacientes con MMC, utilizando una carga mínima de 50 w. En comparación con el método invasivo el porcentaje de incremento en el CO es aproximadamente similar, teniendo en cuenta que las cifras basales en el método no invasivo son menores en comparación con el procedimiento invasivo. El incremento de la PAPm es definidamente menor

que en los estudios con cateterismo cardíaco. Sin embargo, los autores resaltan un incremento significativamente mayor en sus pacientes con MMC en comparación con los nativos normales estudiados con eco-Doppler (3).

La Figura 4 muestra que la pendiente de las líneas que representan la relación PAPm–CO difiere entre nivel del mar y la altura, pero la diferencia no es tan pronunciada como la observada con el método invasivo. Muestra también que el incremento de la PAPm en respuesta al ejercicio en la altura es mucho menor que el observado con el cateterismo cardíaco.

La Figura 5 es una gráfica compuesta en base a las Figuras 3 y 4 y demuestra en forma muy objetiva las diferencias observadas en la relación PAPm –CO durante el ejercicio entre los métodos invasivo y no invasivo cuando estas tecnologías son aplicadas a nivel del mar y en la altura. Se muestran todos los estudios realizados en la altura con ambos procedimientos. A nivel del mar se han seleccionado dos ejemplos de ligero ejercicio (uno invasivo y otro no invasivo) y dos ejemplos de ejercicio máximo (uno invasivo y otro no invasivo). Se ha incluido también la línea (en azul) que representa la revisión más reciente y más

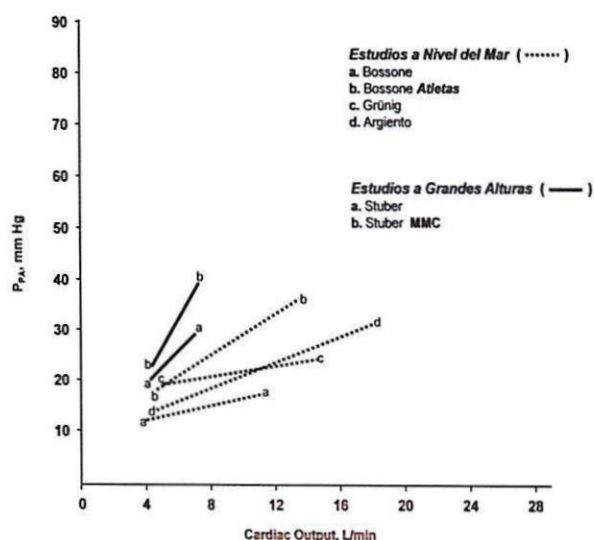


Figura 4: PAP y Cardiac Output en reposo y ejercicio. Estudios a NM y altura con Eco-Doppler

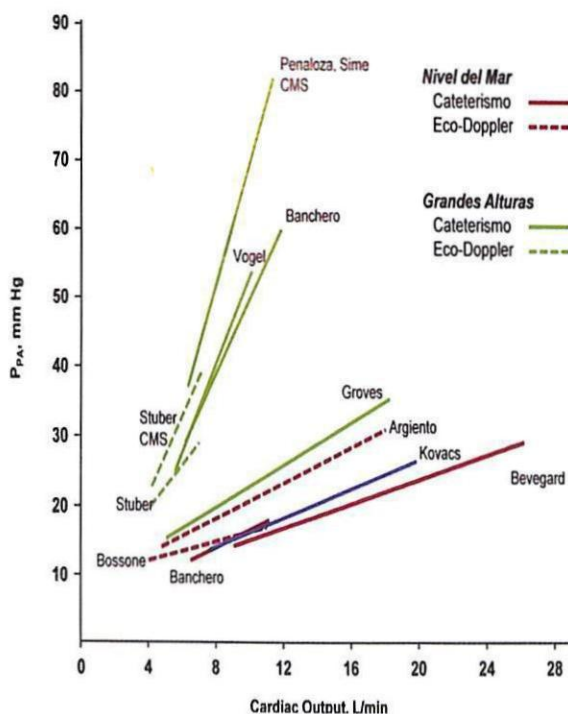


Figura 5. PAP y Cardiac Output con en reposo y ejercicio. Estudios a NM y altura con cateterismo y Eco-Doppler

extensa de los estudios realizados con cateterismo cardiaco (16). En esta gráfica hay 3 observaciones importantes: 1) Con excepción del estudio en nativos tibetanos, genéticamente adaptados a la altura, la respuesta de la PAP al ejercicio con ambos métodos es mucho mayor en la altura que a nivel del mar a pesar de emplearse carga de grado leve.

2) La respuesta de la PAP al ejercicio en la altura es mucho mayor con el procedimiento invasivo que con la tecnología no invasiva. 3) Los valores absolutos del CO en reposo son definitivamente menores en la metodología no invasiva que en la tecnología invasiva, tanto a nivel del mar como en la altura.

Discusión

La evaluación de la presión arterial pulmonar en la altura por los métodos invasivo y no invasivo requiere el conocimiento previo de la definición de HP y la ubicación de la HP de la altura en el contexto de la clasificación actual de la HP según las normas más recientes sobre este tópico.

Definición Tradicional de Hipertensión Pulmonar a Nivel del Mar

De acuerdo con el Registro de Hipertensión Pulmonar Primaria (HPP), iniciado por el National Heart, Lung and Blood Institute en 1981, la definición de HP implica la existencia de un valor de PAPm > 25 mm Hg en condiciones de reposo y > 30 mmHg durante el ejercicio (28). Debe notarse que este criterio fue derivado de un registro de pacientes con HPP, entidad clínica actualmente denominada Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática (HAPI), en la cual es frecuente el hallazgo de severa HP asociada a lesiones oclusivas de las arterias pulmonares (29). Este criterio se continúa usando para la selección de pacientes en los registros y ensayos clínicos relacionados con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), principalmente HAPI y otras variedades de HAP, que corresponden a Grupo 1 de la actual Clasificación de HP (30). Recientes consensos y guías internacionales han validado el criterio para este grupo de HP (31-34). Esta norma ha agregado criterios adicionales para el diagnóstico de la HAP, tales como un valor de la presión "wedge" pulmonar (PwP) ≤ 15 mm Hg y un valor de la resistencia vascular pulmonar (RVP) ≥ 2.5 u Wood (una unidad Wood = 80 din. seg.cm⁻⁵).

Rango y Definición de la Presión Arterial Pulmonar en Residentes a Nivel del Mar

El rango de la PAPm en personas normales que residen a nivel del mar no ha sido bien definido por décadas. Recientemente Kovacs y col. revisaron 1,932 estudios de cateterismo cardiaco de los cuales seleccionaron 47 publicados en la literatura inglesa, francesa y alemana, realizados 13 países, con un total de 1187 sujetos sanos voluntarios que fueron estudiados en reposo y ejercicio (16). Los estudios seleccionados fueron aquellos

realizados con el mayor rigor científico. Entre ellos fue seleccionado, como único estudio de Ibero-América, la investigación realizada por nuestro laboratorio a nivel del mar en 25 estudiantes de medicina voluntarios y que sirvió como grupo de control para nuestros estudios realizados en la altura (11,15,21,35).

El análisis de Kovacs y col. muestra que el valor promedio de la PAPm en las personas normales, en condiciones de reposo, es 14 ± 3 mm Hg con un rango de 8 a 20 mm Hg (valor medio ± 2 DS). Ello significa que el criterio de HP debería ser basado en un valor de PAPm > 21 mm Hg, lo cual concuerda con el criterio clínico práctico que se aplica a nivel del mar, el cual considera 3 niveles de HP: leve, PAPm 21 a 30 mm Hg; moderada, PAPm 31 a 40 mm Hg; y severa, PAPm > 40 mm Hg.

Para los casos de probable HAPI y otras variedades de HAP, se ha propuesto considerar como una "zona gris" o período de pre-HP al tramo de la PAPm comprendido entre 21 y 24 mm Hg (33,34). Esta área podría corresponder a casos asintomáticos de HAPI en los cuales está indicado estudiar la respuesta de la presión pulmonar al ejercicio o al estímulo hipóxico (36,37). La Tabla 4 muestra los parámetros hemodinámicos en reposo obtenidos por cateterismo cardíaco en las personas normales que residen a nivel del mar. La Tabla 5 y la Fig. 6 muestran los cambios hemodinámicos

que se observan en la PAPm y el CO durante el ejercicio en el mismo grupo de personas normales a nivel del mar (16). Sin embargo, Kovacs y col. refieren que los valores normales durante el ejercicio son dependientes de la edad y el grado de ejercicio y señalan que las observaciones realizadas no avalan el valor límite >30 mm Hg propuesto tradicionalmente, por lo cual se requiere de mayores investigaciones para definir el límite máximo de la PAP durante el ejercicio.

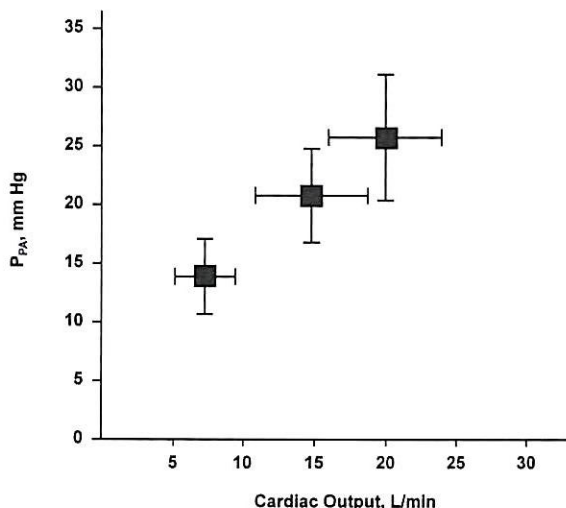


Figura 6. Relación entre PAPm y Cardiac Output en sujetos normales a nivel del mar. Reposo, ejercicio ligero y ejercicio máximo.

Tabla 4. Hemodinámica en Reposo. Valores obtenidos por Cateterismo. Valores promedio de 47 estudios (1,187 sujetos). Kovacs, 2009

	Valor medio \pm DE
PAPm mmHg	14.0 ± 3.3
PAPs mmHg	20.8 ± 4.4
PAPd mmHg	8.8 ± 3.0
PwP mmHg	8.0 ± 2.9
FC lat/min	76 ± 14
Gasto cardíaco L.min	7.3 ± 2.3
Índice cardíaco L.min.m ²	4.1 ± 1.3
RVP din.s.cm ⁻⁵	74 ± 30

Kovacs et al. Eur Respir J (2009)

Tabla 5. Hemodinámica en Ejercicio. Valores obtenidos por Cateterismo. Valores promedios de 47 estudios (1,187 sujetos). Kovacs, 2009

	Reposo	Ejercicio Ligero	Ejercicio Máximo
PAPm mm Hg	13.8 ± 3.1	20.8 ± 4.0	25.6 ± 5.6
PwP mm Hg	5.9 ± 2.8	9.1 ± 4.2	14.9 ± 7.9
FC lat/min	82 ± 16	103 ± 14	170 ± 14
Gasto cardíaco L.min	7.4 ± 2.2	14.9 ± 3.9	20.0 ± 3.8

Kovacs et al. Eur Respir J (2009)

Definición de Hipertensión Pulmonar en la Altura

Definir HP en la altura no es una tarea fácil. Hay una relación directa entre el nivel de altura y el grado de la PAPm y esta relación está representada por una curva parabólica de tal forma que por encima de los 3500 m existe HP en el nativo normal de la altura (Figura 1) (35). El hallazgo de discreta HP en el nativo normal de grandes alturas es un hecho fisiológico y está asociado a niveles adaptativos de hipoxemia y policitemia. El hallazgo de moderada a severa HP en los pacientes con MMC está asociado con acentuada hipoxemia y severa policitemia. No existen registros o ensayos clínicos controlados diseñados para investigar el rango de la PAPm normal para cada nivel de altitud. La idea de establecer un valor máximo único, resultante de una mixtura de presiones obtenidas en diferentes alturas, no es un concepto aceptable. Por tanto, consideramos razonable interpretar los niveles de la PAPm en el nativo normal y en los pacientes con MMC tomando como término de comparación el rango normal de PAPm en sujetos normales a nivel

del mar (16) y, concordantemente, los tres niveles de HP establecidos en la práctica clínica para el sujeto normal de nivel del mar.

Categoría de la Hipertensión Pulmonar de la Altura en la Clasificación Actual de la Hipertensión Pulmonar

En el 4to Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar realizado en Dana Point, California (30), se estableció una Clasificación de la HP que tiene algunas innovaciones en relación a las clasificaciones propuestas el 3er Simposio de Venecia, Italia (38) y en el 2do Simposio de Evian, Francia. La clasificación considera 5 grupos de HP (Tabla 6). En el Grupo 3 de esta clasificación se incluye la HP de la altura con la denominación "Exposición crónica a las grandes alturas". Esta lacónica mención a la HP en la altura es insuficiente para los interesados en este tema. Por lo tanto, proponemos una clasificación detallada de la HP en grandes alturas, acorde con los conocimientos actuales (Tabla 7).

Tabla 6. Clasificación Clínica Actual de la Hipertensión Pulmonar. 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2009

1. Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP):
HAP Idiopática, HAP hereditaria, HAP asociada a varias condiciones clínicas:
colagenopatías, infección VIH, cardiopatías congénitas
2. HP debida a enfermedades de las cavidades izquierdas del corazón.
3. HP debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia:
EPOC, enfermedad intersticial, desordenes del sueño.
Exposición crónica a grandes alturas
4. HP tromboembólica pulmonar
5. HP debida a mecanismos multifactoriales

4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. JACC 2009

Tabla 7. Clasificación de la Hipertensión en Grandes Alturas.

1. HP en la Exposición Crónica a Grandes Alturas
 - 1.1. HP asintomática del nativo normal de GA
 - 1.2. Mal de Montaña Crónico (Andes y Asia)
 - 1.3. Enfermedad Cardíaca de GA (China)
 - 1.4. Corazón Pulmonar Crónico de GA (Kyrgyzstan)
2. HP en la Exposición Subaguda a Grandes Alturas
 - 2.1. Mal de Montaña Subagudo Infantil (China)
 - 2.2. Mal de Montaña Subagudo del Adulto (Himalayas)
3. HP en la Exposición Aguda a Grandes Alturas
 - 3.1. HP asintomática en el residente de NM que asciende a GA
 - 3.2. Edema Pulmonar Agudo por Ascensión a GA

Peñaloza D. Hipertensión Pulmonar en Grandes Alturas: Conceptos Emergentes. Rev Peruana Cardiol 2011; 37:67-76

HP asintomática, de grado leve, se observa en el nativo normal de grandes alturas (15,35,39). HP de grado leve se observa también en el residente normal de nivel del mar que asciende a grandes alturas, tanto en el que permanece asintomático como en el que desarrolla mal de montaña agudo benigno (soroche) y en casos de edema pulmonar sub-clínico (40-43). HP de grado moderado a severo se observa en las enfermedades crónicas por desadaptación a la altura. Estas enfermedades crónicas han sido descritas con variables denominaciones en diferentes áreas geográficas: Mal de Montaña Crónico (MMC) descrito originalmente por los profesores Monge Medrano y Hurtado en los Andes del Perú, High Altitude Heart Disease (Enfermedad Cardíaca de Grandes Alturas), descrita en China (44) y High Altitude Cor Pulmonale (Corazón Pulmonar de Grandes Alturas), descrita en Kyrgyzstan (45). Estas diferentes denominaciones corresponden a una misma enfermedad con diferentes matices. Los mayores grados de HP, hipoxemia y politemia se observan en el MMC. HP también de grado moderado o severo, se observa en el edema pulmonar agudo por ascensión a la altura (EPAA) (46) y en el mal de montaña subagudo (MMS), tanto en su forma infantil (47) como en la variedad adulta (48).

Comparación entre los Procedimientos Invasivo y No Invasivo para el Estudio de la Presión Arterial Pulmonar en la Altura

En los últimos años, los estudios sobre la circulación pulmonar en la altura se están realizando con tecnología no invasiva eco-Doppler. Si bien esta tecnología proporciona medidas estimadas y no medidas directas intracardiacas e intravasculares como lo hace el cateterismo cardíaco, la tecnología eco-Doppler ha hecho progresos considerables en los últimos años tanto para la evaluación de la HP como de la estructura y función del ventrículo derecho y se han desarrollado índices con alto valor de sensibilidad y especificidad (9,10,49,50). Sin embargo, la aplicación de esta reciente tecnología a los estudios de la circulación pulmonar requiere de un alto nivel de especialización (8). A continuación se discuten los resultados obtenidos en el análisis comparativo entre la metodología invasiva y no invasiva para la evaluación de la PAP en la altura.

Comparación entre los Procedimientos Invasivo y No Invasivo en Condiciones de Reposo.

Los resultados obtenidos (Tabla 1 y Figura 2) muestran que los valores de PAPm obtenidos por eco-Doppler en nativos normales de grandes alturas

(1-4) son inferiores a los descritos por cateterismo y no alcanzan el criterio de HP establecido para la tecnología no invasiva. En contraste, los resultados de los estudios realizados por cateterismo por encima de los 3500 m corresponden a la categoría de HP de grado ligero (PAPm 21-30 mm Hg), observándose los valores más altos en los nativos normales de Morococha (4,500 m) (15,35).

Las diferencias entre los procedimientos invasivo y no invasivo se magnifican notablemente cuando se analiza la PAP en pacientes con MMC. La mayoría de los estudios con cateterismo muestran HP de grado moderado (PAPm 31-40 mm Hg) a severo (PAPm >40 mm Hg) y los valores de PAPm quedan fuera del área que corresponde a la correlación normal entre nivel de altura y la presión arterial pulmonar (Figura 2) (11,13,14,35). En contraste, los estudios de MMC realizados en las mismas ciudades con eco-Doppler muestran discreto grado de HP (1-4). En el caso particular del estudio realizado por Vargas y Spielvogel, la PAPm en casos de MMC fue 23 mm Hg, valor similar al encontrado por cateterismo en nativos normales de La Paz. El resultado obtenido por estos autores es incompatible con el hallazgo de moderada o definida hipertrofia ventricular derecha detectada por electrocardiografía en los mismos pacientes (2).

Las diferencias mencionadas entre los procedimientos invasivo y no invasivo para la evaluación de la PAP en la altura, hacen contraste con reportes previos indicando una estrecha correlación entre ambos procedimientos (51,52). Sin embargo, uno de estos reportes es un estudio experimental limitado a un grupo de montañistas de nivel del mar sometidos a exposición aguda a grandes alturas para explorar su susceptibilidad al EPAA (51). En el otro estudio sólo en un 28 % de los sujetos de altura se pudo obtener una señal Doppler de RT de adecuada calidad (52).

Recientes estudios prospectivos realizados a nivel del mar en centros de renombre internacional, en gran número de pacientes con variable grado de HP de diferente etiología, han demostrado que hay pobre concordancia entre los valores de PAPs determinados por el cateterismo cardíaco y el eco-Doppler, lo cual resulta en frecuente subestimación de los valores de la PAPs por el método no invasivo a tal punto que grados severos de HP determinados por cateterismo son considerados como HP de grado ligero o moderado por eco-Doppler (53-55). En estas investigaciones se determinó la PAPs por cateterismo y eco-Doppler realizados en forma simultánea o con escasa diferencia temporal. El grado de exactitud y concordancia entre los procedimientos se determinó utilizando

el método analítico de Bland-Altman. Estos estudios concluyen que si bien el eco-Doppler es en la actualidad un método útil para la evaluación clínica de la HP, especialmente para el estudio seriado de cambios en respuesta a la terapia, no puede reemplazar al cateterismo cardiaco para la evaluación hemodinámica definitiva de la HP.

Una de las razones para las limitaciones del eco-Doppler es que en un significativo porcentaje de casos (>20%) no se obtiene una adecuada señal de RT y la proporción es mucho mayor cuando se trata de grados discretos de HP (8) como ocurre en los nativos normales de la altura. Otra razón es la estimación arbitraria de la presión en la aurícula derecha la cual en realidad varía con el grado de HP. Una mejor alternativa para la estimación de la presión auricular derecha en el método no invasivo está basada en la dimensión de la vena cava inferior y los cambios en su calibre con la respiración, pero esta medición es técnicamente más difícil, especialmente en el nativo de la altura debido a su particular morfología torácica.

Las diferencias descritas entre los procedimientos invasivo y no invasivo en los estudios realizados en la altura indican que no son tecnologías estrictamente comparables. El número de estudios que se han realizado hasta el presente en la altura con ambas metodologías es aún escaso lo cual es una limitación para proceder a un análisis comparativo con base estadística. Sin embargo, nuestras observaciones en la altura coinciden con recientes estudios realizados en gran escala y con estricto análisis estadístico a nivel del mar (53-55). Los resultados de nuestro análisis comparativo deben tenerse presente en futuras investigaciones de la PAP en grandes alturas. Adicionalmente a la tecnología empleada, debe tenerse presente el efecto combinado del nivel de altura y la edad sobre la presión arterial pulmonar (39,56) con el fin de evitar errores comparativos observados en recientes estudios (57).

Comparación entre los Procedimientos Invasivo y No invasivo Durante Ejercicio

Los resultados obtenidos (Tabla 2 y Figura 3) muestran los estudios de ejercicio realizados con cateterismo cardiaco, tanto en la altura (11,21,22,23) como a nivel del mar (21,24-27). Se observan los cambios ocurridos en los valores de la PAPm y el CO, así como en las líneas que representan la relación PAPm-CO. A nivel del mar, los estudios a baja carga duplican el CO e incrementan la PAPm en un 50%. Los estudios a carga máxima triplican el CO e incrementan la PAPm en 100%. En la altura, la mayoría de

los estudios son a baja carga (50 watts) y el CO duplica como a nivel del mar, sin embargo la PAPm incrementa en 100% o más a pesar del discreto ejercicio. Este singular hallazgo es atribuible a la gruesa capa media de células musculares lisas que existe en las arterias pulmonares distales y en las arteriolas, lo cual reduce el lumen vascular y aumenta la resistencia vascular pulmonar en el nativo de la altura (11,15,21,35).

La Figura 3 muestra que las líneas que representan la relación PAPm-CO exhiben una clara divergencia entre altura y nivel del mar, siendo la pendiente mucho mayor en los estudios realizados en la altura lo cual es básicamente debido a la estructura vascular pulmonar antes mencionada. Una excepción es el resultado observado en el estudio de Groves y col realizado en Lhasa, Tibet (3600 m). Estos autores mencionaron por primera vez en 1993 que los nativos tibetanos, con el más antiguo ancestro de vida en la altura, tienen la PAPm en reposo normal como el habitante de la costa debido a que están plenamente adaptados a la vida en la altura y tienen una estructura normal en las arterias pulmonares distales (23). Los autores hicieron también observaciones en ejercicio a carga máxima en los nativos tibetanos pero los resultados no fueron discutidos en su publicación. Con los datos reportados por estos autores construimos la línea que representa la relación PAPm-CO y, como muestra la Figura 3, la pendiente de dicha línea es similar a la observada en los estudios de ejercicio a nivel del mar lo que confirma, también durante el ejercicio, la hipótesis de la adaptación genética a la altura en este grupo poblacional.

La Tabla 3 y la Figura 4 muestran los estudios realizados con la tecnología no invasiva eco-Doppler, tanto a nivel del mar (18,19,20) como en la altura (3). Se observan los cambios ocurridos en los valores de la PAPm y el CO, así como las líneas que representan la relación PAPm-CO. A nivel del mar, todos los estudios son a carga máxima y el CO se triplica en tanto que la PAPm incrementa en forma variable, 50% en 2 estudios y 100% en los otros dos. En la altura, el único estudio en ejercicio con eco-Doppler es el de Stuber y col. y fue realizado a baja carga (50 watts) en nativos normales y en pacientes con MMC. En ambos grupos el CO incrementó casi al doble en tanto que la PAPm tuvo un comportamiento distinto en ambos grupos. La PAPm incrementó con el ejercicio en 45% en el nativo normal y 70% en los pacientes con MMC. Se observa también, en comparación con los estudios de nivel mar con igual tecnología, que las líneas que representan la relación PAPm-CO tienen mayor pendiente en los

estudios realizados en la altura, particularmente en los casos con MMC.

La Figura 5 diseñada con los datos de las Tablas 2 y 3, es un diagrama comparativo entre los estudios invasivos y no invasivos realizados a nivel del mar y en la altura. Se muestran todos los estudios realizados en la altura. A nivel del mar se ha seleccionado dos estudios a baja carga, uno con cateterismo y otro con eco-Doppler y, de igual modo, dos estudios de ejercicio máximo, uno con cateterismo y otro con eco-Doppler. En este diagrama se ha agregado la línea (en azul) que representa los valores promedios de PAPm y CO, en reposo y ejercicio, obtenidos por cateterismo en la revisión realizada por Kovacs y col, como representativa del mayor número de casos estudiados a nivel del mar con ejercicio máximo (16).

Cuando la comparación se hace entre nivel del mar y altura, con ambas metodologías hay una definida divergencia entre las líneas que representan la relación PAPm-CO, debido particularmente a las variaciones en la PAPm. La diferencia es mayor en los estudios con cateterismo, con excepción del estudio realizado en nativos tibetanos que se comportan como sujetos de nivel del mar debido a su adaptación genética a la altura. Cuando la comparación se hace entre ambas tecnologías no se observa diferencias significativas a nivel del mar. Contrariamente, en la altura los niveles de PAPm alcanzados durante el ejercicio son definitivamente mayores con el método invasivo que con el no invasivo.

La proporción de cambio en el CO con el ejercicio es similar en los procedimientos invasivos y no invasivos. Sin embargo, los valores absolutos de CO en ejercicio aparecen menores en los estudios con eco-Doppler debido a que los valores en reposo con este procedimiento son menores en casi un 50% en relación a los estudios con cateterismo, un hallazgo inherente a la tecnología eco-Doppler y que no ha sido descrito previamente. Esta observación se confirma si se comparan los valores basales de CO obtenidos en los estudios con eco-Doppler con los valores obtenidos por cateterismo en la extensa revisión de Kovacs y col, que se muestran en la Figura 6 y las Tablas 4 y 5. Esta observación es también válida cuando el CO es expresado como índice cardíaco (CO/m²).

Las diferencias entre los procedimientos invasivo y no invasivo cuando los estudios se realizan a grandes alturas, en condiciones de ejercicio, indican que no son tecnologías estrictamente comparables. Las diferencias se observan básicamente en la magnitud de cambios en la PAP, lo cual resulta en una subestimación con la tecnología eco-Doppler

debido a limitaciones técnicas en el cálculo de ΔP_s VD-AD. El número de estudios realizados hasta el presente en la altura, con ambas metodologías, en condiciones de ejercicio es aún escaso lo cual es una limitación para proceder a un análisis comparativo con base estadística. Sin embargo, nuestras observaciones en la altura coinciden con recientes observaciones realizadas en gran escala y con estricto análisis estadístico a nivel del mar (53-55). Futuras investigaciones sobre la PAP en la altura con eco-Doppler en condiciones de ejercicio deben tener presente las diferencias entre las metodologías invasiva y no invasiva.

Conclusiones

En los últimos años se ha realizado estudios de la PAP en grandes alturas, utilizando la metodología no invasiva eco-Doppler y se ha observado discrepancias con estudios previos realizados con el cateterismo cardíaco. Como resultado se ha puesto en duda los mayores valores de la PAP obtenidos con el método invasivo. Por esta razón realizamos una comparación entre los estudios realizados en la altura con ambas metodologías. Se consideraron los estudios reportados en nativos normales y en pacientes con MMC, tanto en condiciones de reposo como en ejercicio. Con propósitos de comparación los valores de PAPs obtenidos por eco-Doppler fueron convertidos a PAPm. En condiciones de ejercicio se comparó los cambios ocurrido en la PAPm y el CO, así como en la gráfica PAPm-CO que relaciona ambos parámetros. Como referencia para apreciar el incremento de la PAP en la altura con los métodos invasivo y no invasivo se tomó en cuenta los valores normales en el habitante de nivel del mar, establecidos recientemente para ambas metodologías en extensas investigaciones y en guías o consensos reconocidos internacionalmente.

En condiciones de reposo, los valores obtenidos por eco-Doppler en nativos normales son inferiores a los detectados por cateterismo y no denotan HP. La diferencia se magnifica en los casos con MMC en los cuales el método no invasivo detecta leve HP y el invasivo moderada a severa HP. Durante ejercicio, aún de grado leve, la respuesta de la PAP con ambos métodos es mayor en la altura que a nivel del mar lo cual tiene relación con la estructura de las arterias pulmonares distales y arteriolas en el habitante de grandes alturas. Una excepción es el nativo tibetano el cual sometido a cateterismo, aún con ejercicio máximo, se comporta como el habitante de nivel del mar debido a su conocida adaptación genética a la altura. La comparación

entre ambos métodos muestra que la respuesta de la PAP durante el ejercicio es mucho mayor con el procedimiento invasivo.

Las diferencias observadas entre ambos métodos cuando se emplean en habitantes de la altura, coinciden con recientes observaciones realizadas a nivel del mar. Como es conocido el método eco-Doppler proporciona valores estimados en comparación con los valores reales intracardíacos e intravasculares obtenidos por el cateterismo cardíaco. El método no invasivo subestima los valores obtenidos por el método invasivo y la razón de ello es básicamente la inexactitud en el cálculo de la presión sistólica en las cavidades derechas por eco-Doppler debido a que en un importante porcentaje de casos no se logra una adecuada señal Doppler de RT. Se concluye que los procedimientos invasivo y no invasivo no son tecnologías estrictamente comparables, concepto que debe tenerse presente en futuras investigaciones de la PAP en grandes alturas.

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Referencias

- Antezana AM, Antezana G, Aparicio O, Noriega I, León-Velarde F, Richalet JP. Pulmonary hypertension in high-altitude chronic hypoxia: response to nifedipine. *Eur Respir J*. 1998; 12: 1181-1185.
- Vargas E, Spielvogel H. Chronic mountain sickness, optimal hemoglobin and heart disease. *High Alt Med Biol*. 2006; 7:138-149.
- Stuber T, Sartori C, Schwab M, Jayet PY, Rimoldi SF, Garcin S et al. Exaggerated pulmonary hypertension during mild exercise in chronic mountain sickness. *Chest* 2010; 137:388-392.
- Maignan M, Rivera M, Privat C, Leon-Velarde F, Richalet JP. Pulmonary pressure and cardiac function in chronic mountain sickness. *Chest* 2009; 135:499-504.
- Chemla D, Castelain V, Provencher S, Hubert M, Simonneau G, Hervé P. Evaluation of various empirical formulas for estimating mean pulmonary artery pressure by using systolic pulmonary artery pressure in adults. *Chest* 2009; 135:760-768.
- Syyed R, Reeves JT, Welsh D, Raeside D, Johnson MK, Peacock A. The relationship between the components of pulmonary artery pressure remains constant under all conditions in both health and disease. *Chest* 2008; 133:633-639.
- Aduen JF, Castello R, Daniels JT, Diaz JA, Safford RE, Heckman MG, et al. Accuracy and precision of three echocardiographic methods for estimating mean pulmonary artery pressure. *Chest* 2011; 139:347-342.
- McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weiman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; 104:2797-2802.
- Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:225-239.
- Rudski LG, Lai WW, Afalalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685-713.
- Penaloza D, Sime F. Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am J Med*. 1971; 50:728-743.
- Antezana G, Barragan L, Coudert J, Cudkowitz L, Durand J, Lockhart A, et al. The pulmonary circulation of high altitude natives. In: Brendal W, Zink RA eds. *High Altitude Physiology and Medicine*. New York, NY: Springer-Verlag; 1982:142-149.
- Ergueta J, Spielvogel H, Cudkowitz L. Cardio-respiratory studies in chronic mountain sickness (Monge's Syndrome). *Respiration*. 1979; 28: 485-517.
- Pei SX, Chen XJ, Si Ren BZ, Liu YH, Cheng XS, Harris EM, Anand IS, Harris PC. Chronic mountain sickness in Tibet. *Q J Med*. 1989; 266: 555-574.
- Penaloza D, Sime F, Banchemo N, Gamboa R, Cruz J, Marticorena E. Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitudes. *Am J Cardiol*. 1963; 11: 150-157.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy control subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009; 34:888-894.
- Groepenhoff H, Overbeek MJ, Mulé M, Van der Plas M, Argiento P, Villafuerte FC, Beloka S, Faoro V, Macarlupu JL, Guenard H, Bisshop C, Martinot JB, Vanderpool R, Penaloza D, Naeije R. Exercise pathophysiology in patients with chronic mountain sickness. Submitted for publication.
- Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult man: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1662-1666.
- Grünig E, Mereles D, Hildebrandt W, Swenson ER, Kübler W, Kuecherer H, Bärtsch P. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:980-987.
- Argiento P, Chesler N, Mulé M, D'Alto M, Bossone E, Unger P, Naeije R. Exercise stress echocardiography for the study of the pulmonary circulation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1273-8.
- Banchemo N, Sime F, Penaloza D, Cruz J, Gamboa R, Marticorena E. Pulmonary pressure, cardiac output and arterial oxygen saturation during exercise at high altitude. *Circulation* 1966; 33:249-262.
- Vogel JHK, Weaver WF, Rose RL, Blount SG, Grover RF. Pulmonary hypertension on exertion in normal man living at 10,150 feet (Leadville, Colorado). *Med Thorac* 1962; 19:269-285.
- Groves B.M, Droma T, Sutton J.R, McCullough RG, McCullough RE, Zhuan J, Rapmund G, Sun S, Janes S, Moore LG. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3658m. *J. Appl. Physiol*. 1993; 74:312-318.
- Bevegard S, Holmgren A, Jonsson B. Effect of body position on the circulation at rest and during exercise, with special reference on the stroke volume, *Acta Physiol Scand* 1960; 49:279-298.
- Bevegard S, Holmgren A, Jonsson B. Circulatory studies in well trained athletes at rest and during heavy exercise, with special reference to stroke volume and the influence of body position. *Acta Physiol Scand* 1963; 57:26-50.
- Holmgren A, Jonsson B, Sjostrand T. Circulatory data in normal subjects at rest and during exercise in recumbent position,

entre ambos métodos muestra que la respuesta de la PAP durante el ejercicio es mucho mayor con el procedimiento invasivo.

Las diferencias observadas entre ambos métodos cuando se emplean en habitantes de la altura, coinciden con recientes observaciones realizadas a nivel del mar. Como es conocido el método eco-Doppler proporciona valores estimados en comparación con los valores reales intracardiacos e intravasculares obtenidos por el cateterismo cardiaco. El método no invasivo subestima los valores obtenidos por el método invasivo y la razón de ello es básicamente la inexactitud en el cálculo de la presión sistólica en las cavidades derechas por eco-Doppler debido a que en un importante porcentaje de casos no se logra una adecuada señal Doppler de RT. Se concluye que los procedimientos invasivo y no invasivo no son tecnologías estrictamente comparables, concepto que debe tenerse presente en futuras investigaciones de la PAP en grandes alturas.

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Referencias

- Antezana AM, Antezana G, Aparicio O, Noriega I, León-Velarde F, Richalet JP. Pulmonary hypertension in high-altitude chronic hypoxia: response to nifedipine. *Eur Respir J*. 1998; 12: 1181-1185.
- Vargas E, Spielvogel H. Chronic mountain sickness, optimal hemoglobin and heart disease. *High Alt Med Biol*. 2006; 7:138-149.
- Stuber T, Sartori C, Schwab M, Jayet PY, Rimoldi SF, Garcin S et al. Exaggerated pulmonary hypertension during mild exercise in chronic mountain sickness. *Chest* 2010; 137:388-392.
- Maignan M, Rivera M, Privat C, León-Velarde F, Richalet JP. Pulmonary pressure and cardiac function in chronic mountain sickness. *Chest* 2009; 135:499-504.
- Chemla D, Castelain V, Provencher S, Hubert M, Simonneau G, Hervé P. Evaluation of various empirical formulas for estimating mean pulmonary artery pressure by using systolic pulmonary artery pressure in adults. *Chest* 2009; 135:760-768.
- Syyed R, Reeves JT, Welsh D, Raeside D, Johnson MK, Peacock A. The relationship between the components of pulmonary artery pressure remains constant under all conditions in both health and disease. *Chest* 2008; 133:633-639.
- Aduen JF, Castello R, Daniels JT, Diaz JA, Safford RE, Heckman MG, et al. Accuracy and precision of three echocardiographic methods for estimating mean pulmonary artery pressure. *Chest* 2011; 139:347-342.
- McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weiman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; 104:2797-2802.
- Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:225-239.
- Rudski LG, Lai WW, Afialo, J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography. Endorsed by the European Association of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685-713.
- Penaloza D, Sime F. Chronic cor pulmonale due to loss of altitude acclimatization (chronic mountain sickness). *Am J Med*. 1971; 50:728-743.
- Antezana G, Barragan L, Coudert J, Cudkowitz L, Durand J, Lockhart A, et al. The pulmonary circulation of high altitude natives. In: Brendal W, Zink RA eds. *High Altitude Physiology and Medicine*. New York, NY: Springer-Verlag; 1982:142-149.
- Ergueta J, Spielvogel H, Cudkowitz L. Cardio-respiratory studies in chronic mountain sickness (Monge's Syndrome). *Respiration*. 1979; 28: 485-517.
- Pei SX, Chen XJ, Si Ren BZ, Liu YH, Cheng XS, Harris EM, Anand IS, Harris PC. Chronic mountain sickness in Tibet. *Q J Med*. 1989; 266: 555-574.
- Penaloza D, Sime F, Banchemo N, Gamboa R, Cruz J, Marticorena E. Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitudes. *Am J Cardiol*. 1963; 11: 150-157.
- Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy control subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009; 34:888-894.
- Groepenhoff H, Overbeek MJ, Mulé M, Van der Plas M, Argiento P, Villafuerte FC, Beloka S, Faoro V, Macarlupu JL, Guenard H, Bishop C, Martinot JB, Vanderpool R, Penaloza D, Naeije R. Exercise pathophysiology in patients with chronic mountain sickness. Submitted for publication.
- Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult man: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1662-1666.
- Grünig E, Mereles D, Hildebrandt W, Swenson ER, Kübler W, Kuecherer H, Bartsch P. Stress Doppler echocardiography for identification of susceptibility to high altitude pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:980-987.
- Argiento P, Chesler N, Mulé M, D'Alto M, Bossone E, Unger P, Naeije R. Exercise stress echocardiography for the study of the pulmonary circulation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1273-8.
- Banchemo N, Sime F, Penaloza D, Cruz J, Gamboa R, Marticorena E. Pulmonary pressure, cardiac output and arterial oxygen saturation during exercise at high altitude. *Circulation* 1966; 33:249-262.
- Vogel JHK, Weaver WF, Rose RL, Blount SG, Grover RF. Pulmonary hypertension on exertion in normal man living at 10,150 feet (Leadville, Colorado). *Med Thorac* 1962; 19:269-285.
- Groves B M, Droma T, Sutton J.R, McCullough RG, McCullough RE, Zhuan J, Rapmund G, Sun S, Janes S, Moore LG. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3658m. *J Appl Physiol*. 1993; 74:312-318.
- Bevegard S, Holmgren A, Jonsson B. Effect of body position on the circulation at rest and during exercise, with special reference on the stroke volume. *Acta Physiol Scand* 1960; 49:279-298.
- Bevegard S, Holmgren A, Jonsson B. Circulatory studies in well trained athletes at rest and during heavy exercise, with special reference to stroke volume and the influence of body position. *Acta Physiol Scand* 1963; 57:26-50.
- Holmgren A, Jonsson B, Sjostrand T. Circulatory data in normal subjects at rest and during exercise in recumbent position.

- with special reference to the stroke volume at different work intensities. *Acta Physiol Scand* 1960; 49:343-363.
27. Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 118:2183-2189.
 28. Rich S, Dantzer DR, Ayres SM, Bergovsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987; 107:108-123.
 29. Pietra GG, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:255-325.
 30. Simmoneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CH, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:435-545.
 31. Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:1527-1538.
 32. Archer SL, Badesh DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA et al. ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:1573-1615.
 33. Badesh DB, Champion HC, Gomez Sanchez MA, Hooper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54:555-665.
 34. Galie N, Hooper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 34:1219-1263.
 35. Penaloza D, Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitude. Healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*. 2007; 115:1132-1146.
 36. Grünig E, Janssen B, Mereles D, Barth U, Borst MM, Vogt IR, Olschewski H et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation* 2000; 102:1145-1150.
 37. Grünig E, Weissmann S, Ehlken N, Fijalkowska A, Fischer Ch, Fourme T et al. Stress-Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009; 119:1747-1757.
 38. Simmoneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 53:55-125.
 39. Penaloza D, Sime F, Ruiz L. Pulmonary hemodynamics in children living at high altitudes. *High Alt Med Biol*. 2008; 9:199-207.
 40. Davila-Roman VG, Guest TM, Tuteur PG, Rowe WJ, Landenson JH, Jaffe AS. Transient right but not left ventricular dysfunction after strenuous exercise at high altitude. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:468-473.
 41. Cremona G, Asnaghi R, Baderna P, Brunetto A, Brutsaert T, Cavallaro C, et al. Pulmonary extravascular fluid accumulation in recreational climbers: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:303-309.
 42. Prataly L, Marco C, Rosa S. Frequent subclinical high-altitude pulmonary edema detected by sonography as ultrasound lung comets in recreational climbers. *Crit Care Med* 2010; 38:1818-1823.
 43. Cogo A, Miserocchi G. Most climbers develop subclinical pulmonary interstitial edema. *High Alt Med & Biol* 2011; 12:121-124.
 44. Wu TY, Jing BS, Xu FD, Cheng QH. Clinical features of adult high altitude heart disease. An analysis of 202 cases (Chinese with English abstract). *Acta Cardiovasc & Pulm Dis*. 1990; 9: 32-35.
 45. Mirrakhimov MM. Chronic high-altitude cor pulmonale. In: Transactions of the International Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. Frunze, Kyrgyzstan: Kyrgyz Institute of Cardiology. 1985: 267-287.
 46. Penaloza D, Sime F. Circulatory dynamics during high altitude pulmonary edema. *Am J Cardiol*. 1969; 23:369-378.
 47. Sui GJ, Liu YH, Cheng XS, Anand IS, Harris E, Harris P, Heath D. Subacute infantile mountain sickness. *J. Pathol*. 1988; 155:161-170.
 48. Anand IS, Malhotra R, Chandrashekar Y, Bali HK, Chauhan SS, Jindal SK, et al. Adult subacute mountain sickness. A syndrome of congestive heart failure in man at very high altitude. *Lancet*. 1990; 335: 561-565.
 49. Lopez-Candales A., Dohi K, Rajagopalan K, Edelman K, Gulyasi B, Bazaz R. Defining normal variables of right ventricular size and function in pulmonary hypertension: an echocardiographic study. *Postgrad Med J* 2008; 84:40-45.
 50. Horton KD, Meece RW, Hill JC. Assessment of right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr* 2009 ;22:776-792.
 51. Allemant Y, Sartori C, Lepori M, Pierre S, Mélot Ch, Naeije R, Scherrer U, Maggiorini M. Echocardiographic and invasive measurements of pulmonary artery pressure correlate closely at high altitude. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279:H2013-H2016.
 52. Kojonazarov BK, Imanov BZ, Amatov TA, Mirrakhimov MM, Naeije R, Wilkins MR, Aldashev AA. Noninvasive and invasive evaluation of pulmonary arterial pressure in highlanders. *Eur Respir J* 2007; 29:352-356.
 53. Fisher MR, Forfia PR, Chamara E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE et al. Accuracy of Doppler Echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:615-621.
 54. Testani JM, St John Sutton MG, Wiegers SE, Khera AV, Channon RP, Kirkpatrick JN. Accuracy of noninvasively determined pulmonary artery systolic pressure. *Am J Cardiol* 2010; 105:1192-1197.
 55. Rich JD, Shah SJ, Swamy RS, Kamp A, Rich S. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressure in patients with pulmonary hypertension. Implications for clinical practice. *Chest* 2011; 139:988-993.
 56. Pang Y, Ma RY, Qi HY, Sunk K. Comparative study of the indexes of pulmonary arterial pressure of healthy children at different altitudes by Doppler echocardiography. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2004; 42:595-599.
 57. Stuber T, Sartori C, Salinas C, Hutter D, Thalmann S, Turini P et al. Respiratory nitric oxide and pulmonary artery pressure in children of Aymara and European ancestry at high altitude. *Chest* 2008; 134:996-1000

Correspondencia: penaloza.dante@gmail.com

Recibido: 16 de agosto de 2011
Aceptado: 18 de setiembre de 2011

Efecto del ejercicio a altura moderada sobre IgA secretoria y cortisol salival

Miriam Patricia Pereiro¹, Roberto Miguel Duré²,
Cristina Noemí Artana¹, Juan Manuel Figueroa³,
Alvaro Emilio Ortiz Naretto^{1,2}

Resumen

Nuestro objetivo fue evaluar si el ritmo circadiano del cortisol y los niveles de IgA secretoria (IgAs) se alteraban por ejercicio intenso en altitud moderada.

Materiales y Métodos: Se evaluaron 4 escaladores masculinos. La travesía duró 5 días, alcanzando una altura máxima de 4270 msnm. Se tomaron muestras de sangre antes y después del viaje. Durante el ascenso, se recolectaron muestras de saliva cada mañana y cada noche en tubos estériles manteniéndolas a temperatura inferior a 10°C. El mal agudo de montaña (MAM) se evaluó con el test de Lake Louise. Los resultados se presentan como promedio y DS.

Resultados: los participantes no mostraron déficit previo de cortisol: 14,7ug/dl (3,45) y todos mantuvieron el ritmo circadiano: mañana: 0,87ug/dl (0,37) vs noche: 0,32ug/dl (0,22) ($p < 0,01$); dos de ellos presentaron MAM moderado que normalizaron con la aclimatación. El cortisol salival matutino mostró valores superiores a mayor altitud ($r: 0,27$). Ninguno de los participantes tenía déficit previo de IgA o IgAs: 162mg% (52,3) y 17,9mg% (8,64) respectivamente. Los valores de IgAs matinal fueron superiores a los nocturnos: 21,03 mg% (18,9) vs 9,88 mg% (7,50) $p: 0,03$. El coeficiente de correlación entre IgA y cortisol salival fue positivo ($r: 0,35$).

Conclusión: La potencia estadística es baja debido al número de escaladores. Este hecho no nos permiten establecer conclusiones firmes, pero el ritmo circadiano del cortisol no fue alterado por ejercicio intenso en altitud moderada ni por el MAM moderado. Los niveles elevados de cortisol salival no afectaron a la producción de IgA.

Palabras clave: Cortisol salival, IgA secretoria, ritmo circadiano, altura, montañistas, ejercicio.

Abstract

Our objective was to assess if the circadian rhythm of cortisol and secretory IgA (sIgA) levels were altered by intense exercise at moderate altitude.

Materials and Methods: 4 male climbers were evaluated. The climb lasted 5 days reaching a maximum height of 4270 masl. Blood samples were taken before and after the voyage. During the ascent, saliva samples were collected every morning and every night in sterile tubes and were kept at a temperature below to 10 °C. Acute Mountain Sickness (AMS) was assessed by the Lake Louise Score. Results are presented as means and SD.

Results: Participants didn't show previous deficit of cortisol: 14.7ug/dl (3.45) and all kept the circadian rhythm: morning: 0.87ug/dl (0.37) vs. night: 0.32ug/dl (0.22) ($p < 0.01$). Two of them presented moderate AMS that was normalized with acclimatization. The morning salivary cortisol showed higher values at higher altitudes ($r: 0.27$). None of the participants had previous deficit of IgA or sIgA: 162 mg% (52.3) and

1 Hospital Interzonal General de Agudos: Pedro Fiorito - Buenos Aires, Argentina

2 Hospital Francisco Muñiz, Buenos Aires, Argentina

3 CIRES - Centro de investigaciones respiratorias y del sueño - Fundación Pablo Cassara, Buenos Aires - Argentina

17.9 mg% (8.64) respectively. sIgA morning values were higher than those at night: 21.03 mg% (18.9) vs. 9.88 mg% (7.50) p : 0.03. The correlation coefficient between sIgA and salivary cortisol was positive (r : 0.35).

Conclusion: The statistical power is low due to the number of climbers. This fact does not allow us to make firm conclusions, but the circadian rhythm of cortisol was altered neither by intense exercise at moderate altitude nor by moderate AMS. Increased levels of salivary cortisol did not affect the production of secretory IgA. mal agudo de montaña

Key words: salivary cortisol, IgA secretory, circadian rhythm, high altitude, climbers, exercise.

Introducción

El auge de las actividades de montaña ha aumentado el número de personas que sin ser escaladores de elite, desean alcanzar las cumbres, simplemente por estar en ellas (1). Si bien puede considerarse una actividad recreativa no competitiva, el esfuerzo físico es intenso en condiciones medioambientales adversas. Se considera como montañismo de altura a aquella actividad que se practica mas allá de los 2500 msnm dado que es allí donde generalmente comienzan a presentarse los síntomas que pueden poner en riesgo la integridad física de quienes lo practican (2-4). El mal agudo de montaña (MAM) afecta a las personas que ascienden a grandes alturas. Por encima de los 3000 msnm, hasta el 42 % de los montañistas se ven afectados en algún grado; a alturas moderadas los síntomas pueden ser autolimitados, pero si no se toman las medidas adecuadas pueden progresar a entidades más graves como: edema agudo de pulmón de altura (EAPA) y edema agudo cerebral de altura (ECA) (5). Aquellos primeros síntomas mencionados son bien evaluados por la escala de Lake Louise (6).

El test de Lake Louise (LL), es la mejor herramienta con la que se cuenta para evaluar precozmente el MAM. Es un cuestionario que consta de dos partes: una de auto evaluación (Tabla I) por parte del escalador o jefe de grupo y una segunda parte (Tabla II) para ser realizada por personal entrenado (médico, paramédico, etc.). De acuerdo al puntaje obtenido se genera un valor de riesgo de presentar MAM y una recomendación para cada uno (6).

A causa de la hipoxia hipobárica se activan los mecanismos de respuesta a la hipoxia que requieren un alto nivel de coordinación por parte del organismo, que van desde variaciones de la expresión enzimática que adaptan la producción de energía frente a la menor disponibilidad de oxígeno hasta la apoptosis celular. Esta compleja respuesta a la hipoxia incluye adaptaciones de la función respiratoria y hemodinámica, del metabolismo intermedio y de la función renal; todo esto se manifiesta con cambios hormonales, de

mediadores y en la actividad de algunas enzimas, incluyendo la expresión de una serie de genes inducidos por el factor de transcripción HIF (factor inducible por hipoxia) entre los que se encuentran la eritropoyetina y el factor de crecimiento del endotelio vascular (7-10).

La adaptación al estrés físico o psicológico involucra la activación del eje hipotálamo - hipófiso - adrenal; esto resulta en la liberación de corticotrofina por el hipotálamo, ACTH por la pituitaria anterior y glucocorticoides por la glándula adrenal, en anticipación o durante situaciones estresantes, siendo interpretadas como una respuesta homeostática del cuerpo.

La medición del cortisol en saliva, es una determinación que ha demostrado tener alta correlación con el cortisol libre plasmático (11), por lo cual puede emplearse para evaluar el comportamiento de esta hormona utilizando una muestra que es de fácil acceso y que no está influenciada por el estrés de una extracción sanguínea, acción que además es difícil de realizar en la altura.

Por otro lado se ha descrito también, con respuestas variables, al déficit agudo de cortisol como causa del mal agudo de montaña (MAM). Aún cuando la hipoxia es el principal factor desencadenante, la fisiopatología no es clara y esta condición clínica se ha asociado con la retención de agua y la antidiuresis. Se conoce que la deficiencia de cortisol afecta la diuresis parcialmente, debido al aumento de la secreción de vasopresina (HAD) que es co-secretada con la hormona corticotrofina (CRH), debido a la ausencia del feedback de cortisol. El incremento de la HAD podría ser el principal factor responsable de la retención de agua y la antidiuresis que se reporta en los montañistas que sufren MAM.

La IgA secretoria (IgAs), que es la principal inmunoglobulina del sistema inmune de mucosas, muestra respuestas variables durante el ejercicio (12,13). El ejercicio intenso ha demostrado tener

un efecto deletéreo en la secreción de IgAs; ésto ha sido evaluado en diferentes deportes (14,15). Los mecanismos por los cuales disminuye esta protección inmune de mucosas no están totalmente aclarados pero se acepta que están influenciados por procesos neurológicos y endócrinos (12). El efecto de la hipoxia aguda en los leucocitos se asemeja a los efectos del ejercicio. Por lo tanto, se ha sugerido que el ejercicio y la hipoxia inducen cambios en las subpoblaciones de leucocitos que podrían estar mediados por mecanismos similares que implican factores neuroendocrinológicos y la combinación de estos efectos puede ser aditiva (16).

En el campo de la psiconeuroinmunoendocrinología se ha observado que la mayoría de las respuestas fisiológicas y psicológicas muestran cambios rítmicos a lo largo del día (ritmo circadiano) y muchas de las modificaciones fisiológicas que se originan por el ejercicio están influenciadas por la hora del día en que se realizan. Sin embargo el momento del día, la altura, el ejercicio, en una actividad recreativa, pero de gran esfuerzo

y el efecto que esto tiene sobre la respuesta inmunoendócrina, no están muy estudiados.

Objetivos

Evaluar si el ritmo circadiano del cortisol y los niveles de IgA secretoria (IgAs) se alteran por ejercicio intenso en altitud moderada. Observar si la respuesta de los escaladores al test de Lake Louise y la saturometría en reposo muestran correlación con la respuesta endócrina e inmune.

Materiales y Métodos

En el mes de noviembre de 2008 se evaluaron 4 escaladores de sexo masculino, no profesionales, que realizaron un ascenso de altura en el cordón del Plata (Mendoza). Contaban con equipamiento adecuado y habían realizado un entrenamiento previo de tipo superaeróbico, 3 veces por semana.

Durante la travesía se realizó aclimatación a partir de los 2930 msnm en el refugio de montaña

Tabla I: ESCALA DE LAKE LOUISE: Cuestionario de autoevaluación para MAM

Síntomas	Puntaje
Cefálea	0 Ausente 1 Leve 2 Moderada 3 Severa
Síntomas Gastrointestinales	0 Buen apetito 1 Poco apetito o náuseas 2 Náuseas moderadas a vómitos 3 Náuseas o vómitos severos o incapacitantes
Fatiga y/o debilidad	0 Ausencia de cansancio 1 Fatiga o debilidad leve 2 Fatiga o debilidad moderada 3 Fatiga o debilidad severa o incapacitante
Vértigo/mareos	0 Ausentes 1 Vértigo leve 2 Vértigo moderado 3 Vértigo severo o incapacitante
Alteraciones del sueño	0 Duerme como habitualmente 1 No duerme como habitualmente 2 Se despierta muchas veces, sueño nocturno escaso 3 No puede dormir
Puntaje obtenido =	

Tabla II: Determinantes clínicos de MAM

Síntomas	Puntaje
Alteraciones mentales	0 Ausentes
	1 Letargo/Sopor
	2 Desorientado/Confuso
	3 Estupor/Semiconciencia
	4 Coma
Ataxia (Caminar sobre una línea haciendo coincidir taco con punta)	0 Marcha normal
	1 Marcha tambaleante
	2 Pisadas fuera de la línea
	3 Caídas al suelo
	4 Incapacidad para pararse
Edemas periféricos	0 Ausentes
	1 En una localización
	2 Dos o más localizaciones
Puntaje obtenido=	
Nota: con la suma de los puntos de la autoevaluación y de los datos clínicos, se obtiene un puntaje total con el que se puede clasificar el MAM en leve, moderado y grave.	
MAM leve: de 1 a 3 puntos.	
MAM moderado: de 4 a 6 puntos.	
MAM grave: 7 puntos o más.	

por casi 24 horas y luego en el campamento base a 3600 msnm, guiando la conducta de uso de medicación, detener el ascenso o descender según el puntaje obtenido por la escala de Lake Louise: Entre 1 y 3 puntos (MAM leve) se utilizaron antiinflamatorios no esteroideos, entre 4 y 6 puntos se agrega detener la marcha o descender a la cota inferior para dormir y más de 7 puntos descender todo lo posible. El test de Lake Louise se realizó durante el descanso en cada cota alcanzada luego de realizar las marchas y por la mañana, o cuando alguien refirió algún síntoma. Se consignó para cada escalador el peor puntaje para cada día. Se realizó test de marcha de los seis minutos (T6M) en el refugio a 2930 msnm.

Se realizó control de saturometría en reposo y durante la marcha, en el campamento base y en la cumbre. La saturación se midió con un oxímetro de pulso Beijing Choice Electronic Technology Co., Ltd. La presión atmosférica fue medida con un reloj Casio pro Trek Triple Sensor. El consumo calórico se calculó con el cardiotacómetro Polar®. La expedición duró en total 5 días.

Se realizaron extracciones de sangre a los integrantes inmediatamente antes y después de la travesía (a nivel del mar). Se tomaron muestras de saliva: basales por la mañana y por la noche, en los

campamentos refugio (2930 msnm), campamento base (3600 msnm) y en la cumbre (4270 msnm). Éstas se conservaron a temperaturas por debajo de los 10°C hasta regresar a Buenos Aires (procedimiento aceptado para la conservación de muestras en saliva) (16). Se realizaron análisis que incluyeron hemograma completo, rutina de laboratorio, mediciones de cortisol e IgA en suero y saliva. Todas las muestras utilizadas en el estudio se fraccionaron y conservaron a -80°C. El cortisol se midió con un enzimoimmuno ensayo con revelado electroquimioluminiscente en equipo automatizado Cobas e411® con reactivos de marca Roche®. Las determinaciones de IgA e IgAs se realizaron por inmunonefelometría en equipo automatizado Array360® de Beckman Coulter®.

Los resultados se expresaron como promedio y desvío estándar. Se realizó test de correlación y se consideró significativo $p < 0.05$.

Resultados

El ascenso se inició con la llegada al refugio de Vallecitos a 2930 msnm. Ese día y el siguiente al mediodía fueron de descanso, en donde los escaladores realizaron tareas livianas y luego

de descansar se realizó el T6M. Al día siguiente iniciaron el ascenso a Piedra Grande (3600 msnm), donde arribaron aproximadamente a las 14 hs, luego de 4 hs de caminata. Este es un camino pedregoso con pendientes de hasta 30°. Durante la marcha se controló la saturación. A las 17 hs aproximadamente un integrante de la expedición descendió junto con uno de los guías por presentar síntomas persistentes de MAM (5 puntos), siendo los síntomas prevalentes: el dolor de cabeza, los trastornos gastrointestinales y la fatiga; había tomado ibuprofeno sin mejoría. Descendieron a dormir al refugio. Durante la tarde, la temperatura descendió de 21°C a 9°C, nublándose; luego volvió a salir el sol subiendo la temperatura a 14°C. La presión barométrica se mantuvo estable en 661 hPa, lo que sugería que no habría tormentas. El día 3 se levantaron a las 7 hs, desayunaron y esperaron la llegada de los que bajaron a dormir al refugio a 2930 msnm. Si no estaban en condiciones de subir, solo volvería el guía para avisar y hacer un porteo al campamento 2, La Hollada, a 4280 msnm. Se retrasaron en la salida del refugio y llegaron a Piedra Grande a las 11hs. Los que esperaban estaban ansiosos. El camino lo iniciaron por un sendero pedregoso con una pendiente de unos 30 a 35° y en algunos sitios de 45°. Fue un ascenso difícil que se complicaba por el paso de las nubes que los obligaba a abrigarse y desabrigarse con frecuencia. A 4200 msnm, 2 escaladores presentaron 5 puntos de MAM y detuvieron su marcha para esperar al grupo que estaba realizando el porteo, 80 metros más arriba. Uno de ellos describe en su diario de viaje: "Pasaba el tiempo y no podía mas, la cabeza

se me partía en mil pedazos y por las náuseas no podía comer, estaba entrando en un círculo vicioso del que solo podría salir descendiendo." Volvieron al campamento 1 donde todos juntos evaluaron tomar un día de descanso y recuperación para lograr una aclimatación de todo el grupo, además se decidió cambiar el objetivo inicial y ascender a un cerro más cercano y rápido por las condiciones climáticas que pronosticaba una tormenta. Es así que al otro día, hicieron cumbre en el cerro Adolfo Calle de 4270 msnm sin inconvenientes, solo un escalador decidió no ascender simplemente por no desearlo. Ese mismo día, luego del descenso se desarmó el campamento y bajaron a dormir al refugio a 2930msnm.

Las características antropométricas de los participantes se describen en la Tabla III.

Los resultados de las determinaciones en sangre evaluadas antes y después de la travesía se muestran en las tablas IV y V.

En la tabla VI se muestran los resultados del test de Lake Louise para cada escalador.

En la tabla VII se muestran los resultados de la saturometría en reposo en los días en que fue tomada. En la tabla VIII se muestran los resultados del T6M.

En uno de los participantes se midió el consumo calórico siendo de 4500 Kcal, durante una marcha lenta y constante de 7 horas y 35 min.

Todos los participantes fueron evaluados previamente al ascenso descartándose déficit de cortisol por medición del cortisol en sangre y saliva

Tabla III: Características antropométricas de los participantes

Escaladores	Sexo	Edad (Años)	Peso (Kg)	Talla (cm)	BMI
AON	m	43	86	183	25.7
AM	m	47	95	186	27.5
AP	m	47	90	178	28.4
JD	m	50	74	178	23.4

Tabla IV: Resultados de las determinaciones evaluadas en sangre antes y después de la travesía

Participante	Cortisol en sangre ($\mu\text{g/dl}$)		IgA en sangre (mg%)	
	Basal	Regreso	Basal	Regreso
1	16.8	15.45	119	161
2	18.35	12.48	176	190
3	10.9	3.6	235	268
4	12.78	10.74	183	253

Tabla V: Resultados de laboratorio evaluados antes y después de la travesía

	<i>Previo al ascenso</i>			<i>Al regreso</i>		
	Recuento Glob.blancos	neutrófilos	linfocitos	Recuento Glob.blancos	neutrófilos	linfocitos
1	4.9	2.44	1.74	5.5	3.5	1.6
2	4.9	3	1.6	5.1	3.3	1.6
3	6.3	4.1	1.6	6.3	3.9	1.6
4	10.4	6.9	2.4	7.6	4.1	2.6

Tabla VI

<i>Escaladores</i>		<i>Test de Lake Louise</i>					
Altura (msnm)	Basal	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
Patm (hPa)	35	2930	3600	4000	3600	4270	760
	1010	707	661	617	657	601	929
1	0	0	1	5	1	1	0
2	0	0	2	4	1	1	0
3	0	0	0	0	0	1	0
4	0	0	5	1	1	1	0

Tabla VII

<i>Escaladores</i>		<i>Saturometría en reposo (%)</i>					
Altura (msnm)	Basal	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
Patm (hPa)	35	2930	3600	3600	3600	4270	760
	1010	707	661	660	657	601	929
1	97	92	87	83	89	86	98
2	98	93	88	77	88	ND	98
3	98	93	92	78	91	83	98
4	98	93	91	81	90	85	98

Tabla VIII: Resultados del test de marcha de 6 minutos (T6M)

Escaladores	Saturación basal	Saturación mínima	Delta Saturación	Frec. Cardíaca basal	Frec. Cardíaca máxima	Delta Frec. Cardíaca
1	94	90	4	84	96	12
2	93	82	11	80	101	21
3	93	86	7	70	90	20
4	91	89	2	53	69	16

basal (14,7 y 1,28 µg/dl) respectivamente, también se había determinado el cortisol en saliva durante la noche para verificar que hubiera un ritmo circadiano conservado (matutino vs nocturno).

Los valores de referencia de cortisol matinal son de 6.2-19.4 µg/dl para muestras de suero y de 0.07-0.69 µg/dl (cortisol libre) para muestras de saliva; y para el cortisol vespertino en saliva de 0.07-0.43 µg/dl, con una sensibilidad analítica de 0.018 µg/dl y una sensibilidad funcional de 0.07

µg/dl (14). Las muestras fueron procesadas junto con controles comerciales que fueron diluidos 1:4 con solución fisiológica para entrar en el rango de los valores del cortisol en saliva obteniéndose un CV intraensayo de 3,0% y entre ensayos de 6,8%. Todas las muestras fueron procesadas dentro del mismo ensayo.

En todos los casos se conserva el ritmo del cortisol encontrándose valores más altos por la mañana y menores por la noche. Mañana: 0,804 µg/dl

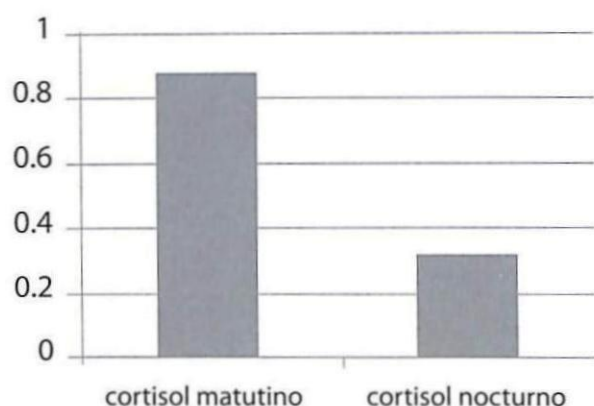


Figura 1: Promedio de valores de Cortisol salival (µg/dl) de muestras tomadas en la altura ($p < 0.01$).

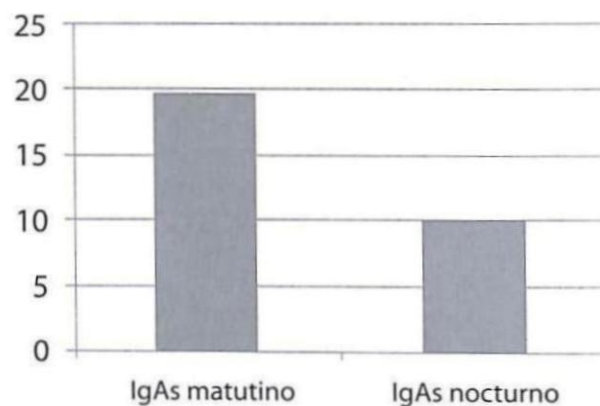


Figura 2: Promedio de Valores de IgAs (mg%) de muestras tomadas en la altura ($p = 0.03$).

(0,357), Noche: 0,281 µg/dl (0,198) $p < 0.001$. (Figura 1).

Los niveles de cortisol en saliva después del ascenso, medidos al llegar a Mendoza (760 msnm) fueron más bajos que los basales de Buenos Aires (35 msnm) pero la diferencia no alcanzó a ser significativa. Pre-ascenso Buenos Aires: 1.28 µg/dl (0,82), Mendoza: 0,65 (0,29) µg/dl, $p = 0,26$

Los niveles de cortisol matutino en sangre, antes y después del ascenso fueron más bajos al regreso, pero la diferencia no fue significativa. Pre-ascenso: 14,71 µg/dl (3,46), regreso: 10,56 µg/dl (5,03) $p = 0,22$.

A mayor altura se obtuvieron mayores valores de cortisol sin haber una correlación lineal entre ellos. El valor promedio más alto se observó en la mañana en la que se decide hacer cumbre: 0,99 µg/dl (DS: 0,45).

De los 4 participantes uno decidió no hacer cumbre, curiosamente en él se encontró el valor de cortisol más bajo del grupo (0,566 µg/dl).

Comparando con los valores basales obtenidos previo al ascenso, tomados en Buenos Aires se observa una disminución.

Ninguno de los participantes tenía déficit previo de IgA o IgAs: 162 mg%(DS: 52,3) y 17,9 mg% (DS: 8,64) respectivamente. El límite de sensibilidad para la IgAs es de 1,1 mg%. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron del 6 y 9 %. Todas las muestras fueron procesadas en el mismo ensayo.

Los valores de IgAs matutinos fueron mayores que los vespertinos sin diferencias significativas. (Figura 2).

El coeficiente de correlación entre IgA y cortisol fue positivo con un $r: 0,35$ sin significancia estadística.

Ni el cortisol matutino ni el nocturno guardaron correlación con el test de Lake Louise.

Discusión

Entre los resultados más significativos de nuestro estudio encontramos que el ritmo circadiano del cortisol en la altura se mantiene, a pesar del esfuerzo por el ejercicio y la hipoxia. El ejercicio extenuante podría ser la causa de disminución del cortisol basal como lo demuestran los trabajos de Wang et al, que observan disminuciones del nivel de cortisol luego del ejercicio y al descender de la altura (23). Nosotros encontramos que los niveles de cortisol en saliva por la mañana en Mendoza (760 msnm) eran más bajos que en la altura, pero la diferencia no alcanzó a ser significativa. Esto puede deberse a que la muestra es pequeña. En el estudio de Benso y col. también evalúan cortisol y no observan diferencias antes y después del descenso pero lo hacen a alturas más elevadas y con un proceso de aclimatación mucho más prolongado (7,24).

Si bien el ejercicio en la montaña es extenuante como lo demuestra el consumo calórico medido en uno de los participantes, el entrenamiento no tiene esas características, por lo cual a diferencia de lo que ocurre en deportes de alta competencia, no se observa una pérdida del ritmo del cortisol, medido como cortisol libre, y la inmunidad de las mucosas se mantiene conservada. Tampoco hubo un aumento categórico de los leucocitos lo cual difiere con lo observado en la revisión realizada por Suzuki que encontró un aumento de los mismos a expensas de neutrófilos (25).

Observamos que a mayor altura, mayor es el promedio del cortisol matinal; en esto coincidimos con la bibliografía y parece estar relacionado con un aumento de la secreción de ACTH (26,27). El eje hipotálamo hipófiso adrenal forma parte del sistema neuroendócrino que controla las reacciones al estrés y regula muchos procesos corporales incluyendo la digestión, el sistema inmune, el humor y las emociones, la sexualidad y el gasto o almacenamiento de energía.

El cortisol matinal el día de hacer cumbre es el valor más alto que los participantes tuvieron durante la expedición, lo que coincide con el hecho de estar a una altura más elevada, por lo cual los mecanismos dependientes de la hipoxia podrían estar involucrados en una respuesta adaptativa al estrés.

Es curioso que los niveles más bajo de cortisol se dieron en el montañista que no quiso hacer cumbre el día previsto a pesar de tener 0 punto de MAM y sentirse bien. De cualquier manera estos datos son de poca relevancia debido al bajo número de participantes.

El día de máximo esfuerzo donde 2 escaladores suspendieron el ascenso por presentar MAM moderado, el cortisol nocturno dio más alto que en los otros participantes, y que en ellos mismos en otras noches, pero faltarían datos para evaluarlos correctamente ya que no hay valores medidos en esa mañana.

El MAM es un síndrome inespecífico y algo subjetivo. El consenso llevado a cabo en Lake Louise lo define como la falta de aclimatación que puede tener un individuo por haber llegado recientemente a una altitud por encima de los 2500 msnm (raramente por encima de los 2000 m). La persona presenta dolor de cabeza y algún otro síntoma como los que se describen en las tablas I y II (6). Los síntomas generalmente aparecen dentro de las 6 a 10 horas después del ascenso, pero a veces hasta dentro de la primera hora. En aquellos escaladores donde se desarrollaron las formas graves del MAM, como el edema agudo de pulmón y el edema cerebral de altura, siempre se observó que en etapas previas habían tenido algún grado de MAM que es evaluado por el test de Lake Louise (6). Esto es especialmente útil a alturas moderadas, ya que los mecanismos de las formas severas del MAM parecen ser diferentes y aparecer sin síntomas previos cuando ocurren por encima de los 8000 msnm, siendo la fatiga posterior a la llegada a la cumbre el síntoma más frecuente entre los no sobrevivientes que escalaron el monte Everest (17). Hay que tener en cuenta que para

llegar a los 8000 msnm los participantes no deben haber tenido síntomas moderados o severos de MAM, porque habrían realizado el descenso antes de llegar allí. Por lo tanto, la escala de Lake Louise, que es de bajo costo, que puede realizarse en la altura sin ningún equipo sofisticado y que es conocida por los escaladores, no debe ignorarse nunca, ya que al detectar precozmente el MAM, brinda la posibilidad de iniciar el descenso para frenar los síntomas y completar la aclimatación. Estas son medidas suficientes, que evitan el tener que realizar un rescate en la altura, situación que pone en riesgo muchas vidas y además tiene un alto costo.

El entrenamiento previo de los escaladores es importante ya que el ejercicio superaeróbico (ejercicio moderado para situaciones intensas) optimiza la condición física, mejora la eficiencia del mecanismo de producción y remoción de lactato, aumenta la resistencia aeróbica, eleva el umbral de los estados de equilibrio aeróbicos y anaeróbicos, permite recorrer a mejor ritmo, más distancia y aumentar la cantidad de esfuerzos realizados. Este tipo de ejercicio lleva a mejorar el consumo de oxígeno a valores altos lo que permite un aprovechamiento del mismo en situaciones adversas como la hipoxia hipobárica de la altura.

La saturometría es una medición sencilla que puede realizarse en la altura para evaluar el grado de oxigenación tisular, pero al igual que otros autores encontramos que la hipoxia no permite predecir si un escalador alcanzará la cumbre o tendrá el MAM. En relación a esto hay más de un estudio realizado midiendo la saturometría previamente a la escalada a grandes alturas y evaluando al regreso la presencia o no de MAM en los participantes (18-21). En esta expedición se observó que de los dos participantes que tuvieron 4 y 5 puntos de MAM, la saturación en reposo no era baja en uno de ellos y por otro lado el escalador con la saturación en reposo más baja no tuvo posteriormente signos de MAM.

El delta de saturación en el T6M con un valor mayor a 10 como lo observaron también otros autores (22) no permitió al escalador que lo presentó hacer cumbre, a pesar de no mostrar correlación con el TLL y haber seguido cuando fue necesario, las recomendaciones del mismo. El escalador mencionado no deseó hacer cumbre a pesar de haber hecho una aclimatación adecuada y presentar solo 1 punto de MAM, al igual que los otros, el día que se decide alcanzar la cima.

En un complejo medio ambiente, muy especial, como es el de la altura, intercorren diferentes

sistemas que afectan el desempeño del escalador. Ese medio ambiente con condiciones atmosféricas muy diferentes a las habituales, con una baja presión barométrica y su consecuente presión parcial de oxígeno, influyen directamente en la homeostasis del organismo, afectándolo con la falta de la principal fuente de energía, el oxígeno, reduciendo el rendimiento en el metabolismo celular, priorizándose unos órganos sobre otros. El sistema emocional está fuertemente afectado por el estrés resultante de un importante esfuerzo físico en condiciones adversas y también el sistema hedónico relacionado tanto con el placer como con las adicciones, fortalece o debilita al individuo con el objetivo de llegar a la cumbre.

Creemos que esa mayor concentración promedio de cortisol en la mañana previa a hacer cumbre tiene mucho que ver con la interacción de estos sistemas.

La correlación entre IgA y cortisol es positiva y en esto hay una gran discrepancia entre los autores. La primera investigación sobre los efectos del ejercicio en los parámetros inmunes de la mucosa fue publicado por Tomasi et al. en 1982. Ellos informaron que el nivel de IgA salival era menor en esquiadores de elite comparado con los atletas recreativos y que los niveles se redujeron más después de una carrera competitiva. Así especula que la deficiencia temporal de anticuerpos en la superficie de las mucosas podría conducir a una mayor susceptibilidad para adquirir infecciones virales y bacterianas después del ejercicio intenso (14).

Teóricamente el cortisol tiene un efecto inmunosupresor, disminuyendo los niveles de inmunoglobulinas. Distintos estudios han mostrado que esto se exacerba cuando el ejercicio es muy intenso y constante, a diferencia del ejercicio de intensidad moderada que aumenta los niveles de IgAs (28).

Ya que se observó un consumo de 4500 Kcal en uno de los participantes, podemos definir a la actividad de los montañistas como un ejercicio intenso, pero el entrenamiento previo no tiene la misma exigencia que deportes como el ciclismo o la natación. Al no mantenerse en el tiempo esa intensidad podría ser la causa de la correlación positiva entre el cortisol y la IgAs.

La IgAs disminuye inmediatamente después de un ejercicio intenso pero usualmente se recupera después de las 24 hs. Así lo observamos nosotros, encontrando una disminución de la IgAs en las muestras nocturnas con una recuperación al día siguiente y al regreso a Buenos Aires. Un

intenso entrenamiento durante muchos años puede resultar en una supresión crónica de los niveles de IgAs. Esto está asociado con riesgo de infecciones del tracto respiratorio superior; su monitoreo puede permitir predecir el riesgo de infección en atletas pero el mecanismo de supresión de la respuesta inmune no está aclarado (29). En estudios hechos con altitudes simuladas y ejercicio intenso se encontraron datos que sugieren fuertemente un efecto negativo de la hipoxia y el ejercicio sobre el sistema inmune (30) pero ¿cuánto de lo hedónico y lo emocional de estar en un ámbito deseado pueden contribuir a contrarrestar ese efecto? Nuestro estudio muestra esa tendencia a una respuesta favorable de los mecanismos homeostáticos.

Conclusión

Los hallazgos más significativos de nuestro estudio son: no se pierde el ritmo del cortisol por la altura moderada y el ejercicio, no se produce un déficit de IgA a pesar de los aumentos del cortisol en la altura y el delta mayor a 10 del T6M predijo que ese escalador no iba a hacer cumbre.

La fisiopatología relacionada con la medicina de montaña tiene su base principal en el estudio de todos aquellos procesos encaminados a conseguir una adaptación a la hipoxia hipobárica y que son propios de los individuos, influenciados por el estado hormonal y neuropsíquico del momento de la travesía (factores intrínsecos). Además existen otros factores (extrínsecos) que también desempeñan un papel importante en el ambiente de montaña, como son los cambios térmicos, sobre todo el frío, las radiaciones solares, los factores meteorológicos (humedad y movimientos del aire, precipitaciones, etc.), las relaciones interpersonales del grupo y otros agentes nocivos o benéficos, que no van a ser los mismos en las diferentes expediciones y pueden condicionar el estado psíquico de los participantes. Debido a que estas expediciones inevitablemente son realizadas con un número limitado de personas no podemos dar conclusiones categóricas pero creemos que las observaciones realizadas son un aporte significativo para mostrar que la psiconeuroinmunoendocrinología tiene una participación importante en esta actividad recreativa.

Agradecimiento:

Se agradece muy especialmente a los que formaron parte de la expedición y colaboraron aceptando realizar las pruebas necesarias para este trabajo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Referencias

- Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J, Roach R, Yip R, Houston C, et al. Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes. *Ann Intern Med*. 1993. 15 118(8): 587-92.
- Hackett PH, Roach R. High-altitude illness. *N Engl J Med*. 2001. 345: 107-14.
- Sutton JR, Coates G, Houston CS., eds. Queen City Printers, Burlington, VT. 1992. 327-30.
- Casan P, Togores B, Giner J, Ner 'n I, Drobnic F, Border 'as L, et al. Lack of effects of moderate-high altitude upon lung function in healthy middle-age volunteers. *RespirMed*. 1999. 93: 739-43.
- Imraya I, Wrightb A, Subudhie A, Roach R. Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010. 52: 467-84.
- Roach RC, Wagner PD, Hackett PH. *Hipoxia and Exercise*. 1° Ed. Springer US. 2007. Powell FL. Lake Louise Consensus. Methods for measuring the hypoxic ventilatory response. 22: 271-6.
- Benso A, Broglio F, Aimaretti G, Lucatello B, Lanfranco F, Ghigo E, Grottolli S. Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers. *European Journal of Endocrinology*. 2007; 157, 733-40.
- Smith TG, Robbins PA, Ratcliffe PJ. The human side of hypoxia-inducible factor. *British Journal of Haematology*. 2008. 141: 325-34.
- Caramelo C, Pena Deudero JJ, Castilla A, Justo S, De Solis AJ, Neira F et al. Respuesta a la Hipoxia. Un mecanismo basado en el control de la expresión génica. *Medicina (Buenos Aires)*. 2006. 66: 155-164 (2006).
- Rocha S. Gene regulation under low oxygen: holding your breath for transcription. *Trends in Biochemical Sciences*. 2007. 32(8): 389-97.
- Cadore E, Lhullier F, Brentano M, Silva E, Ambrosini M, Spinelli R, et al. Correlations between serum and salivary hormonal concentrations in response to resistance exercise. *J Sports Sci*. 2008. 26(10): 1067-72.
- Gleeson M, Pyne D. Exercise effects on mucosal immunity. *Immunology and Cell Biology*. 2000. 78: 536-44.
- Gleeson M. Mucosal immune responses and risk of respiratory illness in elite athletes. *Exerc Immunol*. 2000. 6: 1-38.
- Tomasi TB, Trudeau FB, Czerwinski D. Immune parameters in athletes before and after a strenuous exercise. *J Clin Immunol*. 1982. 2: 173-8.
- Gleeson M, McDonald WA, Pyne DB, Cripps AW, Francis JL, Fricker PA, Clancy RL. Salivary IgA levels and infection risk in elite swimmers. *Med Sci Sports Exerc*. 1999. 31: 67-73.
- Strazdins L, Meyerkort S, Brent V, D'Souza RM, Broom DH, Kyd JM. Impact of saliva collection methods on sIgA and cortisol assays and acceptability to participants. *J Immunol Methods*. 2005. 307(1-2): 167-71.
- Firth PG, Zheng H, Windsor JS, Sutherland AI, Imray CH, Moore GWK, et al. Mortality on Mount Everest, 1921-2006: descriptive study. *BMJ*. 2008. 337: a2654.
- Snyder EM, Stepanek J, Bishop SL, Johnson BD. Ventilatory responses to hypoxia and high altitude during sleep in Aconcagua climbers. *Wilderness Environ Med*. 2007. 18(2): 138-45.
- Roach RC, Greene ER, Schoene RB, Hackett PH. Arterial oxygen saturation for prediction of acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med*. 1998. 69(12): 1182-5.
- West JB. Tolerance to severe hypoxia: lessons from Mt. Everest. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1990. 94: 18-23.
- West JB. The physiologic basis of high-altitude diseases. *Ann Intern Med*. 2004. 141: 789-800.
- Seoane L, Nervi R, Gorraiz Rico F, Seoane M, Rodríguez M. Mal Agudo de montañas y niveles de ácido láctico: Adaptación y rendimiento en montañismo de altura. *Medicina Intensiva Ed. Electronica, Congreso SATI, 007, (abstract) 2009*.
- Wang RY, Tsai SC, Chen JJ, Wang PS. The simulation effects of mountain climbing training on selected endocrine responses. *Chin J Physiol*. 2001. 31-44(1): 13-8.
- Basu M, Pal K, Prasad R, Malhotra AS, Rao KS, Sawhney RC. Pituitary, gonadal and adrenal hormones after prolonged residence at extreme altitude in man. *Int J Androl*. 1997 20(3): 153-8.
- Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics. *Exerc Immunol Rev*. 2002. 8: 6-48.
- Humpeler E, Skrabal F, Bartsch G. Influence of exposure to moderate altitude on the plasma concentration of cortisol, aldosterone, renin, testosterone, and gonadotropins. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1980. 45(2-3): 167-76.
- Zaccaria M, Rocco S, Noventa D, Varnier M, Opocher G. Sodium regulating hormones at high altitude: basal and post-exercise levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998. 83(2): 570-4.
- Sari-Sarraf V, Reilly T, Doran DA. Salivary IgA response to intermittent and continuous exercise. *Int J Sports Med*. 2006. 27(11): 849-55.
- Fleshner M. Exercise and neuroendocrine regulation of antibody production: protective effect of physical activity on stress-induced suppression of the specific antibody response. *IntJ Sports Med*. 2000. 21, 14-19.
- Tiollier E, Schmitt L, Burnat P, Fouillot JP, Robach P, Filaire E, et al. Living high-training low altitude training: effects on mucosal immunity. *Eur J Appl Physiol*. 94(3): 298-304.

Correspondencia: miriam.pereiro@gmail.com

Recibido: 30 de junio de 2011
Aceptado: 15 de agosto de 2011

Efecto del extracto atomizado de *Lepidium meyenii* (Maca Negra) en la Memoria Espacial Visual en ratones orquidectomizados

Diana Alcántara Zapata¹, Julio Rubio Marquina¹, Sandra Yucra Sevillano¹, Vilma Tapia Aguirre¹, Gustavo Gonzales Rengifo¹

Resumen

Objetivo: Evaluar el efecto del Extracto de Maca Negra en la Memoria Espacial Visual (MEV) en ratones machos orquidectomizados.

Material y Métodos: Se utilizaron 61 ratones machos de la cepa Swiss de 3 meses de edad, de los cuales 25 ratones fueron sometidos a orquidectomía. El tratamiento duró 55 días, en el que se administró extracto atomizado de *Lepidium meyenii* (Maca negra). La dosis fue equivalente a 1g de hipocótilo seco/kg de peso corporal. La prueba de nado de Morris se aplicó desde el día 50 hasta el día 55 (5 días).

Resultados: El peso corporal del grupo de ratones castrados y tratados con el extracto atomizado de Maca Negra (CTX-MN) disminuyó significativamente al final del tratamiento ($p < 0.05$) con respecto al grupo control (CTX-MN). En la prueba de Nado de Morris, el tiempo de Latencia de Escape disminuyó en los ratones orquidectomizados y tratados con el extracto atomizado de Maca Negra (CTX-MN) con respecto al grupo control (CTX) en el quinto día de prueba ($p < 0.05$).

Conclusiones: El extracto atomizado de Maca Negra mejora la Memoria Espacial Visual (MEV) disminuyendo el tiempo de Latencia de escape en la prueba de nado de Morris en ratones deficientes de andrógenos.

Palabras clave: *Lepidium meyenii*, Maca Negra, Memoria Espacial Visual, Morris maze, Castración.

Abstract

Objective: To evaluate the effect of atomized extract of Black Maca in the Visual Spatial Memory (VSM) using the Morris maze test, in orchiectomized male mice.

Methods: 61 male mice of three months from Swiss strain, which 25 male mice were castrated, were used for this study. Mice were orally treated with 1 g atomized Black Maca per kg body weight during 55 days. Memory and learning were assessed using the water Morris maze from 50 to 55 day.

Results: Body weight of group that it was castrated and treaded with Black Maca (CTX-BM) was lesser to end than the beginning the experiment ($p < 0.05$). Also, Black Maca (CTX-BM) showed a reduction in escape latency time than CTX-Control mice ($p < 0.05$) after 5 days of trials.

Conclusions: The results show that atomized extract of Black Maca enhances Visual Spatial Memory (MEV) reducing latency of escape time.

Key words: *Lepidium meyenii*, Black Maca, Morris Maze, Visual Spatial Memory, Castration.

Introducción

El aprendizaje y la memoria son procesos fundamentales en el desarrollo humano; por lo tanto el mantenimiento de los elementos neurales en los sistemas cerebrales que soportan estos procesos son críticos en la etapa de envejecimiento (6).

La Memoria espacial Visual (MEV) es un tipo de cognición dependiente de hormonas gonadales (3,14, 23). Este tipo de cognición requiere el uso de señales visuales (24). Además, en estudios experimentales se ha demostrado que ratas machos adquieren un desenvolvimiento mejor que las hembras (24).

¹ Laboratorio de Endocrinología y Reproducción. Facultad de Ciencias y Filosofía "Alberto Cazorla Tallen". Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima – Perú.

En modelos animales con roedores y primates, se ha visto que la privación de andrógenos causa importante pérdida de sinapsis en el hipocampo, causando cambios en la neurotransmisión de la corteza prefrontal (9), y en humanos, están relacionados con procesos nemotécnicos (13); debido a que los andrógenos actúan en estas áreas produciendo efectos en los receptores de catecolaminas, GABA, y serotonina (13). Adicionalmente, se sabe que la conversión in situ de testosterona a estradiol por la enzima aromatasa puede influir en el desarrollo de la memoria espacial visual en ratas machos (24). Por lo tanto los receptores de estrógeno estarían involucrados también en este proceso (21).

De otro lado, se ha visto que la terapia de reemplazo hormonal mejora el déficit de andrógenos en hombres en edad avanzada (3; 6). Sin embargo los costos de esta terapia podrían limitar su uso. Por esa razón, las alternativas terapéuticas están cobrando, en la actualidad, mayor importancia (16; 18); incrementándose los estudios en plantas que contienen compuestos como los fitoestrógenos, que pueden revertir los efectos del envejecimiento, mejorando la memoria y el aprendizaje (16,18). Un claro ejemplo de ello es *Lepidium meyenii* (Maca) en su cultivar negro, cuyas propiedades, además de incrementar la fertilidad (1; 8, 9; 31), mejora el déficit de memoria inducido por escopolamina en ratones (29), mejora la Latencia de Aprendizaje y disminuye el Stress en ratonas ovariectomizadas (OVX) (30).

Por tal motivo el objetivo de la investigación es evaluar el efecto del extracto atomizado de *Lepidium meyenii* (Maca Negra) en la Memoria Espacial Visual en ratones machos con deficiencia de Testosterona producido por orquidectomía.

Materiales y métodos

Animales

Se utilizaron 61 ratones machos de dos meses y medio de edad, de la cepa Swiss, cuyos pesos fluctuaban entre 30g y 34g que fueron obtenidos del Bioterio de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Código SIDISI 0000056661) y mantenidos en un medio con 12 h luz/12 h oscuridad, temperatura de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$; alimentación balanceada y agua ad libitum. Todos los procedimientos fueron realizados de acuerdo a lo aceptado y aprobado por el Comité de Ética en animales de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, basado en normas internacionales.

Los grupos evaluados fueron: (1) Sin Operar (n=9); (2) Seudo operados sin tratamiento (Sham) (n=10); (3) Sham tratados con Maca Negra (Sham MN) (n=17); (4) Castrados sin tratamiento (Control-CTX) (n = 14); (5) CTX tratados con Maca Negra (CTX-MN) (n = 11).

Preparación del Extracto Atomizado de Maca Negra (MN)

Los hipocótilos fueron obtenidos en la ciudad de Ninacaca - Pasco - Perú a 4140 m de altitud, y conservado a 0°C . No se utilizó pesticidas para su crecimiento y producción. El secado se realizó bajo corriente de aire en la misma ciudad de Ninacaca (sin exposición al sol y bajo sombra).

Se utilizaron 500g de hipocótilos secos y pulverizados realizándose posteriormente una extracción etanólica con alcohol etílico al 70% durante 72 horas y luego fueron atomizados por un proceso convencional. Posteriormente se conservó en refrigeración a -4°C .

Tratamiento

El tratamiento se realizó durante 55 días. Se administró el extracto y el vehículo (agua destilada) con una sonda oro-gástrica N° 18 (Fisher Scientific, Pittsburgh, Pennsylvania).

La dosis fue el equivalente de 1g de hipocótilo seco de MN/Kg de peso corporal administrado en un volumen total de 0.5 ml diariamente, similar a un estudio realizado por Rubio (2006).

El grupo control recibió agua destilada. El tratamiento con MN o agua destilada se inició 2 semanas después de la orquidectomía.

Castración - Orquidectomía

En el estudio se realizó orquidectomía a 25 ratones para producir los efectos pato fisiológicos andropaúsicos (12, 14). Los ratones fueron anestesiados con una dosis de 40 mg/Kg de Halatal (vía intraperitoneal) y 0.5 ml de Lidocaína (vía subcutánea). Una vez anestesiado el animal se procedió a hacer una incisión en la parte inferior ventral extrayendo los testículos (sin epidídimo), previa sutura de la arteria. Se cosió el músculo, la capa subcutánea y luego la piel. En el grupo Sham sólo se realizó una incisión que inmediatamente fue cerrada. Se limpió la zona de la cirugía con alcohol yodado y se aplicó una crema antibiótica. Se dejó recuperar al animal durante 24 horas antes de ser colocado en su respectiva jaula.

Prueba de Nado de Morris

Esta prueba fue adaptada para ratones del paradigma original (26). Se realizó en una piscina circular de color negro (65 cm de diámetro, 45 cm de alto) llena de agua ($26 \pm 1^\circ\text{C}$) cubriendo, por encima de 1 cm, a una plataforma de escape (6 cm de diámetro y 24 cm de alto). La piscina fue dividida en 4 cuadrantes imaginarios y en uno de los cuadrantes se colocó permanentemente la plataforma de escape. Para oscurecer el agua se le agregó colorante vegetal azul (Colorante inocuo Elyazan S. A. Autorización sanitaria S25013N NAEYSA DIGESA R. I. 15-225-49-G.).

Se realizaron tres pruebas por día durante 5 días consecutivos. Cada prueba se inició colocando al animal en el agua mirando la pared de la piscina, en cualquiera de los puntos de inicio, los cuales eran distintos en cada entrenamiento. Para cada animal se determinó la latencia de escape, la cual se define como tiempo en que el ratón alcanza la plataforma de escape. Si el animal no llegaba a la plataforma dentro de 120 segundos, era colocado sobre la plataforma por 15 segundos. El intervalo entre cada ensayo para el mismo ratón fue de 5 a 10 minutos.

Análisis estadístico

El análisis se realizó utilizando el programa estadístico SPSS (versión 12). Los resultados son mostrados como la media \pm error estándar. Las variables fueron analizadas utilizando el análisis de varianza (ANOVA) de un factor o la Prueba T-student. En general, valores de $p < 0.05$, fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

Peso corporal en animales orquidectomizados tratados con maca negra

Tabla 1: Efecto de la Maca Negra en el Peso corporal. Peso corporal antes y después del experimento. Los datos fueron expresados en gramos (Media \pm ES).

Grupo	Peso Inicial	Peso Final
Sin Operar	31.11 \pm 1.36	32.44 \pm 1.03
Sham	30.63 \pm 0.70	32.84 \pm 0.59*
Sham MN	34.12 \pm 0.67 ^a	32.88 \pm 0.65
Control - CTX	30.71 \pm 0.4 ^b	30.79 \pm 0.68
CTX MN	34.27 \pm 0.52 ^{a,c}	32.64 \pm 0.74*

* $p < 0.05$ con respecto al peso inicial;

^a $p < 0.05$ con respecto al grupo de ratones Sham;

^b $p < 0.05$ con respecto al grupo Sham-MN;

^c $p < 0.05$ con respecto al grupo Control CTX.

Al inicio del tratamiento, los animales del grupo Sham y CTX mostraron un menor peso corporal que los grupos de ratones Sham y CTX tratados con maca negra ($p < 0.05$). Al finalizar los tratamientos, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de experimentación ($p > 0.05$).

Al analizar la diferencia del peso final e inicial, se observó que no hubo diferencias estadísticamente significativas en el delta del peso ($p > 0.05$) mostrándose así que no hubo ni disminución ni aumento en el peso de los animales.

Prueba de nado de Morris

La figura 1 muestra el efecto de la maca negra sobre la latencia de escape durante la prueba de nado de Morris como indicador de la memoria espacial visual en ratones orquidectomizados.

La prueba de ANOVA de dos vías revela un efecto independiente del tratamiento ($F_{4,301} = 9.856$, $p < 0.001$) como del número de días de entrenamiento ($F_{4,301} = 42.887$, $p < 0.001$) más no se observó la influencia de la interacción de ambas variables ($F_{16,301} = 1.310$, $p = 0.190$).

Al día 1 de la prueba de nado de Morris, la prueba ANOVA de una vía no reveló ninguna diferencias significativa entre los grupos de tratamiento ($F_{4,60} = 0.607$, $p = 0.660$). Al día 2, los ratones CTX mostraron una mayor latencia de escape en comparación a los grupos de ratones Sin operar ($p < 0.01$) y Sham ($p < 0.05$). No hubo diferencias significativas entre los grupos control (Sin operar y Sham) y aquellos CTX tratados con maca negra ($p > 0.05$). Al día 3 de entrenamiento, el tiempo para alcanzar la plataforma de escape en los ratones CTX fue significativamente mayor que los tiempos observados en los grupos Sin operar ($p < 0.01$), Sham ($p < 0.001$) y CTX tratados con maca negra ($p < 0.001$). No hubo diferencias significativas

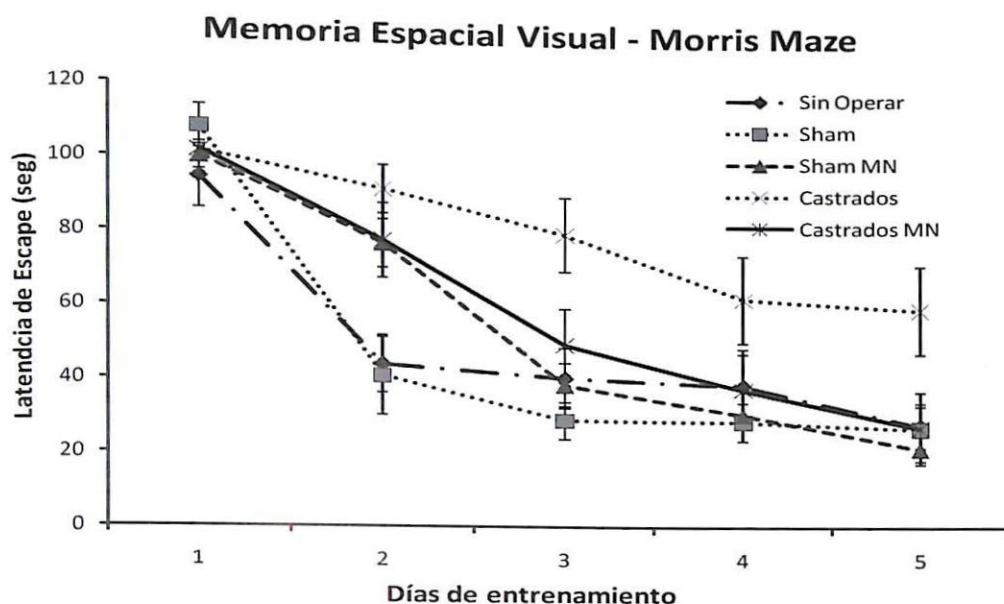


Figura 1: Efecto de la Maca Negra en Latencia de Escape medida durante los cinco días de entrenamiento en la prueba de nado de Morris. Los datos fueron expresados en tiempo en segundos (Media \pm ES; tres pruebas por día).

cuando se compararon los ratones de los grupos control y los ratones CTX tratados con maca negra ($p > 0.05$). El mismo comportamiento se observó durante los días 4 y 5 de entrenamiento durante la prueba de nado de Morris donde los ratones CTX mostraron una mayor latencia de escape que los grupos de ratones Sin operar (día 4: $p < 0.05$; día 5: $p < 0.02$), Sham (día 4: $p < 0.005$; día 5: $p < 0.05$), y aquellos ratones CTX tratados con maca negra (día 4: $p < 0.05$; día 5: $p < 0.01$).

Discusión

El presente estudio ha querido resaltar la importancia de los andrógenos, particularmente en la función cognitiva, y el efecto de *Lepidium meyenii* (maca negra) en la memoria en ratones deficiente de andrógenos como una alternativa en la terapia de reemplazo hormonal. El modelo utilizado fue la orquideotomía, ya que se sabe que este procedimiento afecta la Memoria Espacial Visual deteriorándose la retención (26, 28) debido a la caída de andrógenos (7; 24; 29). Esta caída, produce pérdida de sinapsis en el hipocampo, causando cambios en la neurotransmisión de la corteza prefrontal (6; 14; 18), déficit progresivo de la memoria y aprendizaje, degeneración del sistema nervioso central colinérgico y monoaminérgico, excesivo estrés oxidativo en el cerebro y el desbalance entre diferenciación y apoptosis. (12; 15; 17; 23; 26)

En este experimento, el modelo de castración funcionó como grupo Control similar a los resultados que se obtuvieron en estudios anteriores (28; 29; 30). Los ratones orquidectomizados tuvieron un tiempo de latencia de escape mayor con respecto a los demás grupos después de cinco días de entrenamiento debido a que no presentaban una producción normal de andrógenos, y es conocido que estas hormonas después de convertirse in situ a estradiol por la enzima aromatasa (13;15), se unen a receptores específicos en el hipocampo, que están estrechamente ligados a las capacidades de memoria y aprendizaje (19; 37). Por lo tanto, los estrógenos afectan áreas del cerebro que no están involucradas principalmente en la reproducción (19). El 80 % de estradiol circulante en machos no se origina de los testículos, si no de la aromatización de la testosterona que ocurre en la periferia o áreas cerebrales relacionadas a la memoria visual como la corteza frontal y el hipocampo (2; 13; 23).

Se sabe que la terapia de reemplazo hormonal mejora el déficit de andrógenos en hombres en edad avanzada (3; 6; 13), y que los estrógenos exógenos revierten este efecto mejorando significativamente la Memoria Visual (3), ya que son mediados por la expresión diferencial de α -receptores de estrógenos versus los β -receptores de estrógenos en estructuras cerebrales que activan o inhiben los mecanismos de muerte celular (19).

La medicina natural está incrementando en la actualidad como un tratamiento alternativo

ya que, de acuerdo con la literatura, existen plantas con actividad estrogénica que además presentan compuestos fitoquímicos denominados fitoestrógenos, que mejoran la memoria y el aprendizaje (37).

Los fitoestrógenos son moléculas presentes en muchas plantas que son estructuralmente y funcionalmente similares al estradiol (con una estructura difenólica no esteroidea) y tienen la capacidad de unirse selectivamente a los receptores de estrógenos (21).

Lepidium meyenii presenta compuestos fitoquímicos como glucosinolatos y polifenoles (10;20); así como también ácidos grasos saturados e insaturados, saponinas y fitoestrógenos (10). Estos últimos pueden revertir los efectos del envejecimiento y potenciar funciones cognitivas (21; 24). Estos fitoestrógenos son esteroides como el betasitosterol, el campesterol, y el estigmasterol (10). Todos ellos llevan como base la estructura del ciclopentanoperhidrofenantreno, común a las hormonas esteroideas (2). Por lo tanto el consumo de Maca estaría relacionado con la ingesta de compuestos activos similares a los estrógenos.

La Maca no afecta los niveles séricos de estradiol en ratas macho después de 42 días de tratamiento (10; 34). Por lo tanto los resultados sugieren que ciertos metabolitos de Maca Negra podrían estar actuando como moduladores en los receptores beta estrogénicos, en áreas cerebrales involucradas con la memoria, como en estudios anteriores (16,37). Algunos autores soportan esta idea debido al contenido de triterpenos esteroideos presentes en la Maca (7; 10; 11), ya que estos compuestos no ejercen una actividad androgénica directa puesto que no pueden regular el elemento respuesta a glucocorticoides (GRE). (4; 10).

No se sabe con exactitud el mecanismo de acción de los metabolitos de la Maca Negra en la memoria y el aprendizaje. Sin embargo se ha demostrado que mejora la memoria Espacial Visual disminuyendo el tiempo de Latencia de escape en la prueba de nado de Morris, revirtiendo el efecto de la castración.

No se descarta la posibilidad de que los esteroides gonadales u otras sustancias producidas por los testículos puedan tener alguna influencia adicional. Es necesario realizar investigaciones a nivel molecular en zonas cerebrales relacionadas con el aprendizaje y la memoria; además de la evaluación del efecto de diferentes tipos de extractos de Maca Negra en la memoria y aprendizaje, para identificar los metabolitos específicos y los posibles mecanismos de acción que estarían involucrados

en los procesos de memoria y el aprendizaje.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Referencias

1. Apumayta U, Lock O. La Maca, importante especie vegetal peruana merece un mayor estudio. Revista de Química PUCP. 1993; 7:214-16.
2. Becker, K. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott, Philadelphia. 1995.
3. Beer Tm, Bland Lb, Bussiere Jr, Neiss Mb, Wersinger Em, Garzotto M, Ryan Cw, Janowsky Js. Testosterone loss and estradiol administration modify memory in men J. Urol 2006; 175:130 - 5
4. Bogani P, Simonini F, Iriti M, Rossoni M, Faoro F, Poletti A, Visioli F. *Lepidium meyenii* (Maca) does not exert direct androgenic activities. J Ethnopharmacol. 2006; 104(3):415-7.
5. Chacon RG. Estudio Fitoquímico de *Lepidium meyenii* Walp. Tesis de Bachiller de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú. 1961. pag. 46
6. Driscoll I, Hamilton DA, Petropoulos H, Yeo RA, Brooks WM, Baumgartner RN, Sutherland RJ. The aging hippocampus: cognitive, biochemical and structural findings. Cereb Cortex, 2003; 13: 1344-51.
7. Gonzales GF, Rubio J, Chung A, Gasco M, Villegas L. Effect of alcoholic extract of *Lepidium meyenii* (Maca) on testicular function in male rats. Andrology. 2003; 5:349-52.
8. Gonzales GF, Miranda S, Nieto J, y col. Red Maca (*Lepidium meyenii*) Reduced prostate size in rats. Reproductive Biology and Endocrinology. 2005. 20; 3-5.
9. 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. 2006a; 103:448-454.
10. Gonzales GF. Maca de la Tradición a la Ciencia. Lima. CONCYTEC. 2006b
11. Gonzales GF. Biological effects of *Lepidium meyenii*, Maca, a plant from the highlands of Peru. In: Singh VK, Bhardwaj R, Govil JN, Sharma RK. , editor. Natural Products: in Recent Progress in Medicinal Plants. USA. Studium Press LLC: 2006c p. 217.
12. Gulinello M, Lebesgue D, Jover-Mengual T, Zukin RS, Etgen AM. Acute and chronic estradiol treatments reduce memory deficits induced by transient global ischemia in female rats. Hormones and behavior. 2006; 49:246-60.
13. Janowsky JS. The role of androgens in cognition and brain aging in men. Neuroscience. 2006; 138:1015-20
14. Johnson RT, Burk JA. Effects of gonadectomy and androgen supplementation on attention in male rats. Neurobiol Learn Mem. 2006; 85:219-27
15. Jones BA, Watson NV. Spatial memory performance in androgen insensitive male rats. Physiology & behavior. 2005; 85:135-41.
16. Joseph JA, Shukitt-Hale B, Denisova NA, Prior RL, Cao G, Martin A, Taghialatela G, Bickford PC. Long-term dietary strawberry, spinach, or vitamin E supplementation retards

- the onset of age-related neuronal signal-transduction and cognitive behavioral deficits. *J Neurosci.* 1998; 18:8047-55.
17. JURASKA JM. Sex differences in "cognitive" regions of the rat brain. *Psychoneuroendocrinology.* 1991. 16:105-9.
18. Kishore K, Singh M. Effect of bacosides, alcoholic extract of *Bacopa monniera* Linn. (brahmi), on experimental amnesia in mice. *Indian J Exp Biol.* 2005, 43(7):640-5.
19. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, Van Der Saag PT, Van Der Burg B, Gustafsson JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology.* 1998; 139:4252-63.
20. Lama G, Quispe G, Ramos D, Fereyra C, Casas H, Apumayta V, 1994. Estudio de la propiedad estrogénica de *Lepidium meyenii* en ratas. En: Resúmenes de los trabajos, II congreso Nacional de Ciências Farmacéuticas y bioquímica "Marco Antonio Garrido Malo", 17-21, Octubre de 1994. Lima - Perú. Pag 73.
21. Lee Yoon-Bok, Lee Hyong Joo, Sohn Heon Soo. Soy isoflavones and connective function. *J Nutr Biochem.* 2005; 16:641-9.
22. Li G, Ammermann U, Quiros CF. Glucosinolate contents in maca (*Lepidium peruvianum* Chacon) seeds, sprouts, mature plants and several derived commercial products. *Econ Bot.* 2001; 55:225-62.
23. Luine VN, Richards ST, Wu VY, Beck KD. Estradiol enhances learning and memory in a spatial memory task and effects levels of monoaminergic neurotransmitters. *Horm Behav.* 1998; 34:149-62.
24. Lund Trent D, West Timothy W, Tian Lilyan Y, Bu Lihong H, Simmons Daniel L, Setchell Kenneth DR, Herman Adlercreutz, Lephart Edwin D. Visual spatial memory is enhanced in female rats (but inhibited in males) by dietary soy phytoestrogens *Neuroscience.* 2001; 2: 20.
25. Morgado Bernal I. Psicobiología del aprendizaje y la memoria. Cuadernos de información y comunicación. 2005. Pag 10
26. Morris R. Developments of water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods.* 1984; 11: 47-60.
27. Naftolin F. Brain aromatization of androgens. *J Reprod Med.* 1994. 39,257-61.
28. Roof RL. Neonatal exogenous testosterone modifies sex difference in radial arm and Morris water maze performance in prepubescent and adult rats. *Behav Brain Res.* 1993. 53: 1-10.
29. 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.* 2006a; 44: 1114-22.
30. Rubio J, Caldas M, Dávila S, Gasco M, Gonzales GF. Effect of three different cultivars of *Lepidium meyenii* (Maca) on learning and depression in ovariectomized mice. *BMC Complement Altern Med.* 2006b; 23; 6: 23
31. Rubio J, Qiong W, Liu X, Jiang Z, Dang H, Chen SL, Gonzales GF. Aqueous Extract of Black Maca (*Lepidium meyenii*) on Memory Impairment Induced by Ovariectomy in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med.*
32. Zheng BL, He K, Kim CH, Rogers L, Shao Y, Huang ZY, Lu Y, Yan SJ, Qien LC, Zheng QY. Effect of a lipidic extract from *Lepidium meyenii* on sexual behavior in mice and rats. *Urology.* 2000; 55:598-60.

Correspondencia: naniza2003@yahoo.com

Recibido: 27 de mayo de 2011
Aceptado: 23 de agosto de 2011

La esperanza de vida libre de morbilidad crónica en el Perú

Victor Arocena Canazas¹

Resumen

La investigación tiene como principal objetivo cuantificar el efecto de la morbilidad crónica sobre la esperanza de vida en el Perú y regiones naturales. Se utiliza datos de población, defunciones y morbilidad crónica del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) y la metodología de la tabla de vida y tabla de vida modificada por Sullivan para estimar la esperanza de vida y esperanza de vida libre de morbilidad crónica. Para el año 2009, la esperanza de vida para ambos sexos sería de 73.0 años, de los cuales 14.5 años serían vividos con alguna enfermedad crónica (12.2 y 16.9 años para hombres y mujeres respectivamente). El porcentaje de morbilidad crónica en la esperanza de vida aumenta con la edad; casi la mitad de los años que les resta vivir a los individuos de 65 y más años lo harían con una inadecuada calidad de vida debido a enfermedades crónicas. A nivel regional, debido a diferencias en los procesos de envejecimiento y transición epidemiológica, la región Costa cuando comparada con la región de la Sierra, muestra los mayores niveles de esperanza de vida al nacer, pero también los mayores porcentajes de años de vida perdidos por morbilidad crónica.

Palabras clave: esperanza de vida, morbilidad crónica, esperanza de vida libre de morbilidad crónica, calidad de vida, tabla de vida.

Abstract

The investigation has as principal aim quantify the effect of the chronic morbidity on the life expectancy in Peru and natural regions. There is in use information of population, deaths and chronic morbidity of the National Institute of Statistics and Computer science (INEI) and the methodology of the table of life and table of life modified by Sullivan for estimating the life expectancy and free life expectancy of chronic morbidity. For the year 2009, the life expectancy for both sexes would be 73.0 years, of which 14.5 years would be lived by some chronic disease (12.2 and 16.9 years for men and women respectively). The percentage of chronic morbidity in the life expectancy increases with the age; almost the half of the years that remains to live through the individuals of 65 and more years they would do it with an inadequate quality of life due to chronic diseases. To regional level, due to differences in the processes of aging and epidemiological transition, the region Coast when compared with the region of the Saw, it shows the major levels of life expectancy on having been born, but also the major percentages of years of life lost by chronic morbidity.

Key words: life expectancy, chronic morbidity, free life expectancy of chronic morbidity, quality of life, table of life.

Introducción

La investigación en el campo de la demografía, ciencias de la salud y, especialmente epidemiología, tradicionalmente ha utilizado la esperanza de vida al nacer y a diferentes edades, tasas brutas y específicas de mortalidad y mortalidad infantil como indicadores proxy del estado de salud de la población. Entretanto, el continuo descenso de la mortalidad, el aumento de la esperanza de vida y el cambio de los patrones de enfermar y

morir (de enfermedades infecciosas para crónico degenerativas) han originado una nueva realidad sanitaria caracterizada, entre otras, por una cada vez mayor prevalencia de enfermedades crónicas que limitan las condiciones de salud y calidad de vida de la población.

En este contexto, indicadores como la esperanza de vida, basados exclusivamente en datos de mortalidad, resultan cada vez menos suficientes para describir el estado de salud de la población.

¹ Departamento de Estadística, Demografía, Humanidades y Ciencias Sociales de la Facultad de Ciencias y Filosofía de la Universidad Peruana Cayetano Heredia

En tal situación se hace necesario utilizar indicadores que tengan en cuenta conjuntamente la experiencia de mortalidad y morbilidad de la población. En consecuencia, en las últimas décadas se ha comenzado a utilizar indicadores resumen del estado de salud de la población tipo "esperanzas de salud", los cuales permiten cuantificar los años vividos o los años perdidos por una población por efecto de las enfermedades y/o discapacidades.

Entre este tipo de indicadores la esperanza de vida libre de morbilidad crónica (EVLMC) constituye un indicador que combina la mortalidad y morbilidad producida por las enfermedades crónicas en una población y cuantifica los años de vida que un individuo puede aspirar a vivir "libre de enfermedades crónicas". Se considera a la EVLMC como uno de los índices que miden la calidad de vida de una población, caracterizándose por su facilidad de cálculo y comprensión por la población en general. En este contexto, el estudio tiene como objetivos difundir la utilidad de este indicador como una medida del estado de salud y estimar la esperanza de vida libre de morbilidad crónica o años de vida perdidos por morbilidad crónica. Se espera que los resultados constituyan un insumo para el diseño de estrategias sanitarias orientadas a mejorar la salud y por ende la calidad de vida la población, principalmente de los grupos más afectados por la morbilidad crónica: las mujeres y la población adulta mayor.

Materiales y Métodos

Para el cálculo de la esperanza de vida (EV) y esperanza de vida libre de morbilidad crónica (EVLMC) a nivel nacional y regiones naturales² según grupos de edad y sexo correspondiente al año 2009, se procedió secuencialmente de la siguiente manera:

a) Se calculó la EV según grupos quinquenales de edad y sexo. Los datos de población y mortalidad corresponden a los publicados por el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI); el procedimiento de cálculo corresponde a la metodología utilizada para la estimación de las tablas de vida³.

b) Se estimaron las prevalencias de morbilidad crónica a nivel nacional y regiones naturales por grupos de edad y sexo. Los datos provienen de la ENAHO 2009, que define como crónicas las siguientes enfermedades: artritis, hipertensión, asma, reumatismo, diabetes, tuberculosis, virus de inmuno deficiencia adquirida, colesterol, depresión).

c) Se calculó la EVLMC por el método de Sullivan. Este método utiliza las prevalencias observadas de morbilidad crónica para cada edad y la población del año en estudio⁴; las prevalencias por edad y sexo se aplican a la población de la misma edad y sexo, utilizándose la metodología tradicional de la tabla de vida, obteniéndose de esta forma, los años vividos libre de morbilidad crónica y los años perdidos por morbilidad crónica.

Resultados

A Nivel Nacional

Al nacer la EV para ambos sexos es de 73.0 años en el año 2009. El sexo masculino tiene una esperanza de vida de 71.1 años y el sexo femenino de 75.0 con una diferencia de sobrevivida de casi cuatro años a favor de las mujeres. Al aumentar la edad se observa una disminución de la sobrevivida y más importante, una disminución de las brechas de EV por edad entre hombres y mujeres, la cual es menor a 1.4 años a partir del quinquenio 65-70 años de edad. En este grupo de edad la EV para ambos sexos es de 16.8 años. Cuadro 1.

Los porcentajes de prevalencia de morbilidad crónica aumentan con la edad desde porcentajes que fluctúan alrededor de 5.4% entre los menores de un año (tanto para el sexo masculino cuanto femenino) hasta 32.0 y 42.0.0% en el grupo 65-70 años de edad. Aproximadamente hasta los 15 años, el sexo masculino presenta prevalencias ligeramente superiores a las del sexo femenino con brechas que no alcanzan a un punto porcentual. A partir de los quince años la prevalencia por morbilidad crónica tiende a ser mayor entre las mujeres que en los hombres con brechas hasta de diez puntos porcentuales, a partir de los 65 y más años de edad. Gráfico 1.

² De acuerdo con el INEI, la región de la Costa comprende los Departamentos de Lima (incluye la Provincia Constitucional del Callao, Ica, La Libertad, Lambayeque, Moquegua, Piura, Tacna y Tumbes. La región de la Sierra los Departamentos de Ancash, Apurímac, Arequipa, Ayacucho, Cajamarca, Cusco, Huancavelica, Huánuco, Junín, Pasco, Puno. La región de la Selva los Departamentos de Amazonas, Loreto, Madre de Dios, San Martín, Ucayali.

³ Sobre la metodología de las tablas de vida ver por ejemplo: Chiang, C. L (1984). The Life table and its applications. Florida: Krieguer Publishing Company, INC. Jagger, C., Cox, B., Le Roy, S., y EHEMU team. (2006). Health Expectancy Calculation by the Sullivan Method. A practical guide (Reporte N° 2006_3). EHEMU.

⁴ Para una revisión conceptual y metodológica sobre las esperanzas de salud ver por ejemplo el documento intitulado: "Esperanzas de salud: una revisión conceptual y metodológica". Editado por la Comunidad Valenciana. España, 2008.

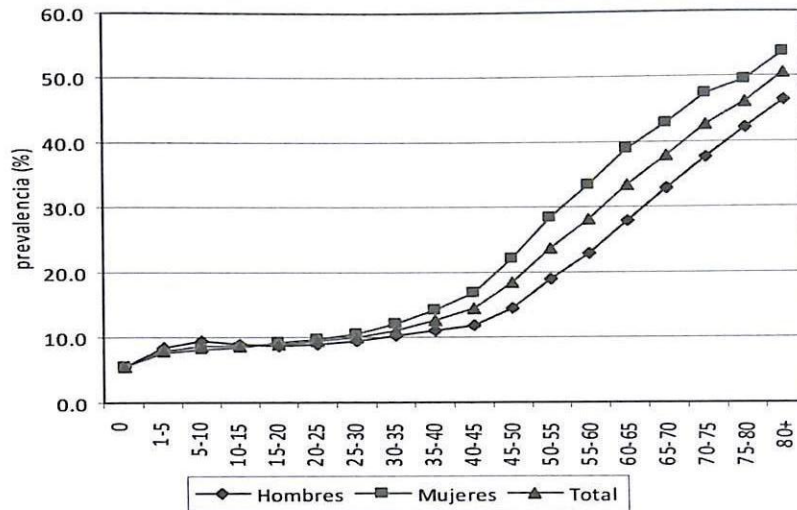


Gráfico 1: Perú 2009: Prevalencia de Morbilidad Crónica según Grupos de Edad y Sexo

La esperanza de vida con morbilidad crónica (diferencia entre la EV y EVLMC) para ambos sexos es de 14.5 años en los menores de una año, siendo mayor en las mujeres que en los hombres (16.9 versus 12.2 años), lo que significa que un individuo de sexo masculino nacido en el año de 2009 esperaría vivir 71.1 años de los cuales 12.2 años los viviría con alguna enfermedad crónica

establecida en la ENAHO 2009. En el caso de una mujer, ella debiera esperar vivir más años con más años de morbilidad crónica tanto en términos absolutos (aproximadamente 17.0 años) como relativos (22.5% de EV). Cuadro 1.

Las diferencias en el porcentaje de morbilidad crónica con relación a los años de sobrevivida no sólo se relacionan con el sexo sino también con la

Cuadro 1: Perú 2009: Esperanza de vida y Esperanza de Vida Libre de Morbilidad Crónica según Grupos de Edad y Sexo

Edad	EV			EVLMC			Diferencia		
	H	M	T	H	M	T	H	M	T
0	71.1	75.0	73.0	58.9	58.1	58.5	12.2	16.9	14.5
1-5	71.8	75.4	73.6	59.3	58.3	58.8	12.4	17.1	14.8
5-10	68.7	72.2	70.4	56.4	55.2	55.8	12.3	17.0	14.6
10-15	64.0	67.4	65.7	52.1	50.8	51.4	11.9	16.6	14.2
15-20	59.2	62.5	60.8	47.7	46.3	47.0	11.4	16.3	13.8
20-25	54.4	57.7	56.1	43.3	41.9	42.6	11.1	15.9	13.5
25-30	49.8	53.0	51.4	39.1	37.5	38.3	10.7	15.4	13.1
30-35	45.2	48.2	46.7	34.9	33.3	34.1	10.3	15.0	12.7
35-40	40.7	43.6	42.1	30.8	29.1	29.9	9.9	14.5	12.2
40-45	36.2	38.9	37.6	26.7	25.0	25.9	9.5	13.9	11.7
45-50	31.8	34.4	33.1	22.7	21.1	21.9	9.1	13.2	11.2
50-55	27.5	29.9	28.7	19.0	17.6	18.3	8.6	12.3	10.5
55-60	23.5	25.6	24.5	15.5	14.4	15.0	7.9	11.2	9.6
60-65	19.6	21.4	20.6	12.4	11.5	12.0	7.2	9.9	8.6
65-70	16.1	17.5	16.8	9.7	9.1	9.4	6.3	8.5	7.4
70-75	12.9	14.0	13.5	7.5	6.9	7.2	5.4	7.0	6.3
75-80	10.1	10.8	10.4	5.6	5.2	5.4	4.5	5.6	5.1
80+	7.6	7.9	7.7	4.1	3.6	3.8	3.5	4.2	3.9

Fuente: Elaboración propia

edad; al aumentar la edad aumenta el porcentaje de años que se vivirían en estado mórbido con respecto a la sobrevida total. Así por ejemplo, la esperanza de vida con morbilidad crónica a los 65-70 años sería de 9.4 años, lo que representa una participación en la sobrevida de 60.8%; o en otras palabras, de los nueve años de sobrevida más de la mitad sería vivida con alguna enfermedad crónica. En contraste, de los 73.0 años de vida que un individuo puede aspirar a vivir al nacer, sólo el 19.9% tendría alguna enfermedad crónica. Las diferencias anteriormente señaladas estarían determinadas, entre otros, por las variaciones en la prevalencia de morbilidad crónica según la edad y sexo de la población.

Las diferencias en el porcentaje de morbilidad crónica con relación a los años de sobrevida no sólo se relacionan con el sexo sino también con la edad; al aumentar la edad aumenta el porcentaje de años que se vivirían en estado mórbido con respecto a la sobrevida total. Así por ejemplo, la esperanza de vida con morbilidad crónica a los 65-70 años sería de 9.4 años, lo que representa una participación en la sobrevida de 60.8%; o en otras palabras, de los nueve años de sobrevida más de la mitad sería vivida con alguna enfermedad crónica. En contraste, de los 73.0 años de vida que un individuo puede aspirar a vivir al nacer, sólo el 19.9% tendría alguna enfermedad crónica. Las diferencias anteriormente señaladas estarían determinadas, entre otros, por las variaciones en la prevalencia de morbilidad crónica según la edad y sexo de la población.

Nivel Regional

La literatura sobre los procesos demográficos en nuestro país revela que los diferentes departamentos que comprenden las regiones de la Costa, Sierra y Selva se encuentran transitando por las diferentes etapas de la transición demográfica expresada en importantes diferencias en los procesos de envejecimiento demográfico de la población, envejecimiento de los individuos expresado en un aumento en la esperanza de vida al nacer y en las diferentes edades y transición epidemiológica, los cuales afectan de forma diferencial los procesos de salud-enfermedad y los riesgos de enfermar y morir.

Así, entre la región Costa, de mayor desarrollo socioeconómico relativo, y la región Sierra y Selva, de menor desarrollo socioeconómico relativo, existen importantes diferencias en los patrones de comportamiento demográfico y epidemiológico en cuanto a índices de envejecimiento demográfico,

niveles de esperanza de vida al nacer según edad y sexo, patrones de causas de muerte y prevalencias de enfermedades crónico degenerativas. Las diferencias en los patrones de comportamiento demográfico y epidemiológico mencionadas, aunado a las características socioeconómicas tienen, entre otras consecuencias, importantes diferencias en las esperanzas de vida, en los porcentajes o tasas de prevalencias de morbilidad crónica y en las esperanzas de vida libre de enfermedades crónicas.

Por un lado, en la región Costa la esperanza de vida al nacer para el sexo masculino y femenino es de 73.0 y 77.1 años, superior en aproximadamente dos años a la esperanza de vida al nacer a nivel nacional (71.1 y 75.0 años según sexo). De acuerdo a los patrones de mortalidad con el aumento de la edad se observa una disminución de la sobrevida (de 73.0 y 77.1 para 9.3 y 9.7 años para hombres y mujeres, en las edades iniciales y finales de la tala de vida) y en las brechas por edad que varían entre 4.0 y 0.4 años entre las edades consideradas precedentemente.

De otro lado, las regiones de la Sierra y Selva muestran menores esperanzas de vida al nacer tanto para el sexo masculino como femenino (69.0 y 73.0 años en la región Sierra y 67.7 y 72.4 años en la región Selva). Debido a los patrones de mortalidad existentes en cada una de las regiones con el aumento de la edad se observa importantes disminuciones en la sobrevida de la población tanto para hombres cuanto para mujeres; por ejemplo, para el grupo 80 y más años, tanto de sexo masculino como femenino, correspondería 6.5 años en la región Sierra y 3.5 años en la región Selva. Entretanto, es necesario recalcar que en este grupo de edad la sobrevida en la Sierra es prácticamente el doble que la correspondiente a la Selva. Finalmente, independientemente del comportamiento de la mortalidad según la edad, en ambas regiones se mantienen las diferencias en la sobrevida de aproximadamente cuatro años a favor de las mujeres. Cuadro 2.

La esperanza de vida libre de morbilidad crónica está afectada tanto por la esperanza de vida cuanto por los niveles de prevalencia de morbilidad crónica. Debido a diferencias en el proceso de transición epidemiológica la carga de morbilidad, expresada en términos de tasas de prevalencia es, para todas las edades y sexo, significativamente mayor en la región de la Costa. Así, conforme aumenta la edad la tasa de prevalencia se torna consistentemente mayor para el sexo femenino principalmente a partir de las edades 15-20 años en la región de la Costa y 25-30 años en las regiones Sierra y Selva.

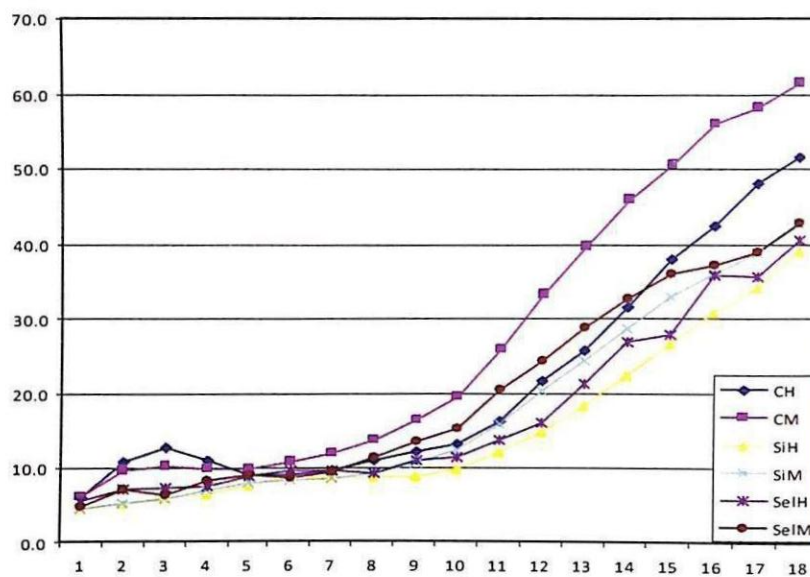
Cuadro 2: Regiones 2009: Esperanza de vida y Esperanza de Vida Libre de Morbilidad Crónica según Grupos de Edad y Sexo

Edad	Costa				Sierra				Selva			
	EV		EVLNC		EV		EVLNC		EV		EVLNC	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
0	73	77.1	58.3	56.2	69.0	73.0	59.6	60.9	67.7	72.4	57.8	59.2
1-5	73.7	77.6	58.7	56.3	69.6	73.4	60.1	61.1	68.2	72.4	58.2	59.0
5-10	70.7	74.4	55.9	53.3	66.5	70.2	57.0	57.9	65.1	69.0	55.2	55.8
10-15	66	69.7	51.7	49.0	61.8	65.4	52.6	53.4	60.3	64.1	50.8	51.2
15-20	61.1	64.8	47.4	44.6	56.9	60.6	48.1	48.9	55.5	59.2	46.3	46.7
20-25	56.4	60	43.1	40.2	52.2	55.8	43.7	44.4	50.8	54.4	42.0	42.3
25-30	51.8	55.2	38.8	35.9	47.6	51.0	39.5	40.1	46.2	49.6	37.8	37.9
30-35	47.2	50.5	34.6	31.6	43.1	46.3	35.3	35.7	41.6	44.8	33.6	33.6
35-40	42.6	45.7	30.5	27.5	38.6	41.7	31.2	31.5	37.0	40.1	29.4	29.3
40-45	38.1	41.1	26.5	23.5	34.2	37.1	27.1	27.3	32.5	35.4	25.3	25.2
45-50	33.7	36.5	22.5	19.7	29.9	32.6	23.1	23.3	28.0	30.8	21.3	21.3
50-55	29.4	32.0	18.8	16.3	25.8	28.3	19.4	19.6	23.7	26.3	17.5	17.6
55-60	25.3	27.6	15.4	13.2	21.8	24.1	15.9	16.1	19.5	22.0	13.9	14.3
60-65	21.4	23.4	12.4	10.6	18.1	20.0	12.8	13.0	15.6	17.8	10.7	11.3
65-70	17.8	19.4	9.7	8.3	14.7	16.2	10.0	10.2	12.0	13.9	8.0	8.6
70-75	14.5	15.8	7.6	6.5	11.5	12.7	7.6	7.7	8.7	10.4	5.5	6.3
75-80	11.7	12.6	5.8	5.0	8.8	9.5	5.5	5.6	5.9	7.2	3.7	4.3
80+	9.3	9.7	4.5	3.7	6.3	6.5	3.8	3.7	3.3	4.1	2.0	2.4

Fuente: Elaboración propia.

Después de los 65-70 años de edad persisten importantes diferencias porcentuales en las tasas de prevalencia de morbilidad crónica entre las regiones en estudio de más de 10.0 puntos porcentuales para el caso de la región Costa y para menos de 6 puntos porcentuales en las regiones Sierra y Selva. Gráfico 2.

En el Cuadro 3 se presentan las diferencias relativas entre la esperanza de vida (EV) y la esperanza de vida ajustada por la morbilidad crónica (EVLNC)⁵ para el país y las tres regiones en estudio según grupos de edad y sexo. Las diferencias relativas miden el impacto de la morbilidad crónica sobre la esperanza de vida; esto es, el

**Gráfico 2:** Regiones 2009: Prevalencias de morbilidad crónica según Grupos de Edad y Sexo

⁵ Las diferencias relativas entre la esperanza de vida y la esperanza de vida libre de morbilidad crónica se estima de la siguiente manera: $(EV - EVLNC) / EV$.

Cuadro 3: Perú y Regiones 2009: Diferencias Relativas (%) entre la EV y EVLMC según Grupos de Edad y Sexo

Edad	Perú		Costa		Sierra		Selva	
	H	M	H	M	H	M	H	M
0	17.2	22.5	20.2	27.2	13.5	16.6	14.6	18.3
1-5	17.3	55.7	20.4	27.4	13.7	16.8	14.7	18.5
5-10	17.9	23.5	20.9	28.4	14.2	17.5	15.2	19.1
10-15	18.5	24.7	21.5	29.7	14.8	18.4	15.9	20.1
15-20	19.4	26.0	22.4	31.2	15.6	19.3	16.6	21.1
20-25	20.3	27.5	23.6	33.0	16.3	20.3	17.4	22.2
25-30	21.5	29.1	25.0	35.0	17.1	21.5	18.2	23.6
30-35	22.8	31.1	26.6	37.3	18.1	22.9	19.2	25.1
35-40	24.4	33.2	28.4	39.9	19.3	24.5	20.6	26.9
40-45	26.3	35.7	30.6	42.8	20.8	26.4	22.1	28.7
45-50	28.5	38.5	33.2	46.0	22.7	28.6	24.0	30.9
50-55	31.1	41.2	36.1	49.1	24.7	30.8	26.2	32.9
55-60	33.7	43.8	39.0	52.0	27.0	33.0	28.8	34.6
60-65	36.6	46.2	42.1	54.7	29.5	35.2	31.3	36.6
65-70	39.4	48.4	45.2	57.0	32.0	37.3	33.2	38.0
70-75	45.1	50.4	47.8	59.1	34.4	39.1	36.6	39.1
75-80	44.5	51.9	50.3	60.3	36.8	40.8	37.3	40.5
80+	46.3	53.6	51.7	61.6	39.2	42.6	40.6	42.8

porcentaje de años de vida que una persona de determinada edad perdería como efecto de la morbilidad crónica. De forma general el Cuadro 3 muestra con la edad una tendencia hacia un aumento sostenido de la carga por morbilidad entre las regiones. Así por ejemplo, en la región Costa los hombres y las mujeres perdieron un 20.2% y 27.2% de su esperanza de vida al nacer como consecuencia de la morbilidad crónica. Entretanto, en las regiones de la Sierra y Selva, y específicamente la Sierra, el impacto de la morbilidad crónica fue significativamente menor tanto para hombres como para mujeres (13.5 y 16.6% y 14.6% y 18.3% de su esperanza de vida al nacer, respectivamente). Entretanto al final del periodo de vida (80 y más años) los hombres y las mujeres residentes en la Costa perderían el 51.7 y 61.6% de su esperanza de vida, porcentaje significativamente mayor cuando relacionado con los porcentajes de pérdida de esperanza de vida de las regiones Sierra y Selva (39.2 y 42.6% y 40.6 y 42.8%, respectivamente).

En el Cuadro 3 se puede observar también un incremento significativo en las diferencias relativas entre las regiones según la edad y el sexo de la población. Así, independientemente de los patrones demográficos y epidemiológicos, en las tres regiones las diferencias relativas aumentan

hasta las edades 55-60 años para disminuir y tornar a diferencias relativas correspondientes a la edad inicial de la tabla de vida. Entretanto, las diferencias relativas según el sexo en la región de la costa son prácticamente el doble que las correspondientes a la región de la Sierra y Selva. De forma general el comportamiento y las diferencias relativas entre la EV y EVLMC entre las regiones según el sexo y la edad son expresión de los diferentes patrones de morbilidad y riesgos de enfermar y morir a que han estado y están expuestas las poblaciones residentes en las regiones de la Costa, Sierra y Selva, derivados de los procesos diferenciales de transición demográfica a que ha estado expuestos en las últimas décadas.

Conclusiones

De acuerdo con las estimaciones realizadas, la población peruana de sexo masculino y femenino nacida en el año 2009 puede aspirar a vivir 71.1 y 75.0, de los cuales 12.2 y 16.9 años lo harían en un estado de "morbilidad crónica". Debido a diferencias en los patrones demográficos entre las regiones, las aspiraciones de vida entre la población masculina y femenina de las regiones varían significativamente. Así de los 73.0 y 77.1; 60.0 y 73.0; y 67.7 y 72.5 años que aspiran a vivir

los hombres y mujeres de la región Costa, Sierra y Selva nacidos en el año 2009, 58.3 y 56.2 años en la Costa; 59.6 y 60.9 años en la Sierra; y 57.8 y 59.2 años en la Selva los vivirían con algún tipo de enfermedades crónicas. En otras palabras, la carga de enfermedad debido a la morbilidad crónica implica importantes porcentajes de pérdida de años de vida para los hombres y mujeres residentes en las regiones Costa, Sierra y Selva, respectivamente.

De acuerdo con la literatura existente para otros países, los resultados obtenidos muestran que a nivel nacional y en las tres regiones en estudio, la carga de morbilidad crónica con respecto a la sobrevivida a medida que aumenta la edad. Sin embargo, este hecho debe ser analizado cuidadosamente teniendo en cuenta que los datos de prevalencia provienen de un estudio transversal. Este tipo de estudios no considera la experiencia de mortalidad o características de la atención de salud a la que estuvieron o pudieron estar expuestos los individuos de acuerdo a su edad, lo cual puede producir subestimación o sobreestimación de las prevalencias de morbilidad crónica.

De la misma forma, los resultados obtenidos dependen de la confiabilidad de los datos de prevalencia de morbilidad crónica obtenidos de la ENAHO 2009 del INEI.

Entretanto, debido a la naturaleza perceptiva de las respuestas sobre el estado de salud puede generar cierto grado de subregistro o sobre registro en las estimaciones sobre prevalencia de enfermedades crónicas sobre todo en personas mayores de edad y con determinadas características socioeconómicas. Por otra parte, las estimaciones realizadas a nivel nacional y regional revelan que la inadecuada calidad de vida definida como la "presencia de morbilidad crónica" es importante en nuestro país especialmente después de los 60-65 años y en las mujeres, grupos que pueden esperar vivir casi la mitad de sus años de vida con alguna enfermedad o con enfermedades crónicas. Este hecho debe llamar la atención de los diseñadores de política en el campo de la salud pública especialmente si tenemos en cuenta que en las próximas décadas continuará el proceso de envejecimiento, aumentará la esperanza de vida e intensificará el proceso de transición epidemiológica de la población.

Recomendaciones

La revisión de la literatura sobre la esperanza de salud y resultados del estudio sugieren priorizar cuatro grandes líneas de acción de la política de sanitaria de nuestro país:

a) La utilización de los indicadores denominados "esperanzas en salud" requiere de información sobre prevalencia de las diferentes enfermedades y discapacidades que afectan a la población. Para tal, se requiere diseñar e incorporar en las encuestas tipo ENAHO preguntas que permitan mayor recabar información sobre el estado de salud y específicamente, evaluar la calidad de vida relacionada con la salud de la población en sus diferentes dimensiones.

b) Paralelamente a la información clínica sobre el estado de salud de la población es necesario tener información sobre la percepción que sobre su salud física, psíquica y social tienen las personas. Para ello se hace necesario diseñar y aplicar Encuestas Nacionales de Salud y utilizar instrumentos genéricos de medida del estado de salud percibida como el cuestionario de salud SF-36.

c) Con la finalidad de hacer comparables los indicadores de esperanzas de salud a nivel de las diferentes regiones del mundo, entre países y al interior de los países; así como su variabilidad en el tiempo, la Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado como instrumentos común de salud la Clasificación Internacional del Funcionamiento de la Discapacidad y de la Salud (CIF) de 2001. Esta clasificación propone un nuevo marco conceptual mediante un lenguaje unificado y estandarizado, de utilidad práctica en salud pública.

d) Con la finalidad de tener un conocimiento integral u holístico sobre el estado de salud de la población (libre de todo tipo de enfermedades y dolencias) se requiere desarrollar encuestas e investigaciones específicas que permitan conocer además de los estados mórbidos y de mortalidad de la población, las conductas y estilos de vida (consumo de tabaco y de bebidas alcohólicas) y factores de riesgo de morbilidad y mortalidad de la población.

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Referencias

1. Chiang CL. The life table and its applications. Florida: Krieger Publishing Company, INC. 1984
2. Departamento de Sanidad. Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco. (2004). Encuesta de Salud de la C. A. del País Vasco 2002. Vitoria-Gasteiz: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. [Acceso 20 de febrero de 2010]. Disponible en: www.euskadi.net.

3. Esnaola S, Martín U, Pérez Y, Ruiz R, Aldasoro E, Calvo M. Magnitud y desigualdades socioeconómicas de la esperanza de vida ajustada por calidad en la CAPV. [Online]. 2006 Disponible en: http://www.osanet.euskadi.net/r8513714/es/contenidos/informacion/estado_salud/es_5463/adjuntos/informe%20EVAC%2020061212.pdf.
4. Génova R, Pereira J. Estudio monográfico: Las expectativas de salud. En Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, Secretaría General de Asuntos Sociales y IMSERSO (Eds.), Las personas mayores en España. Informe 2002 Madrid: IMSERSO. 2002
5. Gispert R, Gutiérrez-Fisac JL. Esperanza de vida saludable: pasado y presente de un indicador con futuro. Revisiones en Salud Pública. 1997. 5: 7-32.
6. Gispert R, Puig X, Torné M, Puig Defabregas A. Esperanza de vida en bona salut. Catalunya 1986-1997. Butlletí Epidemiològic de Catalunya. 2001. XXII (11): 143-9.
7. Jagger C, Cox B, Le Roy S, EHEMU team. Health Expectancy Calculation by the Sullivan Method: A practical guide (Rep. No. 2006_3). EHEMU. 2006
8. Jiménez MT, González P, Martín-Moreno J. La Clasificación Internacional del Funcionamiento de la Discapacidad y de la Salud (CIF) 2001. Revista Española de Salud Pública. 2002. 76(4): 271-9. [Online].
9. Murray CJ, López A. The Global Burden of Disease. Volume I. Harvard School of Public Health. Harvard University Press. 1996.
10. Murray CJ, Salomon J, Mathers C. A critical examination of summary measures of population health. Bull World Health Organization. 2000. 78(8): 981-94.
11. Mathers C, Sadana R, Salomon J, Murray CJ, Lopez A. Estimates of DALE for 191 countries: methods and results. Global Programme on Evidence for Health Policy Working Paper No. 16. World Health Organization, June 2000.
12. OMS. Clasificación Internacional del funcionamiento de la discapacidad y de la salud: CIF. OMS y OPS. Ministerio de Trabajos y Asuntos Sociales; Secretaría de Estado de Servicios Sociales, Familias y Discapacidad; Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO). 2001
13. Robine JM. Prolongación de la vida de los seres humanos: longevidad y calidad de vida. Encuentro latinoamericano y caribeño sobre las personas de edad - Seminario técnico [Online]. 2000.
14. Robine JM, Cambois E, Romieu I. Health expectancy indicators Medicine. Sciences. 1999. 15(12): 1450-3.
15. Seuc AH, Domínguez E. Introducción al cálculo de la esperanza de vida ajustada por discapacidad. Rev Cubana Hig Epidemiol . 2002. 40(2): 95-102.
16. Sullivan DF. A single index of mortality and morbidity. HSMHA health reports. 1971. 86: 347-54.
17. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miranda G, Quintana J, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. Gaceta Sanitaria. 2005. 19(2): 135-50.
18. WHO. International Classification of Impairments, disabilities, and Handicaps a manual of classification relating consequences of disease. Ginebra: WHO. 1980.

Correspondencia: victor.rocena@upch.pe

Recibido: 15 de junio de 2011
Aceptado: 15 de julio de 2011

MACA, PRODUCTO DE BANDERA DEL PERÚ: De la tradición a la Ciencia

Gustavo F. Gonzales¹

Resumen

La biodiversidad animal y vegetal del Perú, se une al uso tradicional de especies vegetales con propósitos medicinales, incorporada por documentos escritos desde la conquista española. Entre las plantas tradicionales se tiene al *Lepidium meyenii*, más conocido como maca que crece en los Andes Centrales del Perú entre los 3700 y 4500 msnm, zonas de intenso frío y de intensa luz solar. Utilizada por los pobladores andinos debido a su aporte tradicional como energizante y propiedades en la fertilidad.

Se han realizado estudios experimentales en el aspecto nutricional, en la reproducción masculina demostrando que la maca negra aumenta el número y la cantidad de espermatozoides, así mismo el efecto de la maca roja en la Hiperplasia Benigna de Prostata, disminuyendo su tamaño, en la fertilidad femenina, aprendizaje, memoria y osteoporosis se demuestran los efectos de la maca en sus variedades roja o negra, así como la exposición a los rayos ultravioleta, previniendo el daño de la epidermis. Se corroboran estas evidencias de la maca por estudios experimentales y ensayos clínicos enlazando la tradición y la ciencia.

Plabras Clave: Maca negra, maca roja, tradición, reproducción masculina, fertilidad femenina, hiperplasia de próstata.

Abstract

The animal and plant biodiversity of Peru, joins the traditional use of plants for medicinal purposes, incorporated by written since the Spanish conquest. Among the traditional plants have to *Lepidium meyenii*, known as Maca grows in the Central Andes of Peru between 3700 and 4500 m, areas of intense cold and intense sunlight. Is used by Andean people because of their traditional contribution as an energizer and fertility properties.

Experimental studies have been conducted on the nutritional aspect in male reproduction showing that black maca increases the number and quality of sperm, also the effect of red maca in Benign Prostate Hyperplasia, reducing its size, fertility female, learning, memory and osteoporosis are shown the effects of maca in red or black varieties, as well as exposure to ultraviolet rays, preventing damage to the epidermis. This evidence of effects of maca is corroborated by experimental and clinical studies linking tradition and science.

Key words: Black maca, red maca, tradition, male reproduction, female fertility, benign prostate hyperplasia.

Introducción

El Perú se caracteriza por una gran biodiversidad animal y vegetal. A la biodiversidad vegetal, lo acompaña una cultura tradicional de uso de plantas con propósitos medicinales, muy arraigada en los pueblos Andinos y Amazónicos. Sin embargo, esta medicina tradicional no ha logrado formalizarse como ha ocurrido en culturas como las asiáticas (India, China y Corea). Uno de los problemas para ello es que la transmisión del conocimiento tradicional indígena en el Perú es por vía oral y poco o nada aparece registrado

en textos confiables. El desconocimiento de la escritura es una de las causas de la ausencia de mucha información tradicional, aunque parte de ello ha sido incorporado en documentos escritos desde la conquista española a partir del Siglo XVI, particularmente a través de los cronistas.

Un ejemplo de ello es la descripción que hace Bernabé Cobo en su libro Historia del Nuevo Mundo escrito en el siglo XVII donde refiere que la planta *Lepidium meyenii* (maca) es cultivada y crece exclusivamente en las alturas de la meseta del Bombón provincia de Chinchaycocha

¹ Laboratorio de Endocrinología y Reproducción. Facultad de Ciencias y Filosofía "Alberto Cazorla Talleri". Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima – Perú.

(Carhuamayo) en los Andes centrales del Perú y que sus propiedades son nutricionales y de mejorar la fertilidad tanto humana como animal.

La Tradición

Lepidium meyenii, más conocida como Maca, es una planta que crece exclusivamente entre los 3700 a 4500 metros sobre el nivel del mar, en los Andes Centrales del Perú (Chung 2005). Esta planta se produce principalmente en la meseta de Chinchaycocha o la meseta de Bombón en el Departamento de Junín, especialmente en Carhuamayo, Junín, ñandores y Huayre y en algunas zonas de Pasco como es la localidad de Ninacaca (Gonzales 2006). Estas zonas que están asociadas al Lago Junín se caracterizan por estar sobre los 4,000 metros de altura, tener un frío intenso, con una intensidad de luz solar intensa y fuertes vientos, donde otras plantas no llegan a crecer (Cobo, 1653; Valerio & Gonzales 2005).

Los pobladores andinos de la zona central del Perú utilizan el hipocótilo de la maca debido a su alto aporte nutricional, su capacidad energizante y tener propiedades en la fertilidad. Además, los pobladores de estas zonas indican que se llega a utilizar bastante en niños para mejorar la memoria.

Es posible que la maca haya sido domesticada desde el año 700 a.C. en San Blas, Junín (actualmente conocido como Ondores, Junín) y que su área de producción y consumo haya sido delimitada a diversas zonas entre las cuales tenemos a Chinchaycocha, Mantaro y Castrovirreyna (Vásquez de Espinoza 1969). Se piensa que grupos de la selva denominados "Pumpush" habrían domesticado la maca. Este nombre pudo haber derivado de Bumbush (Bombón), en referencia a la meseta de Bombón donde estos grupos llegaron a poblarse, y cuya denominación se mantiene hasta la actualidad (Rea 1994). Antiguamente se conocía a esta zona como la meseta de Chinchaycocha.

La principal información inicial acerca de la maca se encuentra en las crónicas de conquista del Perú, en donde se menciona esta planta por su habilidad de crecer en hábitats extremos donde difícilmente podría crecer otra planta. En 1553, Cieza publica "La Crónica del Perú", en donde indica que los pobladores andinos se alimentan principalmente de estas raíces ya que pueden crecer en ambientes fríos. Hace mención que esta parte comestible de la maca, crece bajo tierra pero no es ciertamente la raíz, sino el hipocótilo. Cabe mencionar que Cieza no usa el término maca para definir las plantas utilizadas en la zona de Chinchaycocha, sino más bien el término raíces. (Cieza 1553). Al obtener

el producto, se observa que está conformada por el eje hipocótilo-raíz, siendo el hipocótilo la parte bulbosa y la raíz un filamento delgado y pequeño

La primera publicación sobre la maca y sus propiedades fueron realizadas por el padre Bernabé Cobo en su libro "Historia del Nuevo Mundo". Bernabé Cobo fue un Jesuita español que viajó por casi todo el país y describió el acontecer y sus vivencias en cada uno de los lugares que vivió. Fue muy prolijo al describir la flora y fauna de diversas zonas del país. Su principal observación sobre la maca fue que ésta llega a crecer en áreas más frías y agrestes de la sierra donde ninguna otra planta puede crecer (Cobo 1956). Se debe a Cobo también el haber identificado que la maca solo crece en la Diócesis de Chinchaycocha, lo que ahora corresponde a la meseta del Bombón. En ningún momento hace el cronista referencia a que esta planta era conocida por los Incas ni que existiera en el Cusco.

Igualmente Garcilazo de la Vega, quien describe la vida en el Cuzco, no describe en sus Comentarios Reales de los Incas a la maca. La revisión de estas fuentes históricas es importante pues muchas veces aparecen documentos principalmente publicitarios donde se mencionan que desde el nacimiento del Cuzco y de la civilización Inca se explotó totalmente la maca (Bianchi 2003). Más aún en artículos científicos en revistas internacionales y arbitradas aparece afirmaciones como la siguiente: "Durante el Imperio Inca, el consumo de maca estuvo limitado a la nobleza, al clérigo, y a las clases privilegiadas; y que también se daba como premio a los guerreros" (Piacente y col, 2002).

Las evidencias históricas apuntan a un cultivo focalizado en la zona de los Andes centrales particularmente de la Meseta del Bombón. La población de esta zona fue conquistada por los Incas recién en 1470 según aparece en los relatos de Guamán Poma y Ayala (Carrillo 1992), y no hay evidencia que indique que los Incas en Cuzco cultivaran la maca o que la utilizaran antes de 1470 o antes de la conquista española en el siglo XVI. Más aún la mayor producción de maca en la actualidad sigue focalizada en los Andes centrales y poco es lo que se cultiva en el Cuzco. Por ejemplo en el 2005, en la provincia de Junín se produjo 15,257 toneladas métricas de maca comparado a 6 TM en el Cuzco.

El español Juan Tello de Sotomayor quien fuera nombrado Encomendero de la región reportó luego de una visita al área de Huánuco en 1572 que los Chinchaycochas usaron maca para las batallas desde el tiempo de los Incas, dado que no hay otro alimento en dichas áreas (ver Rea, 1994).

Esto significa que en la época de los Incas y cuando ocurría la conquista de los Chinchaycochas (1470), estos pobladores se alimentaban solo de maca al no haber otro alimento que creciera en dichas zonas como bien lo refieren los cronistas (Cieza, 1553; Cobo 1653). Este relato muchas veces es confundido como que los Incas utilizaban maca en las batallas para aumentar su fortaleza física.

Cobo no solo describe la particularidad de que en estas zonas alto-andinas de Chinchaycocha crece la maca sino que nos refiere sobre sus propiedades nutritivas y su capacidad para mejorar la fertilidad. El cronista observó que la población de Chinchaycocha se caracterizaba por tener una fertilidad mayor que otras de zonas similares que no usaban maca donde más bien menciona el efecto adverso de tener menor fertilidad. Cobo estaba describiendo el problema que tuvieron tanto los españoles como los animales que lo acompañaban cuando se afincaban en las alturas. La infertilidad ocurría no fue extraña para ellos, y ello determinó que la capital del Perú sea cambiada de Jauja a Lima. Así se describe en las Actas de la Fundación de Lima, que una de las razones para el cambio de ubicación de la capital del Perú se debían a que las yeguas ni los cerdos se reproducían en la altura. Ambos animales fueron fundamentales para la conquista, los caballos para el transporte y los cerdos para la alimentación.

En las crónicas también se describe que en 1549 Juan Tello de Sotomayor, Encomendero de Chinchaycocha solicitaba que se pagaran los tributos entre otros con maca. Esto evidencia el valor que esta planta en la zona y en la época.

El español Hipólito Ruiz quien visitó Perú entre 1777-1788 reporta que las áreas de producción y consumo de la maca son Carhuamayo, Pampas de los Reyes (actualmente distritos de Carhuamayo y Óndores en el Departamento de Junín), Ninacaca y su vecindad (actualmente en el Departamento de Pasco). Todos estos poblados se ubican por encima de los 4000 metros de altura. Hipólito Ruiz arribó al Perú en 1777 en una expedición científica con la finalidad de estudiar la flora de Perú y Chile. Ruiz describe las diferentes plantas con sus nombres botánicos. Así en la página 46 de su Libro Viajes al Perú y Chile describe al *Tropaeolum tuberosum* (Mashua) como una raíz tuberosa que es cultivada y consumida por la población. Cuando hace referencia a la maca lo refiere como "maccas", pero no hace ninguna referencia ni denominación taxonómica a esta planta. Esto es extraño pues justamente Ruiz como botánico tenía el encargo del rey de España de describir de manera científica las plantas tanto de Perú como de Chile.

Hipólito Ruiz y su comitiva llegan el 11 de mayo de 1780 a las Pampas de Los Reyes y las Pampas del Bombón que ahora se conoce como Pampas de Junín. El botánico refiere que por razones del intenso frío de la zona no crece ninguna planta que se cultiva excepto unas raíces de nominadas por los nativos como "maccas". Coincidiendo con Cobo hace referencia que esta planta solo crece en las zonas de Carhuamayo, Óndores, Ninacaca, y los anexos a estas localidades pero que no se producen más allá de estas zonas.

Corresponde a este botánico la referencia que le hacen los naturales de que después de ser hervidas y consumidas mejora la fertilidad en las mujeres. Por esa razón muchas mujeres que no pueden tener hijos utilizan esta planta con el propósito de tratar su infertilidad (página 63 del libro de Hipólito Ruiz). Aunque Hipólito Ruiz no pudo comprobar esta propiedad por el poco tiempo que estuvo en la zona, menciona sin embargo, que si es cierto que la maca es estimulante cuando se consume en cantidades.

Hipólito Ruiz y su delegación entre las que se incluye a Pavón y Dombey viajaban hacia Huánuco y por lo tanto no fue mucho el tiempo que estuvieron por la meseta de Chinchaycocha. Probablemente Ruiz asumiera como hecho anecdótico la referencia de que la maca era útil para la infertilidad femenina.

En el siglo XIX se ha escrito poco sobre la maca, excepto la descripción taxonómica de la planta por el botánico Wilhelm Gerhard Walpers en 1843. Este botánico describió el *Lepidium meyenii* Walpers en Pisacoma, Puno en los Andes sur del Perú. Este lugar está lejos del descrito como lugar de origen de la maca (Andes centrales). Más aún la descripción de Walpers del *Lepidium meyenii* no muestra el característico engrosamiento y alargamiento del hipocótilo de la maca que se observa en los Andes centrales. Sin embargo, cuando la semilla de maca producida en Junín ha sido llevada y sembrada en suelo europeo, el hipocótilo que se produce tampoco tiene la característica del producido en los Andes centrales siendo más bien adelgazado (Valentova y Ulrichova, 2003).

En 1857, Mariano Eduardo de Rivero y Ustariz hace referencia que en los lugares de la alta cordillera de los Andes, exceptuando de ellos al Cuzco, las producciones agrícolas se reducen únicamente al cultivo de la quinua, cebada, ocas, papas, ollucos y macas. Menciona de Rivero y Ustariz el aspecto de higo que tiene la maca, y que es sumamente dulce y se conserva por algunos años, sin ninguna alteración. Refiere que para ello es necesaria que la maca fresca luego de ser cosechada sea expuesta por un número de días al sol y al frío, para que no

sufra ninguna fermentación, y después se guarda en un cuarto que no tenga humedad. También hace mención que los pobladores lo usan porque mejora la fertilidad.

En el siglo XX poco se escribe sobre la maca. Es recién en 1961 donde se realiza la primera experiencia científica tratando de confirmar las propiedades biológicas de la maca sobre el proceso reproductivo (Chacón, 1961). El primer estudio publicado en *Urology* una revista internacional donde se refieren a las propiedades de la maca sobre la conducta sexual en ratas aparece en abril del 2000 y corresponde su publicación a un grupo de científicos chinos residentes en los Estados Unidos (Zheng y col 2000). El primer ensayo clínico es realizado por un grupo de científicos peruanos, donde se demuestra que la administración de maca durante 4 meses incrementa el número de espermatozoides en varones adultos normales (Gonzales y col, 2001). Debido a su enorme interés como producto de exportación, su cultivo se ha visto incrementado notablemente en los últimos años. Tal es así, que el Gobierno Peruano en Julio del 2005 ha declarado a la maca uno de los 7 productos de bandera del país (Gonzales 2006).

Origen y Distribución Geográfica

El proceso de domesticación de la maca se habría iniciado hacia los 700 a.c entre los periodos Formativo Medio y superior en San Blas, Junín (actualmente Óndores) como lo escribe Matos en 1975 (ver Gonzales, 2006a). El cultivo de maca se centraliza en Chinchaycocha, actual Meseta del Bombón (Cobo, 1653). Se distribuye en distintos suelos altitudinales entre 3,500 y 4,500 metros de altura. Cobo en 1653 (Cobo, 1653), luego Hipólito Ruiz entre 1780 describen a la maca con una distribución restringida a los Andes centrales (Ruiz, 1952). En 1964, la maca continua siendo descrita como exclusiva de los Andes centrales (León, 1964).

Se piensa que los Pumpush domesticaron la maca y que la expansión de sus cultivos puede deberse a la cultura Yaros. Es muy probable que el nombre Pumpush derive el nombre de Bombón, en referencia a la meseta del Bombón.

Posiblemente como un mecanismo de adaptación para enfrentar los fuertes vientos y las heladas, la parte aérea del cultivo de maca es tan pequeña que parece el campo de cultivo un campo de fútbol.

La Ciencia

La maca (*Lepidium meyenii*) es una planta de la familia Brassicaceae que se crece originaria de los

Andes centrales de Perú caracterizada por su alto valor nutritivo y por su capacidad para mejorar la fertilidad (Cobo, 1653). El hipocótilo, la porción bulbosa que crece por debajo de los cotiledones, que se asemeja a un rábano con un diámetro aproximado de 8 cm, y que crece al interior de la tierra es la parte comestible de la planta. La maca es deshidratada naturalmente antes de ser consumida reduciéndose prácticamente a un diámetro de 3 cm. Para su consumo es necesario hervir los hipocótilos de la maca deshidratada. La maca es lavada con agua hervida tibia. Posteriormente se hace remojar en agua hervida hasta el día siguiente, y luego se somete a cocción con el mismo líquido remojado por una o dos horas hasta obtener un líquido de un color marrón oscuro (Córdova, 2003). Otra de las costumbres ancestrales es la de cocinar la maca en olla de barro por la noche, y luego se deja reposar hasta el día siguiente. La maca se consume entera o se licua con el mismo líquido que se ha hervido (Córdova, 2003; Gonzales, 2006). Se estima que una persona consume hipocótilos de maca seca entre 20 y 40 gramos diarios.

Los productos comerciales incluyen tabletas, píldoras, cápsulas, harinas, licores, tónicos y mayonesa (Li y col, 2001). La mayoría de los productos que se comercializan en el Perú como en el exterior están constituidos por harina de maca ó también obtenido a través de un proceso denominado gelatinización, que permite romper los enlaces de los polisacáridos (almidón), para favorecer su absorción intestinal. Estos productos se ofrecen como tabletas o cápsulas conteniendo entre 450 y 500 mg cada uno y se prescriben de 3 a 6 diarias. El valor máximo consumido corresponde a 3 gramos de hipocótilos valor lejano a lo que consume cotidianamente y por generaciones los pobladores de los andes centrales. Para consumir 40 gramos de hipocótilos se tendría que consumir más de 80 cápsulas o tabletas de 450 mg de maca por día.

En el caso de la harina de maca (seca o fresca) al no tener el proceso de preparación tradicional carece de efecto biológico o en todo caso dicho efecto está disminuido. Asimismo, la harina de maca reporta molestias digestivas. La harina de maca se caracteriza por su baja solubilidad en agua. La solubilidad es mejorada en la maca gelatinizada. La solubilidad en agua es óptima si el producto procede de procesos de extracción acuosa o hidroalcohólica hervida.

Se refiere en la literatura la necesidad de hervir los hipocótilos de maca seca previo a su consumo. Condor (1991) prepara extractos en base a 100 g de maca en 300 ml de agua y encuentra que el

tratamiento reduce el número de borregas vacías y abortadas. Zolessi (1997) describe que se hierve la maca en igual cantidad de agua y se sancocha durante treinta a sesenta minutos. Luego puede licuarse con el agua de cocción añadiendo otros ingredientes o simplemente puede consumirse la maca por separado y el agua de cocción como bebida. No refiere si esta preparación tiene alguna actividad biológica verificable. Estudios en nuestro laboratorio encuentran un volumen de dilución óptimo entre 1/7 (100 gramos en 700 ml) y 1/15 (100 gramos en 1.5 litros) y un tiempo óptimo de hervido de dos horas (Gonzales y col, 2006a).

Estudios Experimentales

Nutricional

Las propiedades nutricionales de la maca que se describen tradicionalmente se han probado científicamente en ratas (Canales y col, 2000) y peces (Lee y col, 2004; 2005).

Reproducción masculina

Las propiedades sobre la fertilidad descritas en las crónicas del Padre Cobo (1653) han sido comprobadas científicamente. A nivel internacional, la primera descripción que la maca mejora la conducta sexual en roedores aparece el 2000 (Zheng y col, 2000). En el 2001, aparece la primera descripción de que la maca aumenta el número de espermatozoides en ratas (Gonzales y col, 2001).

Los estudios científicos han demostrado que la maca aumenta el número de espermatozoides en epididimo y/o conducto deferente en ratas y ratones normales o cuando la espermatogenesis es afectada por exposición a la altura [Gonzales y col, 2004]; inyección de malatión, un pesticida organofosforado [Bustos-Obregón y col, 2005] o por la administración de acetato de plomo (Rubio y col, 2006).

En los últimos años ha sido demostrado que entre las diferentes variedades de maca caracterizado por el color externo, se encuentra que la maca negra es la que tiene el mayor efecto en mejorar tanto el número de espermatozoides como la movilidad de los mismos (Gonzales y col, 2006). También se ha demostrado que la maca amarilla tiene efecto pero en menor magnitud y que la maca roja no muestra ningún efecto. Los niveles de testosterona testicular no se afectan luego de 7 días de tratamiento con maca negra (Gonzales

y col, 2006a). El tratamiento durante 84 días con maca amarilla o negra aumentan el número de espermatozoides en epididimo sin afectar la producción diaria de espermatozoides lo cual sugiere que la maca estaría actuando como un modulador del conteo de espermatozoides a nivel del tracto reproductivo (Gasco y col, 2007).

El efecto del extracto acuoso de la maca es efectivo solo si la maca es hervida. El mayor efecto en la espermatogenesis se observa en la fracción etil acetato luego de un proceso de extracción por solventes (Yucra y col, 2008).

Contra la hiperplasia de próstata

El crecimiento prostático es regulado mayormente por los andrógenos, especialmente por la dihidrotestosterona (DHT) (Coffey y Walsh, 1990). Sin embargo, el componente estrogénico también juega un rol importante en este proceso, en el cual la activación del receptor 3-beta-diol favorece la apoptosis (Bauman y col, 2006). Una alteración al balance entre la testosterona y el estradiol puede contribuir a la formación de la hiperplasia prostática benigna (Shibata y col, 2000).

La hiperplasia benigna de próstata se asocia con una serie de síntomas del tracto urinario inferior (Wei y col, 2005), y su incidencia aumenta en forma proporcional a la edad a partir de los 50 años de edad aproximadamente (Marberger y col, 2004). La maca roja es efectiva en reducir el tamaño de la próstata en ratas y ratones en quienes se ha inducido la hiperplasia utilizando enantato de testosterona (Gonzales y col, 2005; Gonzales y col, 2008).

El efecto de la maca sobre la hiperplasia benigna de próstata parece estar relacionado al contenido de bencil glucosinolatos. Tanto el extracto acuoso como el hidroalcohólico de maca roja reducen en similar magnitud el tamaño de la próstata en ratas con hiperplasia (Gonzales y col, 2007).

Comportamiento sexual

El tratamiento con hipocótilos de maca pulverizada en dosis de 15, 25, 75 y 100 mg/Kg y evaluaciones de conducta sexual a 1, 7, 15 y 21 días de tratamiento mostraron resultados diferentes (Lentz y col, 2007; Cicero y col, 2001). En un estudio se encuentra aumento de la conducta sexual a los días 1 y 15 de tratamiento (Cicero y col, 2001), mientras que un segundo estudio no muestra cambios a los 1 ó 21 días de tratamiento (Lentz y col, 2007). Otros dos estudios utilizando extractos lipídicos de maca muestran un aumento en la conducta sexual

en ratas y ratones (Zheng y col, 2000, Cicero y col, 2001; 2002).

La testosterona es la responsable de estimular el deseo sexual y favorecer la espermatogenesis. Sin embargo, el efecto de la maca en estos procesos fisiológicos parece no ser regulados por cambios en los niveles de testosterona sérica o intratesticular. Una explicación alternativa es que la maca puede afectar el receptor de andrógenos, aunque en un estudio previo no ha mostrado que modulen el receptor de andrógenos (Bogani y col, 2006).

Fertilidad Femenina

Al igual que el caso de la fertilidad masculina, la maca también ha sido descrita tradicionalmente para mejorar la fertilidad femenina. En estudios científicos también se ha descrito que la maca mejora la fertilidad femenina en diferentes especies como oveja, cobayos, ratas, ratones y peces (Lee y col, 2004; Alvarez, 1993; Ruiz-Luna y col, 2005). Diferentes estudios en ratones y ratas fueron incapaces de demostrar un aumento en el número de ovocitos liberados o el número de embriones implantados (Gasco y col, 2007; Ruiz-Luna y col, 2005; Oshima y col, 2003). Lo que si se observa es que el tratamiento con maca por 28 días aumentan el tamaño de la camada en ratonas hembras (Ruiz-Luna y col, 2005). Más recientemente se ha demostrado que la maca negra aumenta el tamaño de la camada en ratonas preñadas (Gonzales y col, datos no publicados). Este mayor tamaño de la camada parece deberse a una disminución en la resorción embrionaria. La suplementación de maca en la dieta mejoraron también las tasas de crecimiento y supervivencia de alevitos y juveniles de la trucha arco iris *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum) (Lee y col, 2004).

El tratamiento con maca amarilla (Ruiz-Luna y col, 2005) o negra (Gonzales y col, datos no publicados) no afectaron la proporción de productos masculinos y femeninos ni el tiempo en que ocurre la apertura vaginal, un signo de la maduración sexual en ratonas. En peces, el periodo de diferenciación sexual es el más sensitivo para la posible acción de fitoquímicos con actividad esteroideal. Sin embargo, en truchas arco iris no hubo diferencia significativa en la proporción de machos y hembras entre el grupo control y el tratado con maca (Lee y col, 2004). Todos estos datos sugieren una ausencia de efecto estrogénico después de la administración de maca. Más bien se sugiere un efecto progestágeno de la maca (Ruiz-Luna y col, 2005). A esto se asocia el hallazgo de un aumento en los niveles de progesterona en ratonas tratadas con maca (Oshima y col, 2003).

Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por la disminución de la masa ósea y una alteración en la micro-arquitectura del tejido óseo, con el consecuente aumento de la fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a la fractura (McCormick, 2007). Durante la menopausia, la disminución de los niveles de estrógenos por cese de la función ovárica conduce a osteoporosis por aumento en la actividad osteoclástica (Gambacciani y Vacca, 2004).

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) es la opción lógica para prevenir la osteoporosis y otros problemas asociados a la menopausia (Studd, 2009). Sin embargo, el riesgo de cáncer de mama y endometrial también se incrementa (Sener y col, 2009). Por ello son varias e importantes las investigaciones tratando de buscar alternativas para el tratamiento de la post-menopáusia. En un estudio, un grupo de ratas ovariectomizadas fueron tratadas con extracto etanólico de maca a dosis de 0.096 y 0.24 g/kg por 28 semanas administradas oralmente. La mayor dosis de maca fue efectiva en la prevención de la pérdida ósea por deficiencia de estrógenos. La variedad de maca no fue identificada en dicho estudio (Zhang y col, 2006).

Recientemente, cuando se evalúan 3 diferentes variedades de maca sobre la estructura ósea en ratas ovariectomizadas se encuentra que la maca roja y la maca negra tuvieron los mejores efectos. Este efecto no se observó con la maca amarilla (Gonzales y col, datos no publicados). Los resultados son similares y algunas veces mejor que el obtenido con la administración de estradiol.

El peso del útero se incrementa cuando se administra estradiol. Esto no ocurre cuando se administra cualquiera de las variedades de maca. Esto sugiere que el rol estrogénico de la maca es específico al hueso y por lo tanto estaría actuando como modulador selectivo del receptor de estrógenos. De acuerdo a la literatura, el raloxifeno, actúa específicamente en hueso pero no en útero o mamas. Este efecto diferencia de la maca roja ha sido previamente descrito en ratas y ratones machos, donde la próstata se reduce en la hiperplasia sin afectar el tamaño de las vesículas seminales (Gonzales y col, 2005; Gasco y col, 2007).

Aprendizaje y memoria

De acuerdo a los nativos en los Andes centrales, la maca es administrada a los niños para mejorar su rendimiento escolar durante los exámenes (Comunicación personal). Para demostrar esta

aseveración se han realizado diversos experimentos en nuestro laboratorio tratando de mostrar las propiedades de maca sobre la memoria y el aprendizaje (Rubio y col, 2006;2007;2008). Más aún, también se han realizado experimentos para evaluar la actividad anti-depresiva y anti-stress, tanto en nuestro laboratorio [Rubio y col, 2006] como en otros (Lopez-Fando y col, 2004; Tapia y col, 2000).

En nuestro laboratorio se han ensayado modelos de alteración de memoria y aprendizaje que incluyen a la ovariectomía, la orquidectomía, el uso de escopolamina, y el uso de alcohol.

Existen similitudes entre los daños en la memoria producidos por la escopolamina con la que se observa en la enfermedad de Alzheimer. Por ello se propone a la escopolamina, un antagonista del receptor muscarínico colinérgico, como modelo para el estudio de esta enfermedad (Bartus, 2000).

De las 3 variedades estudiadas: negra, roja y amarilla, la maca negra fue la que mostró la mayor respuesta en la recuperación de la memoria en los 4 modelos estudiados. El efecto se observa más claramente cuando los animales reciben un entrenamiento previo (Rubio y col, 2006;2007, datos no publicados).

La maca tiene actividad anti-oxidante y anti-colinesterasa en el cerebro. La maca negra (0.5 y 2.0 g/kg) además de mejorar la memoria comparado a ratonas controles ovariectomizadas disminuyeron la MDA y los niveles de acetilcolinesterasa en ratonas ovariectomizadas; mientras que los niveles de mono amino oxidasa (MAO) no fueron afectados. A raíz de estos resultados se sugiere que la maca negra mejora la memoria actuando en parte por su actividad anti-oxidante y por su actividad inhibitoria de la acetil colinesterasa cerebral (Rubio y col, 2008). La maca negra también inhibe la actividad de la acetil colinesterasa sin afectar los niveles de MAO en los animales tratados con escopolamina (Rubio y col, 2007).

Las tres variedades de maca evaluadas (roja, amarilla y negra) muestran actividad anti-depresiva (Rubio y col, 2006).

Protección contra exposición a radiación ultravioleta (UV)

La maca crece en un ambiente de alta exposición a radiación UV (Valerio y Gonzales, 2005). Por lo tanto, esta planta debe haber desarrollado propiedades adaptivas que le permiten crecer en estas condiciones adversas. Recientemente se ha

reportado que un extracto acuoso de hipocótilos de maca amarilla puede prevenir la hiperplasia epidermal inducido por radiación UV-A, UV-B, y UV-C en ratas cuando se les administra en la piel minutos antes de la exposición a la radiación UV (Gonzales-Castañeda y Gonzales, 2008).

Se han evaluado tanto a la maca luego de ser hervida en la forma tradicional, y también sin hervir. Aunque ambos tienen capacidad de absorción de la radiación UV, la forma hervida mostró el mejor efecto. En ambos extractos se encuentran polifenoles y glucosinolatos aunque el mayor contenido se observa en el extracto hervido. Se conoce que el hervido isomeriza polifenoles (Takenaka y col, 2006), y con ello se puede obtener principios de mayor actividad biológica.

La radiación ultravioleta es absorbida por la epidermis y dermis y genera eritemas, pigmentación con melanina, queratosis solar, fotoenvejecimiento y finalmente cáncer de piel (Grossman y Leffel, 1997). La radiación UV aumenta el grosor epidermal (Matsumura y Ananthaswamy, 2004) y el contenido de queratina en el estrato córneo, que indica una alteración en las propiedades físicas de la piel (Kambayashi y col, 2003). El extracto acuoso de maca previene el daño epidermal inducido por la radiación UV en un efecto dosis-respuesta (Gonzales-Castañeda y Gonzales, 2008).

Estudios Clínicos

Se han realizado 3 ensayos clínicos en varones normales (Gonzales y col, 2003;2001a;2002, Stone y col, 2009) y 4 en sujetos en condiciones patológicas (Mehta y col, 2007; Brooks y col, 2008; Dording y col, 2008; Valentova y col, 2008; Zenico y col, 2009). La mayoría de estos estudios han sido enfocados en los efectos de la maca sobre la conducta sexual y el conteo de espermatozoides.

Un ensayo clínico en varones sanos en un diseño randomizado doble ciego controlado con placebo, en grupo paralelo en el cual se administran 3 dosis diferentes de maca gelatinizada (45 varones en total) y se compara contra un grupo que recibe placebo (15 varones). El tratamiento con maca en comparación con el placebo aumenta el deseo sexual [Gonzales y col, 2002;2003] después de 8 semanas de consumo; mejora el estado de ánimo y disminuye la ansiedad, y aumenta la energía física [Gonzales, 2006]. El uso de extracto de maca produce efectos en un tiempo menor (Stone y col, 2009). En un segundo estudio donde 9 hombres reciben maca por 4 meses se observa un aumento en el número de espermatozoides y en la movilidad

espermática [Gonzales y col, 2001a]. Los niveles hormonales no se afectan después del tratamiento con maca (Gonzales y col, 2001a).

En tres otros estudios donde se incluyen sujetos con disfunción sexual, el tratamiento con maca mejora la libido y el bienestar sexual. En efecto, la maca en dosis de 2400 mg fue capaz luego de 12 semanas de tratamiento de mejorarla percepción de bienestar general y sexual en varones con disfunción eréctil leve (Zenico y col, 2009). De manera similar, en mujeres con disfunción sexual inducido por un inhibidor de la recaptura de serotonina se realizó un estudio randomizado, paralelo con un grupo control y doble ciego. Se observó una mejoría en la disfunción sexual con 3 g maca/día (Dording y col, 2008). En mujeres post-menopáusicas, el tratamiento con 3.5 g maca/día durante 6 semanas reduce los síntomas psicológicos incluyendo la ansiedad y depresión y disminuye las mediciones de disfunción sexual (Brooks y col, 2008).

La maca modificó los niveles de testosterona sérica en varones (Gonzales y col, 2001a; 2002; 2003). La harina de maca o extracto de maca tampoco afectaron la transcripción mediada por el receptor de andrógenos en líneas celulares de cáncer de próstata [Bogani y col, 2006] o en levaduras [Brooks y col, 2008].

Los niveles de hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH), prolactina, testosterona y estradiol no se afectan por la administración de la maca (Gonzales y col, 2001a; 2003; Brooks y col, 2008; Gonzales, 2006).

Finalmente, hay un estudio donde se usa una combinación de maca (1.5 g) con *Uncaria ginsensis* (uña de gato) (300 mg) administrado dos veces al día por 8 semanas en sujetos con osteoartritis. Este fue un estudio randomizado doble ciego en 95 sujetos en quienes se compara la mezcla con el tratamiento con sulfato de glucosamina. Tanto la mezcla de maca con uña de gato, como el sulfato de glucosamina mostraron efectos favorables al reducir el dolor y mejorar la función en sujetos con osteoartritis (Mehta y col, 2007).

Modos de acción

La maca parece actuar como antioxidante (Sandoval y col, 2002) o como inmunomodulador (Lee y col, 2004; Miller y col, 2006) en algunas de las propiedades biológicas. Esto ha sido mostrado en cerebro (Rubio y col, 2006); sin embargo, otros autores en hepatocitos intoxicados con t-butil hidroxiperoxido no encuentran que los extractos

acuosos o metabólicos de maca previenen los daños oxidativos (Valentova y col, 2006).

También se ha sugerido que algunas de las acciones de la maca sean a través de un control sobre factores de crecimiento. En efecto, la maca mejoró en 2.7 veces los niveles basales de mRNA de IGF-1 en condrocitos humanos. La interleukina 1 beta (IL-1 beta) tiene varios efectos nocivos sobre los condrocitos y es posible que la maca pueda prevenir estos efectos (Miller y col, 2006). Estos autores también han sugerido que el efecto de la maca sobre la fertilidad y desarrollo fetal sea producido también por activación local de la producción de IGF-1 en los tejidos blanco (D'Arrigo y col, 2004).

Toxicidad

La maca es utilizada por siglos en los Andes centrales del Perú y de manera empírica se conoce que no posee efectos tóxicos cuando se consume luego de ser hervido [3]. En estudios in vivo e in vitro han demostrado que el consumo de la maca parece ser seguro [3]. Igualmente se ha demostrado que los extractos metanólicos y acuosos de maca no muestran hepatotoxicidad in vitro (Valentova y col, 2006). Más aún, el extracto acuoso liofilizado de maca (1 g/Kg peso corporal) no presentó efectos tóxicos en el desarrollo normal del embrión de ratón pre-implantacional (D'Arrigo y col, 2004).

En ratas se ha mostrado que diferentes variedades de maca (negra, roja y amarilla) ausencia de toxicidad aguda ante un consumo de hasta 17 g de hipocótilos secos/Kg peso corporal. Teniendo en cuenta que la dosis usual en ratas es de 1-2 g/Kg peso corporal se sugiere que el consumo de la maca es seguro. Los humanos en los andes centrales consumen entre 20-40 gramos diarios de hipocótilos secos de maca, por lo que se considera que esta ingesta es inocua. Sin embargo, en un reciente estudio en sujetos que sufren Síndrome metabólico se observó que la maca administrada en una dosis de 0.6 g/día durante 90 días resultó en una elevación moderada de la enzima aspartato amino transferasa (AST) antiguamente conocida como la Transaminasa Glutámico Oxalacético (TGO). Las elevaciones no llegan sin embargo a ser patológicas pero son mayores que el control. Igualmente observan una ligera elevación de la presión arterial diastólica (Valentova y col, 2008). Previamente, en varones normales que recibieron maca gelatinizada en dosis de 1.5 a 3.0 g/día durante 90 días no se observó elevación de la presión arterial; más bien se encontró una

disminución en sus valores cuando se compara con el grupo tratado con placebo (Gonzales, 2006). En un estudio reciente realizado en una población consumidora tradicional de maca como la de Carhuamayo, se encontró que las personas que consumen maca tienen una menor presión arterial sistólica que aquellas que no la consumen pero residen en la misma zona (Gonzales, no publicado)

Metabolitos secundarios y Actividad Biológica

La maca contiene una serie de compuestos químicos entre ellos los isoflavonoides (Valerio & Gonzales 2005). Esto parece ser característica del género *Lepidium*. En efecto, en otra especie, como el *Lepidium sativum*, también se ha demostrado la presencia de isoflavonoides (Lapcik 2006). La maca ha mostrado también evidencia de tener propiedades anti-oxidantes que puede prevenir el daño producido por radicales libres (Sandoval 2002, Lee 2005, Valerio & Gonzales 2005).

En muchos casos se ha pretendido asociar la presencia de metabolitos secundarios como macaenos y macamidas (Zheng y col, 2000), prostaglandinas, esteroides, y de amidas de ácidos grasos poli-insaturados en el hipocótilo-raíz (Li, et al., 2001) de la maca con sus propiedades biológicas. Así, las propiedades de la maca de mejorar la fertilidad se han sugerido que podrían deberse a la presencia de isotiocianatos biológicamente activos derivados de la hidrólisis de glucosinolatos específicamente debido al benzil-isotiocianato y el p-metoxibenzil isotiocianato (Johns, 1981; Li y col, 2001). No existe sin embargo ningún estudio donde se aisle un compuesto específico de la maca y que administrado a animales de experimentación se haya demostrado algún efecto biológico, por lo que toda afirmación de propiedades biológicas de tal o cual compuesto cae en el terreno de la especulación. Más aún los glucosinolatos son compuestos cuyos metabolitos tienen propiedades pro-apoptótica y anti-proliferativas un efecto totalmente opuesto al que se requiere para aumentar la fertilidad (Valerio & Gonzales, 2005).

Se usa en la actualidad la medición de glucosinolatos para estandarizar los productos de maca. Teniendo en cuenta que los glucosinolatos se metabolizan tanto en la planta, como en el tracto gastrointestinal a isotiocianatos y estos a su vez a otros metabolitos en el organismo (Gonzales & Valerio, 2006; Fahey y col, 2001). Esto sugiere que al no ser un compuesto estable no sería un adecuado marcador químico. Esto se ha demostrado

en nuestro laboratorio, donde lotes diferentes con maca roja con igual cantidad de glucosinolatos cada lote muestra diferentes respuestas biológicas (Gonzales, No publicado). Esto se debe a que los glucosinolatos no son marcadores estables sino que su concentración puede modificarse por diferentes causas, incluyendo la manipulación de la planta (Fahey y col, 2001).

Aunque el proceso de hervido muchas veces reduce la actividad biológica de principios activos (Stintzing y col, 2006), en los últimos años se ha demostrado que el calentamiento puede mejorar la producción de principios activos particularmente de polifenoles (Shen y col, 2007) o derivados de los glucosinolatos, el sulforofano con alta propiedad anti-cancerígena (Matusheski y col, 2004). Nuestros estudios demuestran que el proceso de hervido aumenta la actividad biológica de la maca. En nuestro laboratorio hemos demostrado que el proceso de hervido tanto en agua como en solución hidroalcohólica (50 ó 70%) aumenta la recuperación de metabolitos activos, el contenido de polifenoles y la actividad anti-oxidante en la prueba del DPPH.

El proceso de calentamiento resulta importante cuando los principios activos necesitan ser liberados de la planta; esto es de entender en la maca pues el hipocótilo está constituido de una masa sólida que si no se produce el hervido, entonces, la recuperación de los principios activos es baja (Gonzales y col, no publicado).

Comentarios Finales

La maca constituye un claro ejemplo de cómo se pueden enlazar la tradición y la ciencia. El primero produce un conocimiento que tarda años en encontrarse en tanto que la ciencia en base al método científico y el generación de hipótesis permite producir el conocimiento en menor tiempo.

El caso de la maca nos ilustra igualmente sobre el valor de la naturaleza, la capacidad de los organismos vivos a adaptarse a ambientes particularmente difíciles como lo es la vida sobre los 4000 m en condiciones de grandes heladas, baja presión barométrica, alta radiación solar, grandes precipitaciones pluviales. Para esta adaptación el organismo incorpora una serie de compuestos químicos que le sirven para vivir en este medio agreste. Estos compuestos químicos gracias a la tradición y a la ciencia están al alcance del ser humano para el beneficio de su salud.

Agradecimientos

Al equipo de investigación conformado por alumnos de pregrado y postgrado, becarios, y docentes e investigadores.

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Referencias

1. Alvarez CJ: Utilización de diferentes niveles de Maca en la fertilidad de cobayos. Bachelor Thesis. Faculty of Agriculture and Cattle Sciences. Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión: Pasco, Peru. 1993, 102 pp.
2. Amore M, Di Donato P, Berti A, Palareti A, Chirico C, Papalini A, Zucchini S. Sexual and psychological symptoms in the climacteric years. *Maturitas*. 2007;56:303-11.
3. Bartus RT: On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Experimental Neurology* 2000; 163:495-529.
4. Bauman DR, Steckelbroeck S, Peehl DM, Penning TM. (2006). Transcript Profiling of the Androgen Signal in Normal Prostate, Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer. *Endocrinology* 147(12):5806-5816
5. Bianchi A. Maca *Lepidium meyenii*. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. 2003; 2:30-36.
6. Bogani P, Simonini F, Iriti M, Rossoni M, Faoro F, Poletti A, Visioli F: *Lepidium meyenii* (Maca) does not exert direct androgenic activities. *J Ethnopharmacol* 2006; 104: 415-417.
7. Brooks NA, Wilcox G, Walker KZ, Ashton JF, Cox MB, Stojanovska L. Beneficial effects of *Lepidium meyenii* (Maca) on psychological symptoms and measures of sexual dysfunction in postmenopausal women are not related to estrogen or androgen content. *Menopause*. 2008;15:1157-1162.
8. Bustos-Obregon E, Yucra S, Gonzales GF: *Lepidium meyenii* (Maca) reduces spermatogenic damage induced by a single dose of malathion in mice. *Asian J Androl* 2005; 7:71-76.
9. Canales M, Aguilar J, Prada A, Marcelo A, Huaman C, Carvajal L: Nutritional evaluation of *Lepidium meyenii* (Maca) in albino mice and their descendants [in spanish]. *Arch Latinoam Nutr* 2000; 50: 126-133.
10. Carrillo F. Poma de Ayala G. Editores. *Cronistas Indios y Mestizos*. Lima: Enciclopedia Histórica de la Literatura Peruana 7. Editorial Horizonte. 1992: 343.
11. Chacón G. Estudios fitoquímicos de *lepidium meyenii* Walp. Tesis de Bachiller en Biología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima:Perú. 1961.
12. Cicero AF, Bandieri E, Arletti R: *Lepidium meyenii* Walp. Improves sexual behaviour in male rats independently from its action on spontaneous locomotor activity. *J Ethnopharmacol* 2001; 75: 225-229.
13. Cicero AF, Piacente S, Plaza A, Sala E, Arletti R, Pizza C: Hexanic maca extract improves rat sexual performance more effectively than methanolic and chloroformic Maca extracts. *Andrologia*. 2002; 34: 177-179.
14. Cieza de León P. *Crónicas del Perú*. Primera Parte 1553. 240:354.
15. Cobo B. *Historia del Nuevo Mundo*. Biblioteca de Autores Españoles. 1653. Sevilla:España. 1956. 430 pp.
16. Coffey DS, Walsh PC. (1990). Clinical and experimental studies of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 17:461-475
17. Condor Suriaqui, DA. Influencia de la maca en el incremento de peso en la reproducción y descendencia de borregas en la cooperativa comunal San Ignacio de Junín. Tesis para optar el título de ingeniero zootecnista en la Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión, Cerro de Pasco. 1991
18. Córdova HE. La maca raíz nutritiva de los andes. Ministerio de Agricultura: Cerro de Pasco. 2003. 88 pp
19. D'Arrigo G, Benavides V, Pino J: Preliminary evaluation effect of *Lepidium meyenii* Walp on the embryo development of mouse. *Rev Per Biol* 2004; 11: 103-106.
20. De Rivero y Ustariz ME. Memoria sobre algunos ramos de la agricultura del Perú. En: *Colección de Memorias Científicas, Agrícolas e Industriales*. Tomo II. Imprenta de H. Goemare: Bruselas. 1897: 218-228.
21. Dording CM, Fisher L, Papakostas G, Farabaugh A, Sonawalla S, Fava M, Mischoulon D. A double-blind, randomized, pilot dose-finding study of maca root (*L. meyenii*) for the management of SSRI-induced sexual dysfunction. *CNS Neurosci Ther*. 2008;14:182-191.
22. Elsabagh S, Hartley DE, File SE. Limited cognitive benefits in Stage +2 postmenopausal women after 6 weeks of treatment with Ginkgo biloba. *J Psychopharmacol*. 2005;19:173-81
23. Fahey JW, Zalcmann AT, Talalay P: The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants. *Phytochemistry* 2001, 56:5-51.
24. Gambacciani M, Vacca F. Postmenopausal osteoporosis and hormone replacement therapy. *Minerva Med*. 2004;95:507-520
25. Garró V., León Luis y Julca Betty, Extracción, separación e identificación por cromatografía de alcaloides de *Lepidium meyenii* (Maca), Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, 1993
26. Gasco M, Aguilar JD, Gonzales GF. Effect of chronic treatment with three varieties of *Lepidium meyenii* (Maca) on reproductive parameters and DNA quantification in adult male rats. *Andrologia*. 2007;39:151-8.
27. Gasco M, Villegas L, Villegas L, Rubio J, Gonzales GF. Dose-response effect of Red Maca (*Lepidium meyenii*) on benign prostatic hyperplasia induced by testosterone enanthate. *Phytomedicine*. 2007 ;14:460-464.
28. Gonzales GF, Miranda S, Nieto J, Fernandez G, Yucra S, Rubio S, Yi P, Gasco M: Red maca (*Lepidium meyenii*) reduced prostate size in rats. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3(1):5
29. 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: 448-454.
30. 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.
31. Gonzales GF, Nieto J, Rubio J, Gasco M. Effect of Black Maca (*Lepidium meyenii*) on one spermatogenic cycle in rats. *Andrologia*. 2006; 38: 166-172.

32. Gonzales GF, Gasco M, Malheiros-Pereira A, Gonzales-Castañeda C. Antagonistic effect of *lepidium meyenii* (red maca) on prostatic hyperplasia in adult mice. *Andrologia*. 2008;40: 179-185.
33. Gonzales GF, Vásquez V, Rodríguez D, Maldonado C, Mormontoy J, Portella J, Pajuelo M, Villegas L, Gasco M. Effect of two different extracts of red maca in male rats with testosterone-induced prostatic hyperplasia. *Asian Journal of Andrology* 2007; *Asian J Androl*. 2007;9:245-251.
34. Gonzales GF, Córdova A, Vega K, Chung A, Villena A: Effect of *Lepidium meyenii* (maca), a root with aphrodisiac and fertility-enhancing properties, on serum reproductive hormone levels in adult healthy men. *J Endocrinol* 2003; 176: 163-168.
35. Gonzales GF, Córdova A, Gonzales C, Chung A, Vega K, Villena A. *Lepidium meyenii* (Maca) increased semen parameters in adult men. *Asian Journal of Andrology*. 2001; 3: 301-303 .
36. Gonzales GF, Cordova A, Vega K, Cheng A, Villena A, Gonez C, Castillo S: Effect of *Lepidium meyenii* (MACA) on sexual desire and its absent relationship with serum testosterone levels in adult healthy men. *Andrologia* 2002; 34:367-372.
37. Gonzales GF: Biological effects of *Lepidium meyenii*, Maca, a plant from the highlands of Peru. In: *Natural Products. Series: Recent Progress in Medicinal Plants*. Ed. V.K. Singh, R. Bhardwaj, JN. Govil, RKr. Sharma. Studium Press LLC: USA. 2006;15: 217-242.
38. Gonzales GF (2006) *Maca: From the Tradition to the Sciences*. Lima, Peru. UPCH:Lima. 250 pp
39. Gonzales GF, Vasquez V, Gasco M, Villegas L, Rubio J, Gonzales C. Procesamiento de la maca. En: *Maca de la Tradición a la ciencia*. Lima, Perú. UPCH:Lima. 2006a: 47-67.
40. Gonzales GF, Valerio LG Jr. Medicinal Plants from Peru: A review of plants as potential agents against cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2006; 6: 429-444.
41. Gonzales-Castañeda C, Gonzales GF: Hypocotyls of *Lepidium meyenii* (maca), a plant of the Peruvian highlands, prevents the ultraviolet A, B and C (UVA, UV B and UV C)-induced skin damage in rats. *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine* 2008;24: 24-31.
42. Grossman D, Leffel DJ: The molecular basis of nonmelanoma cancer. New understanding. *Arch Dermatol* 1997;133:1263-1270.
43. Illescas, Ma.G. Estudio químico y fitoquímico comparativo de tres ecotipos de *Lepidium meyenii* Walp "maca" procedente de Carhuamayo (Junin). Trabajo de Aptitud Profesional para optar el título de Químico Farmacéutico, Univ. Nac. Mayor de San Marcos, Lima, Perú. 1994
44. Johns T. The anu and the maca. *J Ethnobiol* 1981; 1:208-212.
45. Kambayashi H, Otake Y, Takada K, Funasaka Y, Ichibashi M: Involvement of changes in stratum corneum keratin in wrinkle formation by chronic ultraviolet irradiation in hairless mice. *Exp Dermatol* 2003;12: 22-27.
46. Lee K-J, Dabrowski K, Rinchar J, Gomez C, Guz L, Vilchez C. Supplementation of maca (*Lepidium meyenii*) tuber meal in diets improves growth rate and survival of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum) alevins and juveniles. *Aquac res* 2004; 35: 215-223.
47. Lee K-J, Dabrowski K., Sandoval M, Miller MJS: Activity-guided fractionation of phytochemicals of maca meal, their antioxidant activities and effects on growth, feed utilization, and survival in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) juveniles. *Aquaculture* 2005; 244: 293-301.
48. Lentz A, Gravitt K, Carson CC, Marson L. Acute and chronic dosing of *Lepidium meyenii* (Maca) on male rat sexual behavior. *J Sex Med*. 2007;4:332-339.
49. León J. The maca (*lepidium meyenii*). A little known food plant of Perú. *Economic Botany* 1964; 18: 122-127.
50. 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.
51. Lopez-Fando A, Gomez-Serranillos MP, Iglesias I, Lock O, Upamayta UP, Carretero ME: *Lepidium peruvianum chacon* restores homeostasis impaired by restraint stress. *Phytother Res* 2004; 18:471-474.
52. Marberger M, Harkaway R, de la Rosette J. Optimising the medical management of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2004;45:411-419.
53. Matsumura Y, Ananthaswamy HN: Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2004;195:298-308.
54. Matusheski NV, Juvik JA, Jeffery EH. Heating decreases epithiospecifier protein activity and increases sulforaphane formation in broccoli. *Phytochemistry*. 2004;65:1273-81
55. McCormick RK. Osteoporosis: integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Altern Med Rev*. 2007;12:113-145.
56. Mehta K, Gala J, Bhasale S, Naik S, Modak M, Thakur H, Deo N, Miller MJ. Comparison of glucosamine sulfate and a polyherbal supplement for the relief of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial [ISRCTN25438351]. *BMC Complement Altern Med*. 2007;7:34.
57. Miller MJ, Ahmed S, Bobrowski P, Haqqi TM: The chondroprotective actions of a natural product are associated with the activation of IGF-1 production by human chondrocytes despite the presence of IL-1beta. *BMC Complement Altern Med* 2006; 6:13.
58. Oshima M, Gu Y, Tsukada S: Effects of *Lepidium meyenii* Walp and *Jatropha macrantha* on blood levels of estradiol-17B, progesterone, testosterone and the rate of embryo implantation in mice. *J Vet Med Sci* 2003; 65: 1145-1146. Patente US 6,267,995 (Extracto de raíces de *Lepidium meyenii* para aplicaciones en farmacia). 1999
59. Piacente S, Carbone V, Plaza A y col. Investigation of the tuber constituents of maca (*Lepidium meyenii* Walp). *J Agric Food Chem* 2002; 50: 5621-5625.
60. Rubio J, Caldas M, Davila S, Gasco M, Gonzales GF. Effect of three different cultivars of *Lepidium meyenii* (Maca) on learning and depression in ovariectomized mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2006, 6:23
61. 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*. 2006a;44:1114-1122
62. Rubio J, Dang H, Gong M, Liu X, Chen S-L, Gonzales GF. Aqueous and hydroalcoholic extracts of Black Maca (*Lepidium meyenii*) improve scopolamine-induced memory impairment in mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2007; 45:1882-1890.
63. Rubio J, Qiong W, Liu X, Jiang Z, Dang H, Chen SL, Gonzales GF. Aqueous Extract of Black Maca (*Lepidium meyenii*) on Memory Impairment Induced by Ovariectomy in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2008 Oct 9. [Epub ahead of print]

64. Ruiz H. Travels of Ruiz, Pavon and Dombey in Peru and Chile (1777-1788). Translation by B.E. Dahlgren. Botanical Series. Field Museum of Natural History. 1940; 21: 1-372.
65. Ruiz H. Relación histórica del viaje a los reinos del Perú y Chile, 1777-1788, Madrid. Academia de Ciencias Exactas: Fis y Nat 1952: 526 pp.
66. Ruiz-Luna AC, Salazar S, Aspajo NJ, Rubio J, Gasco M, Gonzales GF. *Lepidium meyenii* (Maca) increases litter size in normal adult female mice. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2005; 3(1):16
67. Sandoval M, Okuhama NN, Angeles FM, Melchor VM, Condezo LA, Lao J, Miller MJS: Antioxidant activity of the cruciferous vegetable maca (*Lepidium meyenii*). *Food Chem* 2002; 79: 207-213.
68. Sener SF, Winchester DJ, Winchester DP, Du H, Barrera E, Bilimoria M, Krantz S, Rabbitt S. The effects of hormone replacement therapy on postmenopausal breast cancer biology and survival. *Am J Surg.* 2009 ;197:403-407.
69. Shen YC, Chen SL, Wang CK. Contribution of tomato phenolics to antioxidation and down-regulation of blood lipids. *J Agric Food Chem.* 2007;55:6475-81.
70. Shibata Y, Ito K, Suzuki K, et al. (2000). Changes in the endocrine environment of the human prostate transition zone with aging: simultaneous quantitative analysis of prostatic sex steroids and comparison with human prostatic histological composition. *Prostate* 42:45-55.
71. Stintzing FC, Hoffmann M, Carle R. Thermal degradation kinetics of isoflavone aglycones from soy and red clover *Mol Nutr Food Res.* 2006 Apr;50(4-5):373-7
72. Stone M, Ibarra A, Roller M, Zangara A, Stevenson E. A pilot investigation into the effect of maca supplementation on physical activity and sexual desire in sportsmen. *J Ethnopharmacol.* 2009;126:574-6.
73. Studd J. Estrogens as first-choice therapy for osteoporosis prevention and treatment in women under 60. *Climacteric.* 2009;12:206-209.
74. Takenaka M, Nanayama K, Isobe S, Murata M: Changes in caffeic acid derivatives in sweet potato (*Ipomoea batatas* L.) during cooking and processing. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006;70:172-177.
75. Tapia A, López C, Marcelo A, Aguilar JL: The Maca (*Lepidium meyenii*) and their effect anti-stress in an animal model in mice [in spanish]. *Acta Andina* 2000; 8:45-56.
76. Tello R y Porras M. "Estudio técnico para la elaboración de licor de maca (*Lepidium meyenii* Walp) por maceración"
- Trabajo de investigación realizado en la Universidad Nacional del Centro del Perú. 1999.
77. Valentova K, Ulrichova J. *Smallanthus sonchifolius* and *Lepidium meyenii*- prospective Andean crops for the prevention of chronic diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003; 147:119-130.
78. Valentova K, Buckiova D, Kren V, Peknicova J, Ulrichova J, Simanek V: The in vitro biological activity of *Lepidium meyenii* extracts. *Cell Biol Toxicol* 2006; 22:91-99.
79. Valentová K, Stejskal D, Bartek J, Dvoráková S, Kren V, Ulrichová J, Šimánek V. Maca (*Lepidium meyenii*) and yacon (*Smallanthus sonchifolius*) in combination with silymarin as food supplements: in vivo safety assessment. *Food Chem Toxicol.* 2008 ;46:1006-1013.
80. Valerio L, Gonzales GF. Toxicological Aspects of South American Herbs: *Uncaria tomentosa* (Cat's Claw) and *Lepidium meyenii* (Maca). A Critical Synopsis. *Toxicological Reviews* 2005; 24: 11-35.
81. Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ (2005). Urologic Diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 173:1256-1261.
82. Yucra S, Gasco M, Rubio J, Nieto J, Gonzales GF. Effect of different fractions from hydroalcoholic extract of Black Maca (*Lepidium meyenii*) on testicular function in adult male rats. *Fertil Steril.* 2008; 89 (5 Suppl):1461-1467.
83. Zenico T, Cicero AF, Valmorri L, Mercuriali M, Bercovich E. Subjective effects of *Lepidium meyenii* (Maca) extract on well-being and sexual performances in patients with mild erectile dysfunction: a randomised, double-blind clinical trial. *Andrologia.* 2009 ;41:95-99
84. Zhang Y, Yu L, Ao M, Jin W: Effect of ethanol extract of *Lepidium meyenii* Walp. on osteoporosis in ovariectomized rat. *J Ethnopharmacol* 2006; 105:274-279.
85. 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.
86. Zolezzi O. En: Tercer encuentro de la agroindustria rural. Tarapoto, Perú. 1997

Correspondencia: gustavo.gonzales@upch.pe

Recibido: 14 de marzo de 2011
Aceptado: 27 de mayo de 2011

Publicaciones de Investigadores del Instituto de Investigaciones de la Altura. Periodo 2001-2011

1. **Accinelli R**, Noda J, Bravo E, Galloso M, López L, Da Silva J, Bravo Y, Agapito J, **Carcelén A**, Yi A Díaz J, Mayhua R, Chávez W Salazar D, Martínez H. Enfermedad tuberculosa entre trabajadores de salud. / Tuberculosis disease among health care workers. *Acta Médica Peruana* 2009; 26: 1.
2. Agapito J, Neyra V, Castro J, **Accinelli R**, Rodríguez I, Espinoza J. Caracterización de las mutaciones del gen *rpoB* asociadas a la resistencia a rifampicina en pacientes con tuberculosis pulmonar. *Rev. Med Exp.* 2002; 19 (3).
3. **Arias Stella J**. Reflexiones Sobre el Libro "El Reto Fisiológico de Vivir en Los Andes". *Acta Herediana*, octubre 2003-marzo 2004; 34: 58-66.
4. Arriola J, Ayala P, Cermeño P, Chiarella S, Herrera P, **Accinelli R**. Incremento de IL-6 y Plaquetas en la Exposición Crónica a Combustibles de Biomasa: ¿Estado Pro-Coagulante?. *Enfermedades del Tórax. Rev. de la Sociedad Peruana de Neumología.* 2008; pag. 47.
5. Baracco R, Mohanna S, **Seclen S**. A comparison of the prevalence of metabolic syndrome and its components in high and low altitude populations in Peru. *Metab Syndr Rel Disord.* 2007; 5:67-74
6. Bernardi L, Roach RC, Keyl C, Spicuzza L, Passino C, Bonfichi M, Gamboa A, Gamboa J, Malcovati L, Schneider A, Casiraghi N, Mori A, **Leon-velarde F**. Ventilation, autonomic function, sleep and erythropoietin. Chronic mountain sickness of Andean natives. *Adv Exp Med Biol.* 2003;543:161-75.
7. Bigham AW, Kiyamu M, **León-Velarde F**, Parra EJ, **Rivera-Ch M**, Shriver MD, Brutsaert TD. Angiotensin-converting enzyme genotype and arterial oxygen saturation at high altitude in peruvian quechua. *High Alt Med Biol.* 2008 Summer;9(2):167-78. DOI: 10.1089/ham.2007.1066
8. Brito J, Siqués P, **León-Velarde F**, De La Cruz JJ, López V, Herruzo R. Chronic intermittent hypoxia at high altitude exposure for over 12 years: assessment of hematological, cardiovascular, and renal effects. *High Alt Med Biol.* 2007 Fall;8(3):236-44.
9. Brutsaert T.D., Parra E., Shriver M., Gamboa A., Palacios J.A., **Rivera Ch.M.**, Rodríguez I., **León Velarde F.**, Spanish genetic admixture is associated with larger VO₂ max decrement from sea level to 4,338 m in Peruvian Quechua. *J. Appl Physiol* 95:519-528, 2003
10. Brutsaert, T.D., Shriver M., Parra E., Gamboa A., Palacios J.A. **Rivera Ch.M.**, Rodríguez I., **León Velarde F.** Effects of birthplace and individual genetic admixture on lung volume and exercise phenotypes of Peruvian Quechua. *Am. J. of Phys. Anthropol.* 2004; 123:390-398.
11. Brutsaert TD, Parra EJ, Shriver MD, Gamboa A, **Rivera-Ch M**, **Leon-Velarde F**. Ancestry explains the blunted ventilatory response to sustained hypoxia and lower exercise ventilation of Quechua altitude natives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289(1):R225-34.
12. Bustos-Obregon E, Yucra S, **Gonzales GF**. *Lepidium meyenii* (Maca) reduces spermatogenic damage induced by a single dose of malathion in mice. *Asian Journal of Andrology.* 2005; 7:71-76.
13. Cáceda R, Gamboa JL, Boero JA, **Monge-C C**, Arregui A. Energetic metabolism in mouse cerebral cortex during chronic hypoxia. *Neurosci Lett.* 2001 Apr 6;301(3):171-4
14. Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F, Niepomniscze H, Pitoia F, **Pretell E**, Tomimori E, Vaisman M, Ward L, Wohlk N: Recommendations of the Latin American Thyroid Association (SLAT) for the diagnosis and management of differentiated thyroid carcinoma. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2009; 53 (7) Sao Paulo
15. Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Gauna A, Harach R, Munizaga F, Niepomniscze H, Pitoia F, **Pretell E**, Vaisman M, Ward LS, Wohlk N, Tomimori E; Latin American thyroid society. Latin American thyroid society recommendations for the management of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(9):1167-75
16. Cárdenas Quintana H, Gómez Bravo C, **Pretell EA** [Iodine content of cattle milk from mountain and coast from Perú]. *Arch Latinoam Nutr.* 2003;53(4):408-12.
17. Cárdenas-Valencia I, Nieto J, **Gasco M**, **Gonzales C**, Rubio J, Portella J, **Gonzales GF**. *Tropaeolum tuberosum* (Mashua) reduces testicular function: effect of different treatment times. *Andrologia.* 2008;40:352-7.
18. Carrión M, **Hurtado Arestegui A**, Pinto J, Gutiérrez C. "Función renal y síndrome coronario agudo en un hospital general, *Rev. Soc. Peru. Med. Interna.* 2009, 22: 47-52.
19. Castillo Zegarra M, Matsuoka Sato J, Asato Higa C, Sumire Umeres J, Rojas Rivera J, **Hurtado Aréstegui A**. Glomerulonefritis primarias: Frecuencia de presentación en el periodo 1996 y 2005, en Lima, Perú. *Rev. Soc. Per. Med. Inter.* 2005;18:15-21
20. Claydon VE, Norcliffe LJ, Moore JP, **Rivera-Ch M**, **León-Velarde F**, Appenzeller O, Hainsworth R. Orthostatic tolerance and blood volumes in Andean high altitude dwellers. *Exp Physiol.* 2004; 89(5): 565-571.
21. Claydon VE, Norcliffe LJ, Moore JP, **Rivera M**, **Leon - Velarde F**, Appenzeller O, Hainsworth R. Cardiovascular responses to orthostatic stress in healthy altitude dwellers, and altitude residents with chronic mountain sickness. *Exp Physiol.* 90(1):103-110, 2005.
22. Ch'en, FT., **Villafuerte, FC**, Swietach, P., Cobden, PM., Kleeman, H., Vaughan-Jones, RD. 2008. S0859, an N-cyanosulphonamide inhibitor of sodium-bicarbonate co-transport in the heart. *Br. J. Pharmacol.* 153(5):972-82. Editorial: Avkiran, M. 2008. 'Blowing off acid: a new tool to study Na⁺/HCO₃⁻ co-transport'
23. Chinga-Alayo E, **Villena J**, Evans AT, Zimic M. Thyroid hormone levels improve the prediction of mortality among patients admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1356-61.
24. 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. *Journal of Ethnopharmacology.* 2005; 98:143-147.
25. Cornolo J, Brugniaux JV, **Macarlupu JL**, Privat C, **León-Velarde F**, Richalet JP. Autonomic adaptations in andean trained participants to a 4220-m altitude marathon. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(12):2148-53
26. De Benoist B, Burrow GN, Delange F, Gorstein J, Houston R, Jooste P, Mangasaryan N, McLean E, **Pretell E**, Rogers L, Sullivan K, Untoro J, Zimmermann M (Contributors): Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. A

- guide for programme managers (Third edition). WHO, UNICEF, ICCIDD. 2007
27. Del Valle LJ, Bustos-Obregón E, **Gonzales GF**. Serum reproductive hormone levels and sperm production in male adult rats after treatment with arresting, a fraction obtained from seminiferous tubules conditioned medium. *Andrologia* 2003; 35: 351-357.
 28. De La Cruz-Peñarán D, Langer-Glas A, Hernández-Prado B, **Gonzales GF**. Conocimientos y actitudes de la pareja hacia la práctica de la planificación familiar en la selva del Perú. *Salud Publica Mex* 2003; 45: 461-471.
 29. Delange F, de Benoist B, Bürgi H, Azizi F, Haripour R, Benmiloud M, Chen ZP, Dussault J, Foo LC, Djokomoeljanto R, Hartono B, Hollowell JG, Irie M, Jooste P, Laurberg P, Lozanov B, **Pretell E**, Rendl J, Sinawat S, Wongwatcharapaiboon P, Sullivan KM, Wiersinga WM & Zimmermann M: At what median urinary iodine concentration is a population iodine sufficient?. 2002, *IDD Newsletter* 17:10.
 30. Delange F, de Benoist B, Bürgi H, Azizi F, Haripour R, Benmiloud M, Chen ZP, Dussault J, Foo LC, Djokomoeljanto R, Hartono B, Hollowell JG, Irie M, Jooste P, Laurberg P, Lozanov B, **Pretell E**, Rendl J, Sinawat S, Wongwatcharapaiboon P, Sullivan KM, Wiersinga WM & Zimmermann M: Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate iodine intake at population level. 2002, *Bull WHO* 80:633-636.
 31. Delange F, de Benoist B, **Pretell E**, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? *Thyroid*. 2001 May; 11(5):437-47. Review.
 32. De los Ríos R, Bussalleu A, **Hurtado Arestegui A**, Valdivia J, Huerta Mercado J, Battilana C, Pala M, Pinto JL, Piscocoy A, Cedrón H. Prevalencia de anticuerpos anti hepatitis C en pacientes con insuficiencia renal crónica en terapia conservadora. *Rev Gastroenterol Perú*. 2006; 26: 265-270.
 33. **Donayre Valle J**. Alberto Hurtado y su interés en lo poblacional 1901-2001. *Acta Andina* 2001; 9: 54-57
 34. **Donayre-Valle J**, Guerra-García R, **Pretell EA**, **Sobrevilla-Alcázar L**: La Endocrinología en el Perú. La Contribución del Instituto e Investigaciones de la Altura de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2005. Ediciones Atenea EIRL, Lima, Perú.
 35. **Donayre Valle J**, **Pretell EA**, Perales A, Cordero L & Higa AM: Pobreza y Salud. Situación en Perú. 2004, en: *Anales de la XVI Reunión de la ALANAM* (R Calderón Velazco, Ed.), Editora Impresora Amarilis, Lima, Perú, p. 161-169.
 36. Dunn JT, **Pretell EA** & Boy E: The Western Hemisphere nears iodine sufficiency. 2001, *IDD Newsletter*, 17:1-9.
 37. Eibensteiner L, Del Carpio-Sanz A, Frumkin H, **Gonzales C**, **Gonzales GF**. Lead exposure and semen quality among traffic Police in Arequipa, Peru. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 2005, 11: 161-166.
 38. El Hasnaoui-Saadani R, Alayza RC, Launay T, Pichon A, Quidu P, Beaudry M, **León-Varlarde F**, Richalet JP, Duvallet A, Favret F. Brain stem NO modulates ventilatory acclimatization to hypoxia in mice. *J Appl Physiol*. 2007 Nov; 103(5):1506-12. Epub 2007 Aug 9.
 39. Fatemian M, Gamboa A, **León Varlarde F**, **Rivera Ch.M.**, Palacios J.A. and Robbins P.A. The ventilatory response to CO₂ in high altitude natives and patients with chronic mountain sickness. *J. of Applied Physiol*. 94(3):1279-1287, 2003
 40. Frappell PB, **Leon-Varlarde F**, **Rivera-Ch M**. Oxygen transport at high altitude-An integrated perspective. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007 Sep 30; 158(2-3):115-20.
 41. Gamboa A., **León Varlarde F**, **Rivera Ch.M.**, Palacios JA., Pragnell T.R. O'Connor D, Robbins P.A. Acute and sustained ventilatory responses to hypoxia in high altitude natives living at sea level. *J. Applied Physiol*. 94(3):1255-1262, 2003.
 42. Gamboa A., **León Varlarde F**, **Rivera Ch.M.**, Vargas M., Palacios JA., and **Monge C.C**. Ventilatory and cardiovascular responses to hypoxia in Andean natives living at sea level. *High Alt. Med. & Biol*. 2(3): 341-349, 2001.
 43. Gamboa A, Gamboa JL, Holmes C, Sharabi Y, **Leon-Varlarde F**, Fischman GJ, Appenzeller O, Goldstein DS. Plasma catecholamines and blood volume in native Andeans during hypoxia and normoxia. *Clin Auton Res*. 2006;16(1):40-5.
 44. Gamboa J., **Macarlapú J.L.**, **Rivera Ch.M.**, **Monge C.C**, **León Varlarde F**. Effect of domperidone on ventilation and polycythemia after 5 weeks of chronic hypoxia in rats. *Respir. Physiol & Neurobiology* 135: 1-8, 2003.
 45. García J, Noriega-Hoces L, **Gonzales GF**. Sperm chromatin stability and its relationship with fertilization rate after Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) in an assisted reproduction program. *J Assist Reprod Genet*. 2007;24(12):587-93.
 46. **Gasco M**, Yucra S, **Gonzales GF**. Efectos de las diferentes fracciones de *Lepidium meyenii* (Maca roja), una planta oriunda de los Andes Peruanos sobre la hiperplasia prostática benigna inducida en animales experimentales. *Acta Andina* 2007; 10: 64-70
 47. **Gasco M**, Aguilar JD, **Gonzales GF**. Effect of chronic treatment with three varieties of *Lepidium meyenii* (Maca) on reproductive parameters and DNA quantification in adult male rats. *Andrologia*. 2007;39(4):151-8.
 48. **Gasco M**, Rubio J, Chung A, Villegas L, **Gonzales GF**. Effect of high altitude exposure on spermatogenesis and epididymal sperm count in male rats. *Andrologia* 2003, 35: 368-374.
 49. **Gasco M**, Villegas L, Villegas L, Rubio J, **Gonzales GF**. Dose-response effect of Red Maca (*Lepidium meyenii*) on benign prostatic hyperplasia induced by testosterone enanthate. *Phytomedicine*. 2007;14(7-8):460-4.
 50. **Gasco M**, Yucra S, Rubio J, **Gonzales GF**. *Lepidium meyenii* (Maca) varieties did not alter female reproductive parameters in adult male rats. *J Complem Integr Med*. 2008.
 51. Gayoso O, Díaz J, Cubas O, Palomino JC, Trelles NF, Leey J, Chávez W, Salazar D, **Accinelli R**. Estudio comparativo de terbutalina vía turbuhaler (Brycanil) con salbutamol en aerosol presurizado con aerocámara (Ventolin) en el tratamiento de la crisis de asma moderada a severa. *Enferm. Tórax abr*. 2001; 44 (1): 6-11.
 52. Germack, R., **Leon-velarde F**, Valdes de la Barra R, Fariás J, Soto G, Richalet JP. Effect of intermittent hypoxia on cardiovascular function, adrenoceptors and muscarinic receptors in Wistar Rats. *Exp. Physiol*. 87(4): 453-460, 2002.
 53. **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. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006; 103: 448-454.
 54. **Gonzales C**, Cárdenas-Valencia I, Leiva-Revilla J, Anza-Ramirez C, Rubio J, **Gonzales GF**. Effect of different varieties of Maca (*Lepidium meyenii*) on bone structure in ovariectomized rats. *Research in Complementary Medicine*. 2010;17:137-143.
 55. **Gonzales C**, Leiva-Revilla J, Rubio J, **Gasco M**, **Gonzales GF**. Effect of red maca (*Lepidium meyenii*) on prostate zinc levels in rats with testosterone-induced prostatic hyperplasia. *Andrologia*. 2011 Jul 18. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01190.x.
 56. **Gonzales GF**. Andropause: Fact or Fiction. *Diagnóstico*, 2001; 40:139-148.
 57. **Gonzales GF**. Metabolismo en las grandes Alturas. *Acta Andina* 2001; 9: 31-45
 58. **Gonzales GF**, Villena A. True Corrected seminal fructose level: A better marker of the function of seminal vesicles in male infertility. *International Journal of Andrology*. 2001; 24: 255-260
 59. **Gonzales GF**, Ruiz A, **Gonzales C**, Villegas L, Córdova A. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) roots, a Peruvian plant on spermatogenesis of male rats. *Asian Journal of Andrology*. 2001; 3:231-233.

60. **Gonzales GF.** Functions of the Vas deferens, seminal vesicles and Prostate: An Update. *MEDICINA REPRODUCTIVA* (Colombian Association of Fertility and Sterility). 2001; 4 (6):36-56.
61. **Gonzales GF, Villena A.** Obesidad: Dietas hipocalóricas y el suplemento con aminoácidos. *Revista Peruana de Endocrinología y Metabolismo.* 2002; 5:5-21
62. **Gonzales GF, Córdova A, Gonzales C, Chung A, Vega K, Villena A.** *Lepidium meyenii* (Maca) increased semen parameters in adult men. *Asian Journal of Andrology.* 2001; 3: 301-303 .
63. **Gonzales GF.** Function of seminal vesicles and their role on male fertility. *Asian Journal of Andrology.* 2001; 3(4):251-8.
64. **Gonzales GF.** Response of the epididymis, seminal vesicles and prostate to the endogenous androgen stimulation in men attending an infertility service. *Andrologia.* 2002; 34: 308-316
65. **Gonzales GF, Góñez C, Villena A.** Adrenopause or decline of serum adrenal androgens with age in women at sea level and at high altitude. *Journal of Endocrinology.* 2002; 173; 95-101
66. **Gonzales GF, Córdova A, Vega K, Chung A, Villena A, Góñez C, Castillo S.** Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) on sexual desire and its absent relationship with serum testosterone levels in adult healthy men. *Andrologia* 2002; 34: 367-372.
67. **Gonzales GF, Córdova A, Vega K, Chung A, Villena A, Góñez C.** Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) a root with aphrodisiac and fertility-enhancing properties on serum reproductive hormone levels in adult healthy men. *Journal of Endocrinology* 2003; 176: 163-168.
68. **Gonzales GF, Rubio J, Chung A, Gasco M, Villegas L.** Effect of alcoholic extract of *Lepidium meyenii* (Maca) on testicular function of male rats. *Asian Journal of Andrology* 2003; 5: 349-352
69. **Gonzales GF, Muñoz G, Sánchez R, Henkel R, Gallegos-Avila G, Díaz-Gutierrez O, Vigil P, Vásquez F, Kortebani G, Mazzolli G, Bustos-Obregón E.** Update on the impact of Chlamydia trachomatis infection on male fertility. *Andrologia* 2004; 36: 1-23
70. **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). *Journal of Endocrinology* 2004; 180:87-95
71. **Gonzales GF.** Hematocrit values in women at high altitude and its relationship with sex hormone levels. *Journal of Qinghai Medical College.* 2004; 25: 267-272.
72. **Gonzales GF, Hartinger S, Flores Y, Zárate K, Yi P.** Cycloheximide prevents production of arresting, a fraction of 30-50 kDa obtained from seminiferous tubules conditioned medium: An evidence that this fraction is produced in vitro. *Asian Journal of Andrology.* 2004; 6: 359-364.
73. **Gonzales GF, Miranda S, Nieto J, Fernandez G, Yucra S, Rubio J, Yi P, Gasco M.** Red Maca (*Lepidium meyenii*) reduced prostate size in rats. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2005; 3(1):5
74. **Gonzales GF, Chung FA, Miranda S, Valdez LB, Zaubornyj T, Boveris A.** Heart mitochondrial nitric oxide synthase in rats at high altitude. *American Journal of Physiology* 2005; 288: H2568-2573
75. **Gonzales GF, Salirrosas A.** Arterial oxygen saturation in healthy newborns delivered at term in Cerro de Pasco (4340 m) and Lima (150 m). *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2005; 3: 46.
76. **Gonzales GF, Aliaga J.** De los Andes al Tibet: Experiencia peruana en la China en el VI Congreso Mundial de Medicina de Montaña y de Fisiología de altura. *Acta Herediana.* 2005; 37: 74-82.
77. **Gonzales GF.** Biological effects of *Lepidium meyenii*, Maca, a plant from the highlands of Peru. In. *Natural Products. Series: Recent Progress in Medicinal Plants.* Ed. V.K. Singh, R. Bhardwaj, JN. Govil, RKr. Sharma. Studium Press LLC: USA. 2006; 15: 217-242.
78. **Gonzales GF, Valerio LG Jr.** Medicinal Plants from Peru: A review of plants as potential agents against cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry.* 2006; 6: 429-444.
79. **Gonzales GF, Nieto J, Rubio J, Gasco M.** Effect of Black Maca (*Lepidium meyenii*) on one spermatogenic cycle in rats. *Andrologia.* 2006; 38: 166-172.
80. **Gonzales GF, Tapia V, Cerna J, Pajuelo A, Muñoz ML, Carrillo C, Peñaranda A.** Características de la gestación, del parto y recién nacidos en la ciudad de Huaraz. 2001-2005. *Acta Médica Peruana.* 2006; 23: 137-143.
81. **Gonzales GF, Gonzales-Castañeda C, Espinoza D, Rojas C.** Sobre expresión de genes de las enzimas de la vía glicolítica en células cancerígenas. *Acta Médica Peruana* 2007; 24: 187-197.
82. **Gonzales GF, Tapia V.** Hemoglobina, hematocrito y adaptación a la altura: Su relación con los cambios hormonales y el periodo de residencia multigeneracional. *Revista Med (Colombia)* 2007; 15: 80-93.
83. **Gonzales GF, Vásquez V, Rodríguez D, Maldonado C, Mormontoy J, Portella J, Pajuelo M, Villegas L, Gasco M.** Effect of two different extracts of red maca in male rats with testosterone-induced prostatic hyperplasia. *Asian Journal of Andrology* 2007; Asian J Androl. 2007;9:245-251.
84. **Gonzales GF.** Peruvian contributions to the study on human reproduction at high altitude: from the chronicles of the Spanish conquest to the present. *Respiratory Physiology & Neurobiology.* 2007; 158:172-179.
85. **Gonzales GF.** Football and altitude: It is worse to play the day of arrival. *Acta Andina* 2008; 10: 89-90.
86. **Gonzales GF, Vasquez V.** Bio-ensayo como marcador de la actividad biológica de la maca negra. *Acta Andina* 2008; 10: 91-102.
87. **Gonzales GF, Tapia V., Carrillo CE.** Stillbirth rates in Peruvian populations at high altitude. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2008; 100:221-227
88. **Gonzales GF, Gasco M, Malheiros-Pereira A, Gonzales-Castañeda C.** Antagonistic effect of *lepidium meyenii* (red maca) on prostatic hyperplasia in adult mice. *Andrologia.* 2008;40: 179-185.
89. **Gonzales GF, Gonzales-Castañeda C.** The Methyltetrahydro-b-Carbolines in Maca (*Lepidium meyenii*). *Evid. Complem. Altern. Med.* 2009; 6:315-6.
90. **Gonzales GF, Tapia V.** Birth weight charts for gestational age in 63,620 healthy infants born in Peruvian public hospitals at low and at high altitude. *Acta Paediatr.* 2009;98:454-8.
91. **Gonzales GF, Gasco M, Tapia V, Gonzales-Castañeda C.** High serum testosterone levels are associated with excessive erythrocytosis of chronic mountain sickness in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296:E1319-25
92. **Gonzales GF, Steenland K, Tapia V.** Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009; 297(5):R1477-85
93. **Gonzales GF, Gonzales C, Gonzales-Castañeda C.** *Lepidium meyenii* (Maca): A Plant from the Highlands of Peru – from Tradition to Science. *Research in Complementary Medicine.* 2009;16:373-80.
94. **Gonzales GF, Aguilar JL, Villar M.** The World Summit of Harmonization on Traditional, Alternative and Complementary Medicine (TACM) in Lima, Peru. *Evid. Complem. Altern. Med.* eCAM 2010;7(2)271–275
95. **Gonzales GF.** MACA: Del alimento perdido de los Incas al milagro de los Andes: Estudio de seguridad alimentaria y nutricional. *Segurança Alimentar e Nutricional, Campinas,* 16 17 (1): 16-36, 2010.
96. **Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Gonzales-Castañeda C.** Serum Testosterone levels and score of Chronic Mountain Sickness in Peruvian men natives at 4340 m. *Andrologia* 2011;43(3):189-95.

97. **Gonzales GF.** [Hemoglobin and testosterone: importance on high altitude acclimatization and adaptation.] *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011 ;28:92-100. Spanish
98. **Gonzales GF, Tapia V, Gasco M, Rubio J, Gonzales-Castañeda C.** High serum zinc and serum testosterone levels were associated with excessive erythrocytosis in men at high altitudes. *Endocrine.* 2011 May 7. [Epub ahead of print]
99. **Gonzales-Castañeda C.** Función neuroendocrina de la pubertad: Rol del Kisspeptin. *Acta Andina* 2008; 10(2):120-136.
100. **Gonzales-Castañeda C, Gonzales GF.** Hypocotyls of *Lepidium meyenii* (maca), a plant of the Peruvian highlands, prevents the ultraviolet A, B and C (UVA, UV B and UV C)-induced skin damage in rats. *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine.* 2008; 24: 24-31.
101. **Gonzales-Castañeda C, Rivera V, Chirinos AL, Evelson P, Gonzales GF.** Photoprotection against the UVB-induced oxidative stress and epidermal damage in mice using leaves of three different varieties of *Lepidium meyenii* (maca). *Int J Dermatol.* 2011;50:928-38
102. **Gulli G, Claydon VE, Slessarev M, Zenebe G, Gebremedhim A, Rivera-Chira M, Appenzeller O, Hainsworth R.** Autonomic regulation to orthostatic stress in highlanders. Comparison with sea-level residents. *Exp Physiol.* 2007; 92(2):427-35
103. **Hainsworth R, Drinkhill MJ, Rivera-Chira M.** The autonomic nervous system at high altitude. *Clin Auton Res* 2007 17:13-19.
104. **Hartinger S, Tapia V, Carrillo C, Bejarano L, Gonzales GF.** Birth weight at high altitudes in Peru. *Internat J Gynecol Obstet.* 2006; 93: 275-281.
105. **Huachin M, Neira E, Sánchez J, Villena J, Pretell EA:** Thyrotoxic Hypokalemic Period Paralysis in Peruvian Males. 2006, *Endocrine Practice*, 12 (Suppl) 71
106. **Huicho L, Xing G, Qualls C, Rivera-Ch M, Gamboa JL, Verma A, Appenzeller O.** Abnormal energy regulation in early life: childhood gene expression may predict subsequent chronic mountain sickness. *BMC Pediatr.* 2008; 8:47. DOI:10.1186/1471-2431-8-47.
107. **Huicho L, Pawson F., León Velarde F., Rivera Ch. M.** Vargas JA., Palacios, **Monge C.C.** Ventilatory and cardiovascular responses to hypoxia in Andean natives living at sea level. *High Alt. Med. & Biol.* 2(3):341-349, 2001
108. **Huicho L, Pawson G., León Velarde F., Rivera Ch. M.** Oxygen saturation and heart rate in healthy school children and adolescents living at high altitude. *Am. J. Of Hum. Biol.* 13:761-770, 2001
109. **Hurtado Alberto.** Aspectos fisiológicos y patológicos de la vida en la altura. *Acta Andina* 2007; 10: 7-35
110. **Hurtado Amparo, Gonzales GF.** Pulse oxygen saturation in healthy newborns at term in Cusco, Peru. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95(2):155-6
111. **Hurtado Arestegui A.** Manejo de la enfermedad renal crónica. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna* 2006, 19: 50-54.
112. **Hurtado Arestegui A, Fuquay R, Sirota J, Swenson ER, Schoene RB, Jefferson JA, Chen W, Yu XQ, Kelly JP, Johnson RJ, Escudero E:** High Altitude Renal Syndrome (HARS). *J Am Soc Nephrol.* 2011 May 12
113. **Hurtado Arestegui A, Johnson RJ.** Hygiene hypothesis and prevalence of glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl.* 2005; 97: S62-7.
114. **Hurtado JE, Gonzales GF, Steenland K.** Mercury exposure characterization in informal gold miners and relatives at the Mid Southern, Peru. *International Journal of Occupational and Environmental Health.* 2006; 12: 340-345.
115. **International Summit on Transplant Tourism and Organ Trafficking.** The Declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism. *Kidney Int.* 2008;74: 854-9.
116. **Jara Y JA, Pretell EA, Zaracho de Irazusta J, Goetting S & Riveros C:** Prevalencia de bocio endémico por el método ecográfico, determinación de yoduria y dopaje de yodo en sal en escolares del Paraguay. *Rev Chilena de Nutrición* 2004; 31:287-295
117. **Jefferson JA, Escudero E, Hurtado ME, Pando J, Tapia R, Swenson ER, Prchal J, Schreiner GF, Schoene RB, Hurtado Arestegui A, Johnson RJ.** Excessive erythrocytosis, chronic mountain sickness, and serum cobalt levels. *Lancet.* 2002;359(9304):407-8
118. **Jefferson JA, Escudero E, Hurtado ME, Kelly JP, Swenson ER, Wener MH, Burnier M, Maillard M, Schreiner GF, Schoene RB, Hurtado Arestegui A, Johnson RJ.** Hyperuricemia, hypertension, and proteinuria associated with high-altitude polycythemia. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(6):1135-42.
119. **Jefferson JA, Simoni J, Escudero E, Hurtado ME, Swenson ER, Wesson DE, Schreiner GF, Schoene RB, Johnson RJ, Hurtado Arestegui A.** Increased oxidative stress following acute and chronic high altitude exposure. *High Alt Med Biol.* 2004 Spring;5(1):61-69
120. **Johnson RJ, Hurtado Arestegui A, Merszei J, Rodríguez-Iturbe B, Feng L.** Hypothesis: dysregulation of immunologic balance resulting from hygiene and socioeconomic factors may influence the epidemiology and cause of glomerulonephritis worldwide. *Am J Kidney Dis.* 2003 Sep; 42(3): 575-81.
121. **Keyl C., Schneider A, Gamboa A, Spicuzza L, Casiraghi N, Mori A, Tapia Ramirez R, León-velarde F, Bernardi L.** Modulation of autonomic cardiovascular function in Andean high-altitude natives with and without chronic mountain sickness. *J. Appl Physiol.* 2003 94(1): 213-219, 2003.
122. **Kimball AM, Curioso WH, Arima Y, Fuller S, Garcia PJ, Segovia-Juarez J, Castagnetto JM, León-velarde F, Holmes KK.** Developing capacity in health informatics in a resource poor setting: lessons from Peru. *Hum Resour Health.* 2009 ;7:80.
123. **Leey J, Ruiz F, Gómez M, Vega L, Accinelli R.** Prevalencia de asma bronquial a nivel de altura y al nivel del mar. *Diagnóstico (Perú)* 2001; 40 (4): 175-84.
124. **Leiva KP, Rubio J, Peralta F, Gonzales GF.** Effect of *Punica granatum* (pomegranate) on sperm production in male rats treated with lead acetate. *Toxicol Mech Methods.* 2011 Jul;21(6):495-502
125. **Leiva-Revilla J, Cárdenas-Valencia I, Rubio J, Guerra-Castañón F, Olcese-Mori P, Gasco M, Gonzales GF.** Evaluation of different doses of mashua (*Tropaeolum tuberosum*) on the reduction of sperm production, motility and morphology in adult male rats. *Andrologia.* 2011 Jun 8. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01165.x. [Epub ahead of print]
126. **León Velarde F., Gamboa J., Gamboa A., Rivera Ch.M., Macarlupu J.L, Monge C.C.** Domperidone: A possible strategy for Chronic Mountain Sickness therapy. In : "Health and Height" Proceedings of the 5th World Congress on Mountain Medicine and High Altitude Physiology. Edited by Viscor G., Ricart A., and Leal C., Barcelona, España. Pp. 57-65, 2003.
127. **León Velarde F., Rivera Ch.M., Tapia R., Huicho L, Monge C.C.** Relationship of ovarian hormones to hypoxemia in women residents of 4,300m. *Am J. Physiol Regul Integr. Comp. Physiol* 2001, 280:488-493.
128. **León Velarde F., Vargas M., Rivera Ch. M, Monge C.C.** Fútbol y aclimatación a la altura. *Acta Andina.* 8(1/2): 23-29, 2001
129. **León Velarde F, Rivera Ch.M., Palacios JA., Tapia R, Monge C.C.** Role of progesterone decline in susceptibility to develop chronic mountain sickness in Andean Woman. *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001;280(2):R488-R493.
130. **León Velarde F., Gamboa A., Rivera Ch. M., Palacios JA., and Robbins PA.** Peripheral chemoreflex function in high altitude natives and patients with chronic mountain sickness. *J. Of Applied J. Of Applied Physiol.* 2003;94(3): 1269-1278.
131. **Leon-Velarde F, Villafuerte FC, Richalet JP.** Chronic Mountain Sickness and the Heart. *Prog Cardiovasc Dis.*2010; 52(6):540-9.

132. **Leon-Velarde F**, Bourin MC, Germack R, Mohammadi K, Crozatier B, Richalet JP. Differential alterations in cardiac adrenergic signaling in chronic hypoxia or norepinephrine infusion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001; 280(1):R274-281.
133. **Leon-Velarde F**, Reeves J. International Working Group for Chronic Mountain Sickness. Meeting Minutes. In: *Hypoxia from Genes to the Bedside, Advances in Exp. Med. & Biol.* Chapter 28. Vol. 502: 439-440, 2001.
134. **Leon-Velarde F**. Pursuing International recognition of Chronic Mountain Sickness. *High Alt. Med. & Biol.* 2003; 4(2): 256-259.
135. **Leon-Velarde F**, McCullough RG, McCullough RE, Reeves JT; CMS Consensus Working Group. Proposal for scoring severity in chronic mountain sickness (CMS). Background and conclusions of the CMS Working Group. *Adv Exp Med Biol*. 2003;543:339-54.
136. **León-Velarde F, Monge-C C**. Avian embryos in hypoxic environments. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004 Aug 12;141(3):331-43. Review
137. **León-Velarde F**, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, Ge RL, Hackett P, Kobayashi T, Moore LG, **Penaloza D**, Richalet JP, Roach R, Wu T, Vargas E, Zubieta-Castillo G, Zubieta-Calleja G. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol*. 2005 Summer;6(2):147-57. Review
138. **León-Velarde F**, Richalet JP. Respiratory control in residents at high altitude: physiology and pathophysiology. *High Alt Med Biol*. 2006 Summer;7(2):125-37. Review
139. **León-Velarde F**, Richalet JP. Carlos Monge Cassinelli: a portrait. *Adv Exp Med Biol*. 2007;618:291-7
140. **León-Velarde F**, Mejía O. Gene expression in chronic high altitude diseases. *High Alt Med Biol*. 2008 Summer;9(2):130-9. Review.
141. Limaylla Vega LM, Corigliano S & **Pretell EA**: Evaluación a mediano plazo de pacientes con enfermedad de Graves tratados con yodo radiactivo. 2002, *Rev Per Endocr Metab* 5:47-54.
142. Lopez V, Siques P, Brito J, Vallejos C, Naveas N, Carvallo C, **León-Velarde F**, Carvajal N. Upregulation of arginase expression and activity in hypertensive rats exposed to chronic intermittent hypobaric hypoxia. *High Alt Med Biol*. 2009 Winter;10(4):373-81.
143. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martínez-Larrad MT, González-Sánchez JL, Seclén S, **Villena A**, Gonzalez-Villalpando C, Williams K, Haffner SM. Geographic variations of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2006 Mar;29(3):685-91
144. Maggiorini M, **LEON-VELARDE F**. High-altitude pulmonary hypertension : a pathophysiological entity to different diseases. *Eur Respir J*. 2003;22 : 1019-1025.
145. Maignan M, **Rivera-Ch M**, Privat C, **León-Velarde F**, Richalet JP, Pham I. Pulmonary pressure and cardiac function in chronic mountain sickness patients. *Chest*. 2009 Feb;135(2):499-504.
146. Mao X, Bigham AW, Mei R, Gutierrez G, Weiss KM, Brutsaert TD, **Leon-Velarde F**, Moore LG, Vargas E, McKeigue PM, Shriver MD, Parra EJ. A genomewide admixture mapping panel for Hispanic/Latino populations. *Am J Hum Genet*. 2007;80(6):1171-8.
147. Massoma Lembè D, Sonfack A, Gouado I, Dimo T, Dongmo A, Demasse MF, Pankooou MJ, Jatsa H, **Gonzales GF**. Evaluations of toxicity of *Turraeanthus africanus* (Meliaceae) in mice. *Andrologia*. 2009;41:341-7
148. Massoma Lembè D, **Gasco M**, Rubio J, Yucra S, Ngo Sock E, **Gonzales GF**. Effect of the ethanolic extract from *Fagara tessmannii* on testicular function, sex reproductive organs and hormone level in adult male rats. *Andrologia*. 2011;43:139-44.
149. **Macarlupú JL**, Buvry A, Morel OE, **León-Velarde F**, Richalet JP, Favret F. Characterisation of the ventilatory response to hypoxia in a model of transgenic anemic mice. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006 Jan 25;150(1):19-26
150. **Macarlupú JL**, Buvry A, Morel OE, **León-Velarde F**, Richalet JP, Favret F. Time course of ventilatory acclimatisation to hypoxia in a model of anemic transgenic mice. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006 Aug;153(1):14-22.
151. Mejia OM, Prchal JT, **León-Velarde F**, **Hurtado Arestegui A**, Stockton DW. Genetic association analysis of chronic mountain sickness in an Andean high-altitude population. *Haematologica*. 2005 Jan;90(1):13-9
152. Meza M, **Accinelli R**, Campos J, Mendoza D. Factores de riesgo para el fracaso del tratamiento antituberculoso totalmente supervisado. *Rev. Soc. Perú Med. Interna*, 2002; 15 (1): 30-8.
153. Miraval F, **Accinelli R**, Arriola J, Ayala P, Cermeño P, Cruz K, Chiarella S, Herrera P. Incremento de los niveles de IL-6 en personas expuestas a leña cuando chachan coca. *Enfermedades del Tórax. Rev. de la Sociedad Peruana de Neumología* .2008. pag. 69.
154. Mohanna S, Baracco R, **Seclen S**. Lipid profile, waist circumference, and body mass index in a high altitude population. *High Alt Med Biol* 2006; 7:245-255.
155. **Monge C**, **Leon-Velarde F**, Arregui A. Chronic mountain sickness. In: *High Altitude. An Exploration of Human Adaptation. Series: Lung Biology in Health and Disease*. Edited by C. Lenfant. Marcel Dekker, Inc. N.Y. pp. 815-838, 2001.
156. **Monge C. C y León-Velarde F**. El Reto Fisiológico de Vivir en los Andes. Tomo 177. Travaux del Institut Francais d'Etudes Andines (IFEA). Editores, IFEA/ Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, 2003, IFEA/UPCH. p.p. 435.
157. Moore JP, Claydon VE, Norcliffe LJ, **Rivera-Ch MC**, **Leon - Velarde F**, Appenzeller O y Hainsworth R. Carotid baroreflex regulation of vascular resistance in high- altitude Andean natives with and without chronic mountain sickness. *Exp Physiol* 2006; 91:907-913.
158. Moore JP., **Rivera Chira M**, **Macarlupu, JL**, Myers DS., Hainsworth R, DrinkHill, MJ. Carotid baroreflex regulation of vascular resistance in lowland and high altitude anesthetized dogs. *The Journal of Physiology. University College Cork* (2005) J. Physiol 560.
159. Morel OE, Buvry A, Le Corvoisier P, Tual L, Favret F, **Leon-Velarde F**, Crozatier B, Richalet JP. Effects of nifedipine-induced pulmonary vasodilatation on cardiac receptors and protein kinase C isoforms in the chronically hypoxic rat. *Pflugers Arch*. 2003, 446(3) : 356-364.
160. Mormontoy W, Gastanaga C, **Gonzales GF**. Blood lead levels among police officers in Lima and Callao 2004. *Int. J. Hyg. Eviron. Health*. 2006, 209: 497-502
161. Moscoso J, Seclen S, Serrano-Vela JL, **Villena A**, Martínez-Laso J, Zamora J, Moreno A, Ira-Cachafeiro J, Arnaiz-Villena A. HLA genes in Lamas Peruvian-Amazonian Amerindians. *Mol Immunol*. 2006;43(11):1881-9
162. Muzzo S & **Pretell E**: Iodine excess in Chile. 2009, *IDD Newsletter* 31: 10-11
163. Norcliffe LK, **Rivera-Ch M**, Claydon VE, Moore JP, **Leon-Velarde F**, Appenzeller O, Hainsworth R. Cerebrovascular responses to hypoxia and hypocapnia in high-altitude dwellers. *J Physiol*. 2005;566(Pt 1):287-94.
164. Noriega-Portella L, Noriega-Hoces L., Delgado A, Rubio J, **Gonzales-Castañeda C**, **Gonzales GF**. Effect of letrozole at 2.5 mg or 5.0 mg/day on ovarian stimulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*. 2008 Nov;90(5):1818-25.
165. Ostojic H, Cifuentes V, **Monge C**. Hemoglobin affinity in Andean rodents. *Biol Res*. 2002;35(1):27-30

166. Ovelar E, Redondo J, Zarza Z, Gonzáles N, Jara J & **Pretell EA**. Elimination of IDD in emerging risk of iodine excess in Paraguay. 2009, IDD Newsletter 31: 15-16
167. Pacheco VM, Barredo L, Canelos P, Guerrero G, Delange F, **Pretell E**: Evaluación de los desórdenes por deficiencia de yodo en la región andina de Ecuador al finalizar el siglo XX: resultados del proyecto Tiroides Móvil. 2005, Rev Fac. Cs Med (Quito) 3: 3-7
168. Pando, J; Urcia J; Escudero E; Medina B; **Hurtado Arestegui, A.** Evaluación de la presión arterial y la función renal en los habitantes mayores de 14 años del poblado rural de Huallín – Ancash. Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna, 2001; 14:191- 195.
169. **Penaloza D, Sime F, Ruiz L.** Pulmonary hemodynamics in children living at high altitudes. High Alt Med Biol. 2008;9(3):199-207.
170. **Penaloza D.** Chronic mountain sickness. Scoring Systems used for its Diagnosis. Journal of Qinghai Medical College 2004;25(4):248-255
171. **Penaloza D.** Chronic mountain sickness in Peru: Pulmonary Hypertension and Cor Pulmonale: Old facts and new insights. In: Life on the Qinghai-Tibetan Plateau. Chapter 25, pp.134-140. Beijing University Medical Press, Qinghai, China, 2007
172. **Penaloza D.** Chronic Mountain Sickness. Debate Papers. In: Life on the Qinghai-Tibetan Plateau. Chapter 28, pp. 154-174 I. Definition and Pulmonary Arterial Hypertension. II. Prevalence and Criteria for Excessive Erythrocytosis. III. Scoring System used for its Diagnosis. IV. Pulmonary hypertension and high altitude diseases. Nomenclature and Classification. Beijing University Press, Qinghai, China, 2007.
173. **Penaloza D.** High Altitude Pulmonary Hypertension. Reappraisal of the consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. In: Aldashev A, Naeije R, eds. Problems of High Altitude Medicine and Biology. Chapter 2, pp. 11-37. Proceedings of the NATO Advanced Research Workshop Applied to High Altitude Medicine and Biology. Springer, 2007.
174. **Peñaloza D, Arias-Stella J.** The Heart and Pulmonary Circulation at High Altitudes: Healthy Highlanders and Chronic Mountain Sickness. Circulation 2007;115:1132-1146.
175. **Peñaloza D, Sime F.** Pulmonary Hypertension in Chronic Mountain Sickness. In: M. Humbert (Paris, France) and J Lynch (Los Angeles, Ca) Eds. Informa Healthcare, Inc. Pulmonary Hypertension. 2009; Chapter 20:292-304.
176. **Peñaloza D.** Hemodinámica Cardiopulmonar en Niños Nativos de Grandes Alturas. En: Hipertensión Pulmonar en Niños. 2010; Capítulo 12: 273-293. Eds. Dias GF, Sandoval J, Sola A. Distribuna Editorial, Bogotá, Colombia.
177. **Peñaloza D.** High Altitude Pulmonary Hypertension. In: A. Peacock (UK), R. Naeije (Belgium) and L. Rubin (USA), Eds. Hodder Arnold Publishers, UK Pulmonary Circulation: Diseases and their Treatment. 2011; Chapter 25.1.: 639-651.
178. **Peñaloza D, Arias-Stella J.** The Heart and Pulmonary Circulation at High Altitudes. Healthy Highlanders and Chronic Mountain Sickness. FRCP. Circulation, 2007; 115 (10): 1132-1146.
179. **Penaloza D.** Circulación Pulmonar. En: El Reto de Vivir en Los Andes. Capítulo 6: 135-206. Editores: Monge C, León-Velarde F. Ediciones UPCH, IFEA, 2003.
180. **Penaloza D.** Mal de Montaña Subagudo. En: El Reto de Vivir en los Andes. Capítulo 14: 399-408. Editores: Monge C, León Velarde F. Ediciones UPCH, IFEA, 2003.
181. **Penaloza D.** Hipertensión pulmonar en grandes alturas: Conceptos básicos y emergentes. Rev. Peruana Cardiol. 2011; 1:67-76
182. **Penaloza D.** Hipertensión pulmonar en grandes alturas: Evaluación invasiva y no invasiva de la presión arterial pulmonar. Acta Andina 2011; 11 (1):18-31 .
183. Pinto ME, Manrique HA, Guevara X, Acosta M, **Villena JE**, Solís J. Hyperglycemic hyperosmolar state and rhino-orbital mucormycosis. Diabetes Res Clin Pract. 2011;91(2):e37-9
184. Pinto ME, **Villena JE, Villena AE.** Diabetic ketoacidosis in Peruvian patients with type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract. 2008 May-Jun;14(4):442-6
185. Pitoia F, Ward L, Wohllk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, Camargo R, Vaisman M, Harach R, Munizaga F, Corigliano S, **Pretell E**, Niepomniscze H. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009;53(7):884-7
186. **Pretell Zárate EA:** La Recuperación de la Democracia. Memoria Ministerial, 2001, Ministerio de Salud, Lima.
187. **Pretell EA:** Optimal Iodine Nutrition in the Americas. Report of the Regional Meeting, May 5-6, 2004, Lima-Perú. PAHO, UNICEF, ICCIDD, Iodine Network. Kinko's impresors 2006 Lima-Perú
188. **Pretell EA**, Delange F, Hostalek U, Corigliano S, Barreda L, Higa AM, Altschuler N, Barragán D, Cevallos JL, Gonzales O, Jara JA, Medeiros-Neto G, Montes JA, Muzzo S, Pacheco VM, Cordero L. Iodine nutrition improves in Latin America. Thyroid. 2004 Aug;14(8):590-9.
189. **Pretell EA:** Una mirada al aporte de la Universidad Peruana Cayetano Heredia a la Nación. 2001, en: XL Aniversario, Universidad Peruana Cayetano Heredia, p.19-21.
190. **Pretell EA;** Diez años de la Sociedad Peruana del Climatorio 1992-2002, Editorial. 2002, Merck News.
191. **Pretell EA**, Seclén S, More LA, Palomino SA, Suárez M, Bazán J, Carrillo A, Carrillo J & Wong E: Bloqueo de la conversión de tiroxina a triiodotironina por el yopodato sódico y su empleo en el control agudo del hipertiroidismo. 2002, Rev Per Endocr Metab 5:37-46.
192. **Pretell EA & Medeiros-Neto G.** The past, present and future status of iodine nutrition in Latin America, Hot Thyroidology (www.hotthyroidology.com), September, No 2, 2007
193. **Pretell EA:** La salud en el Perú al inicio del nuevo milenio. Anales Acad Nac Medicina 2002; p.177-185.
194. **Pretell EA & Dunn JT:** Recent data on iodine nutrition in Latin America. 2003. En: The Thyroid and Brain (Morreale de Escobar G, de Vijlder JJM, Butz S, Hostalek U, Eds.), Schattauer, Stuttgart - New York 2003; p.18-27.
195. **Pretell EA:** Iodine Deficiency Continues to be an Issue for the Americas. Statement by the ICCIDD to the 55th Session of Regional Committee, PAHO/WHO, Washington, DC, Sep.22,
196. **Pretell EA:** The elimination of IDD in the Americas. The Peru Country Program. En: The Global Elimination of Brain Damage Due to Iodine Deficiency (BS Hetzel, F Delange, CS Pandav, V Mannar, J Ling, JT Dunn, Eds.), Oxford University Press, Bombay Calcuta Madras, 2004;p. 455-485.
197. **Pretell E:** Deficiência de yodo e qualidade de vida. Palavra de Especialista. Boletim carências nutricionais, Distúrbios por deficiência de yodo- DDI. 1ra. Edição:2-3. 2008
198. **Pretell EA & Higa AM:** Eliminación sostenida de la deficiencia de yodo en Perú. 25 años de experiencia. Acta Médica Peruana 2008;25:128-134
199. **Pretell EA:** Yodo y calidad de vida: eliminación de la deficiencia de yodo en el Perú. Acta Médica Peruana 2009;25: 197-198
200. **Pretell EA & Grájeda R:** Iodine nutrition in Latin America. 2009, IDD Newsletter 31:2-5.
201. **Pretell EA & Niepomniscze H,** Iodine deficiency persists in northern Argentina. 2009, IDD Newsletter 31: 8-9
202. **Pretell EA & Higa AM:** Peru celebrates 25 years of sustained elimination of IDD. 2009, IDD Newsletter 31:12-14
203. **Pretell EA:** La Glándula Tiroides y la Salud. 2009. En: Guía para la Salud. Prevención de enfermedades, (Ramírez Ramos A, Ed.),

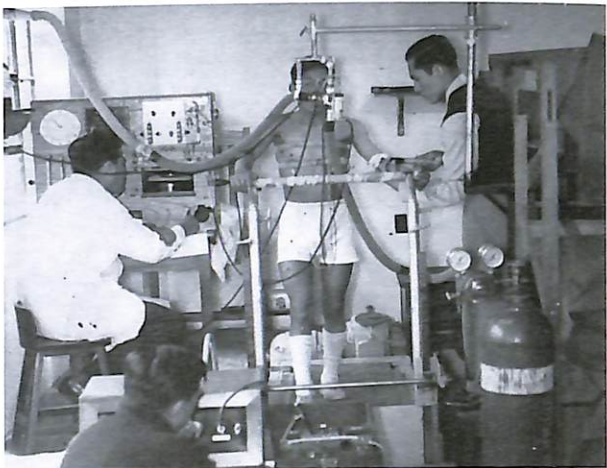
- Universidad Peruana Cayetano Heredia, 2009;cap. 17, pg. 211-223.
204. Reeves JT, **Leon-Velarde F**. Chronic mountain sickness: recent studies of the relationship between hemoglobin concentration and oxygen transport. *High Alt Med Biol*. 2004 Summer;5(2):147-55. Review
205. Rice L, Ruiz W, Driscoll 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.
206. Richalet JP, Rivera M, Maignan M, Pham I, Privat C, **León-Velarde F**. Pulmonary Hypertension and Monge's Disease. *PVRI Review*.2009; 1(2):114-119. (doi:104103/0974-6013.50730) Richalet JP, Rivera- Ch M, Bouchet P, Chirinos E, Onnen I, Petitjean O, Bienvenu A, Lasne F, Moutereau S, Leon-Velarde F. Acetazolamide: a tretament for chronic mountain sickness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1427-33.
207. Richalet JP, **Rivera-Ch M**, Maignan M, Privat C, Pham I, **Macarlupu JL**, Petitjean O, **León-Velarde F**. Acetazolamide for Monge's disease: efficiency and tolerance of 6-month treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 15;177(12):1370-6.
208. **Rivera Ch. M.**, Gamboa A., **León Velarde F.**, Palacios J.A, O'Connor D. and Robbins P.A. High altitude natives living at sea level acclimatize to high altitude like sea level natives. *J. Of Applied Physiol*. 2003; 94(3):1263-1268.
209. **Rivera-Ch M**, **Leon-Velarde F**, Huicho L. Treatment of chronic mountain sickness: Critical reappraisal of an old problem. *Respir Physiol Neurobiol* . 2007 Sep 30;158(2-3):251-65.
210. **Rivera Ch M.**, Huicho L. Nitric oxide: Its role in the adaptation to high altitude hypoxia. 2007.
211. **Rivera-Ch M**, Huicho L, Bouchet P, Richalet JP, **León-Velarde F**. Effect of acetazolamide on ventilatory response in subjects with chronic mountain sickness. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008 Aug 31;162(3):184-9. DOI: 10.1016/j.resp.2008.06.010.
212. **Rivera-Ch M**, Castillo A, Huicho L Hypoxia and other environmental factors at high altitude. *Int J Environm Health* 2008; 2(1): 92-106. DOI:10.1504/ijenvh.2008.018675.
213. Rojas JR, Pérez M, **Hurtado Aresogui A**, Asato C. Factors predicting for renal survival in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nefrologia*. 2008; 28: 439-46.
214. Rubio J, Caldas M, Dávila S, **Gasco M**, **Gonzales GF**. Effect of three different cultivars of *Lepidium meyenii* (Maca) on learning and depression in ovariectomized mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2006; 6:23.
215. Rubio J, Dang H, Gong M, Liu X, Chen S-L, **Gonzales GF**. Aqueous and hydroalcoholic extracts of Black Maca (*Lepidium meyenii*) improve scopolamine-induced memory impairment in mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2007; 45:1882-1890.
216. Rubio J, Qiong W, Liu X, Jiang Z, Dang H, Chen SL, **Gonzales GF**. Aqueous Extract of Black Maca (*Lepidium meyenii*) on Memory Impairment Induced by Ovariectomy in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;Article ID 253958, 7 pages
217. 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
218. Rubio J, Yucra S, **Gasco M**, **Gonzales GF**. Dose-response effect of black maca (*Lepidium meyenii*) in mice with memory impairment induced by ethanol. *Toxicol Mech Methods*. 2011 Jul 22. [Epub ahead of print
219. Ruiz-Luna AC, Salazar S, Aspajo NJ, Rubio J, **Gasco M**, **Gonzales GF**. *Lepidium meyenii* (Maca) increases litter size in normal adult female mice. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2005; 3(1):16
220. Ruiz A, **Gonzales C**, Rubio J, Cordova A, Villegas L, **Gonzales GF**. Efecto de *Lepidium meyenii* (maca) sobre la espermatogénesis en ratas machos tratadas con enantato de testosterona un anticuerpo masculino. *Actualidad Andrológica (España)* 2000; 8:143.
221. Seclén S, **Villena A**, Larrad MT, Gamarra D, Herrera B, Pérez CF, Sánchez JL, Rios MS. Prevalence of the metabolic syndrome in the mestizo population of Peru. *Metab Syndr Relat Disord*. 2006 Spring;4(1):1-6.
222. Siqués P, Brito J, **León-Velarde F**, Barrios L, Cruz JJ, López V, Herruzo R. Time course of cardiovascular and hematological responses in rats exposed to chronic intermittent hypobaric hypoxia (4600 m). *High Alt Med Biol*. 2006 Spring;7(1):72-80.
223. Siqués P, Brito J, **León-Velarde F**, Barrios L, De La Cruz JJ, López V, Herruzo R. Hematological and lipid profile changes in sea-level natives after exposure to 3550-m altitude for 8 months. *High Alt Med Biol*. 2007 Winter;8(4):286-95.
224. Siqués P, Brito J, Banegas JR, **León-Velarde F**, de la Cruz-Troca JJ, López V, Naveas N, Herruzo R. Blood pressure responses in young adults first exposed to high altitude for 12 months at 3550 m. *High Alt Med Biol*. 2009 Winter;10(4):329-35
225. Smith TG, Talbot NP, Privat C, **Rivera-Ch M**, Nickol A, Ratcliffe P, Dorrington K, **Leon-Velarde F**, Robbins P. Effects of Iron Supplementation and Depletion on Hypoxic Pulmonary Hypertension. Two Randomized Controlled Trials. *Jama* 2009;302(13):1444-1450 (doi:10.1001/jama.2009.1404).
226. Soto A, Rodríguez V, Escudero E, **Hurtado Aresogui A**. [Evaluation of individual risk and mortality related factors in acute renal failure]. *Nefrologia*. 2004;24(3):239-45. Spanish
227. Spicuzza L, Casiraghi N, Gamboa A, Keyl C, Schneider A, Mori A, **León-Velarde F**, Di Maria GU, Bernardi L. Sleep-related hypoxaemia and excessive erythrocytosis in Andean high-altitude natives. *Eur Respir J*. 2004; 23(1):41-46.
228. Tapia V, Peñaranda A, **Carrillo C**, **Gonzales GF**. Anemia y eritrocitosis en gestantes de Huaraz (3070 m) y su asociación con el éxito reproductivo. *Acta Andina* 2007; 10: 57-63.
229. Tapia V, Peñaranda A, Cerna J, Pajuelo A, Muñoz ML, Carrillo CE, **Gonzales GF**. Efecto de la anemia materna en recién nacidos en un hospital de Huaraz. *Arch Biol Andina*. 2008;14(1):14-22
230. Taype C, Castro J, **Accinelli R**, Herrera-Velut P, Shaw M, Espinoza J. Association between SLC11A1 polymorphisms and susceptibility to different clinical forms of tuberculosis in the Peruvian population. *Infect Genet Evol* 2006; 6 (5):361-7
231. Taype C, Shamsuzzaman S, **Accinelli R**, Espinoza J, Shaw M. Genetic susceptibility to different clinical forms of tuberculosis in the Peruvian population. *Infect Genet Evol* 2010; 10 (4):495-504
232. Tisce Aguirre R, **Villena JE**. [Association of cardiovascular autonomic neuropathy and prolonged QT interval with cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011 Mar;28(1):83-86. Spanish
233. Valerio L, **Gonzales GF**. Toxicological Aspects of South American Herbs: Uncaria tomentosa (Cat's Claw) and *Lepidium meyenii* (Maca). A Critical Synopsis. *Toxicological Reviews* 2005; 24: 11-35.
234. Vanholder R, Borniche D, Claus S, Correa-Rotter R, Crestani R, Ferir MC, Gibney N, **Hurtado Abdías**, Luyckx VA, Portilla D, Rodríguez S, Sever MS, Vanmassenhove J, Wainstein R. When the earth trembles in the Americas: the experience of Haiti and Chile 2010. *Nephron Clin Pract*. 2011;117(3):c184-97. Epub 2010 Aug 30
235. Vargas, M., D. Jimenez, **F. León-Velarde**, J. Osorio and J.P. Mortola. Circadian patterns in men acclimatized to intermittent hypoxia. *Respir Physiol*. 2001;126: 233-243.
236. Vasquez-Martinez AM, Ruiz-Luna AC, Aspajo-Vidal NJ, **Gonzales GF**, Villegas-Vilchez L, Vaisberg-Wolach A. Estudio antropológico: creencias populares relacionadas con el consumo de erizo de mar y su efecto sobre el deseo sexual en la población de Ilo (Perú). *Revista Internacional de Andrologia* 2004; 2:46-53.

237. Vaughan-Jones, RD., **Villafuerte, FC.**, Swietach, P., Yamamoto, T., Rossini, A., Spitzer, KW. pH-regulated Na⁺ influx into the mammalian ventricular myocyte: the relative role of Na⁺-HCO₃⁻ co-transport. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006;17: S134-S140.
238. **Villafuerte, FC.**, Cárdenas-Alayza, R., **Macarlupu JL.**, **Monge-C, C.**, **León-Velarde, F.** Ventilatory response to acute hypoxia in transgenic mice over-expressing erythropoietin: effect of acclimation to 3-week hypobaric hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007;158(2-3):243-50.
239. **Villafuerte, FC.**, Cárdenas, R., **Monge-C, C.** Optimal Hemoglobin Concentration at High Altitude: A Theoretical Approach for Andean Men at Rest. *J. Appl. Physiol.* 2004; 96: 1581 – 1588. Editorial: Reeves, J. 'Is increased erythropoiesis needed at altitude?'
240. Weber RE, Ostojic H, Fago A, Dewilde S, Van Hauwaert ML, Moens L, **Monge C.** Novel mechanism for high-altitude adaptation in hemoglobin of the Andean frog *Telmatobius peruvianus*. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002 Nov;283(5):R1052-60
241. Xing G, Qualls C, Huicho L, **Rivera-Ch M**, Stobdan T, Slessarev M, Prisman E, Ito S, Wu H, Norboo A, Dolma D, Kunzang M, Norboo T, Gamboa JL, Claydon VE, Fisher J, Zenebe G, Gebremedhin A, Hainsworth R, Verma A, Appenzeller O. Adaptation and Mal-Adaptation to Ambient Hypoxia; Andean, Ethiopian and Himalayan Patterns. *PLoS ONE*(6):e2342. June 4, 2008. Doi:10.1371/journal.pone.0002342.
242. Yamamoto G, Herrera P, **Hurtado Arestegui A**, Rojas J, León J: Estudio comparativo de los niveles séricos de magnesio iónico en mujeres no gestantes, gestantes normales y gestantes con preeclampsia. *Rev. Soc. Peru. Med. Interna.* 2008, 21: 1609-7173.
243. Yucra S, Rubio J, **Gasco M**, **Gonzales C**, Steenland K, **Gonzales GF.** Semen Quality and Reproductive sex hormone levels in Peruvian pesticide sprayers. *International Journal of Occupational and Environmental Health.* 2006; 12: 355-361.
244. Yucra S, Steenland K, Chung A, Choque F, **Gonzales GF.** Dialkyl phosphate metabolites of organophosphorus in applicators of agricultural pesticides in Majes-Arequipa (Peru). *J Occup Med Toxicol* 2006; 1: 27.
245. Yucra S, **Gasco M**, Rubio J, Nieto J, **Gonzales GF.** Effect of different fractions from hydroalcoholic extract of Black Maca (*Lepidium meyenii*) on testicular function in adult male rats. *Fertil Steril.* 2008; 89 (5 Suppl):1461-7.
246. Yucra S, **Gasco M**, Rubio J, **Gonzales GF.** Semen quality in Peruvian pesticide applicators: association between urinary organophosphate metabolites and semen parameters. *Environ Health.* 2008 ;7:59
247. Yucra S, **Gasco M**, Rubio J, **Gonzales GF.** Exposición ocupacional a plomo y pesticidas órganofosforados: Efecto sobre la salud reproductiva masculina. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2008; 25(4): 394-402. REVISIÓN
248. Yucra S, **Tapia V**, Steenland K, Naeher LP, **Gonzales GF.** Association between biofuel exposure and adverse birth outcomes at high altitudes in Peru: A matched case-control study. *International Journal of Occupational and Environmental Health.* 2011; 17(4): 354-360
249. Zaobornyj T, Valdez L B, Costa L E, **González GF**, Boveris A. Mitochondria are implicated in rat heart adaptation to chronic hypoxia. En "Proceedings of the XIII Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research International" (Ed. Azzi A), Monduzzi Editore SpA-Medimond Inc, Bologna, Italy. 2006;pp: 345-348.
250. Zaobornyj T, Valdez LB, **Gasco M**, **Gonzales GF**, Boveris A. Involvement of mitochondrial nitric oxide synthase and time course of rat adaptation to high altitude. *Biochimica et Biophysica Acta* 2006; Suppl. 14, pp. 449.
251. Zaobornyj T, Valdez LB, Costa LE, **Gonzales GF**, Boveris A. Mitochondria are implicated in rat heart adaptation to chronic hypoxia. *Free Radical Research* 2006;40:Suppl. 1, pp. S145.
252. Zaobornyj T, **Gonzales GF**, Valdez LB. Contribution of mitochondria to the molecular mechanism of heart adaptation to chronic hypoxia: role of nitric oxide. *Frontiers in Biosciences.* 2007; 12:1247-1259.
253. Zaobornyj T, Valdez LB, Iglesias DE, **Gasco M**, **Gonzales GF**, Boveris A. Mitochondrial nitric oxide metabolism during rat heart adaptation to high altitude: effect of sildenafil, L-NAME, and L-arginine treatments. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;296:H1741-7.
254. Zela R, **Carrillo C**, **Tapia V**, **Gonzales GF.** Saturación arterial de oxígeno en recién nacidos del nivel del mar y de la altura. *Acta Andina.* 2007; 10: 47-56
255. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, De Benoist B, Delange F, Braverman LE, Fujieda K, Ito Y, Jooste PL, Moosa K, Pearce EN, **Pretell EA**, Shishiba Y. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(2):231-7
256. Zimmermann MB, de Benoist B, Corigliano S, Jooste PL, Molinari L, Moosa K, **Pretell EA**, Al-Dallal ZS, Wei Y, Zu-Pei C, Torresani T. Assessment of iodine status using dried blood spot thyroglobulin: development of reference material and establishment of an international reference range in iodine-sufficient children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4881-7.

Galería fotográfica



A la derecha el Dr. Alberto Hurtado fundador y primer director del Instituto de Investigaciones de la la Altura UPCH a la izquierda el Dr. Roger Guerra García, director del instituto de Investigación de la Altura, período 1971 - 1980



Laboratorio de respiración del Instituto de Investigaciones de la Altura UPCH



Laboratorio del Instituto de Investigaciones de Altura en la Ciudad de Cerro de Pasco a 4,340 m.s.n.m.

Normas para la presentación de artículos a la Revista Acta Andina

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

Los artículos recibidos para evaluar su publicación recibirán 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 Nro. 1. 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).

Referencias bibliográficas: por favor, 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.



Reconocimiento y agradecimiento a la empresa NYRSTAR Cia. Minera San Juan Perú S.A. por su valiosa colaboración que permitió la publicación del presente número.