

SESIÓN EXTRAORDINARIA: 04 de junio de 2009

INCORPORACIÓN COMO ACADÉMICO DE NÚMERO DEL ACADÉMICO ASOCIADO Dr. Gustavo Gonzales Rengifo

- 1- Laboratorio de Endocrinología y Reproducción. Laboratorios de Investigación y de Desarrollo (LID). Facultad de Ciencias y Filosofía "Alberto Cazorla Tálleri". Universidad Peruana Cayetano Heredia
- 2- Instituto de Investigaciones de la Altura. Universidad Peruana Cayetano Heredia

ELOGIO AL ACADÉMICO DR. JAVIER CORREA MILLER (1925-2008)



Señor Presidente de la Academia Nacional de Medicina
Señores Académicos miembros de la Mesa Directiva
Señores Académicos
Maestros, Discípulos, Familiares, Amigos y Amigas

Uno de los momentos culminantes en la vida profesional y académica de una persona es ser reconocido por sus pares e invitado a ser miembro de una Academia. En esta oportunidad se me ha otorgado este grato privilegio al promoverme a la categoría de Académico de Número en la Academia Nacional de Medicina.

La Academia, cuyo origen se remonta a la antigua Grecia, fue fundada por Platón y se constituyó en uno de los centros más importante de educación y de investigación de la antigüedad. En la actualidad se refiere a una institución que fomenta la actividad cultural o científica. La Academia Nacional de Medicina a la cual pertenezco desde el año 2000 en calidad de Académico Asociado ha convenido en otorgarme esta distinción que acepto con orgullo y espero cumplir a cabalidad para los fines de la Institución.

Para mi incorporación como Académico Asociado tuve el honor de ser presentado por tres grandes figuras de la investigación científica en el Perú, los Dres. Carlos Monge Cassinelli, Tulio Velásquez Quevedo y Roger Guerra-García. Tres entrañables maestros en el campo de la medicina y biología de altura que reforzaron en mí la vocación y la pasión por esta disciplina, que para el país representa una prioridad su estudio, dado que más de 9 millones de personas viven en estas zonas alto-andinas del Perú donde prima la baja presión barométrica, el frío, la aridez, aumentada radiación solar y cósmica, y en muchas partes de ella una inusitada pobreza. En muchos de estos lugares que más son habitadas que habitables coexiste la vida humana en un ambiente minero donde campea la contaminación ambiental.

Fue allá por el año 1975 cuando llevaba el curso de Fisiología Humana cuando tomé la decisión de seguir mi vida científica dentro del área de la Endocrinología y ello se debió a la capacidad motivadora de tres grandes maestros encargados de dicho curso: los Dres. Roger Guerra-García, Juan Coyotupa Vega y Eduardo Pretell Zárate. Ciertamente la Endocrinología de los setenta no es la misma en la actualidad, mucho ha cambiado, pero aprendí algo que denotaba la importancia del área que había escogido, que la mayoría, en esa época no todos, de los órganos del cuerpo se regula por el sistema endocrino. El estudiar la endocrinología me permitiría tener una visión más vasta sobre la salud.

El involucrarme en la vida endocrinológica del país me ha permitido conocer además otros grandes maestros como Rolando Calderón, Luis Sobrevilla, Federico Moncloa, Fausto Garmendia, Washington Rodríguez, Mario Zubiato, Alfonso Pajuelo, Augusto Añaños, José Alibrandi, y Adolfo Bisso Zollner. Varios de ellos ilustres miembros de esta gloriosa Academia Nacional de Medicina.

Es por ello que no puedo dejar de agradecer que la Junta Directiva a través de su Presidente el Dr. Melitón Arce me brinde la oportunidad de hacer el elogio a

un Endocrinólogo a quien conocí al último de todos los mencionados pero que él de por sí resultaba ser el primero. Me refiero al Dr. Javier Correa Miller quien dejara el país por razones políticas en octubre de 1968 y retornara en el 2000 luego de 31 años de exitosa carrera profesional en Seattle en los Estados Unidos.

El elogio al Dr. Correa Miller puede hacerse desde diferentes facetas porque él no se distingue sólo por su aporte en la vida profesional sino porque también se caracterizó, y lo pudimos percibir vívidamente quienes lo conocimos a su retorno al Perú en el 2000, de un espíritu humanista de extraordinaria generosidad y amor al prójimo que se evidenció en su permanente preocupación por los problemas de salud de los más necesitados del país. Recuerdo sus apuntes sobre la necesidad de que los pacientes deban tomar sus propias decisiones sobre sus tratamientos médicos.

Por lo anterior, para referirse a Javier Correa Miller se podría hacerlo de diferentes ángulos y sería muy largo de presentar, por lo que me voy a enfocar en el campo académico y científico de la vida de Javier Correa Miller.

Etapas en la vida académica y científica del Dr. Javier Correa Miller.

Pre-investigador

El Dr. Javier Correa Miller se convierte en el investigador más precoz de la historia de la Endocrinología en el Perú. Su contacto con su maestro y guía es muy temprano. Anecdóticamente ocurre cuando él tenía un año de edad y es atendido por una difteria por el joven Alberto Hurtado quien un par de años atrás había retornado al Perú luego de culminar sus estudios de Medicina en Harvard. Las redes del destino lo llevan a formar parte de la familia política de Hurtado, al casarse el maestro con la tía de Javier Correa Miller.

Este acercamiento familiar fue muy decisivo en la vocación de Javier Correa Miller quien luego de culminar el Colegio en La Recoleta y de ingresar a Pre-médicas de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos se incorpora en 1942 como ayudante de laboratorio en el Instituto Nacional de Biología Andina a la corta edad de 17 años. Este es otro hecho de la vida de Correa Miller que es paradigmático.

Si nosotros damos una mirada retrospectiva a la Escuela

de Investigación Biomédica del Perú de las décadas de los cuarenta y cincuenta del Siglo pasado encontramos como común que las grandes lumbreras de las ciencias biomédicas de hoy se forjaron desde una edad muy temprana en el laboratorio de investigación junto a un gran maestro. Esta situación ha cambiado lo cual puede o ya ha repercutido en la aparición de investigadores de la talla que con legítimo derecho se puede llamar "Fenómenos de la Ciencias Biomédica Peruana".

Javier Correa Miller hizo esa combinación mística que parece haber sido un secreto de éxito en el Perú, el desarrollar escuela en una disciplina determinada orientado a un interés prioritario del país cual es la salud de los pobladores alto-andinos. Ello se refleja además de su incorporación como ayudante en 1942, el asumir el cargo de Asistente de Laboratorio del Instituto de Biología Andina en 1947 y en el desarrollo de su tesis de Bachiller sobre la medición de ácido láctico y pirúvico en nativos de Lima y Morococha en el año 1951. Entre 1951 y 1953 gracias a una beca Rockefeller promovida por el Prof. Hurtado, viaja a Estados Unidos a la Universidad de Harvard para adiestrarse en Endocrinología.

Escuela de endocrinología

Correa Miller tuvo la virtud de formar en el Perú la Escuela de Endocrinología. El relata que sus dos primeros discípulos fueron Carlos Subauste y Federico Moncloa, a quienes luego se agregaron Abraham Sterental, Eduardo Pretell, Roger Guerra-García, Rolando Calderón, Washington Rodríguez y José Alibrandi.

Se puede decir revisando su historia que Javier Correa Miller forjó la institucionalización no solo de la enseñanza sino también de la atención endocrinológica en el Perú. En la Memoria que hace el AN Dr. Carlos Vallejos Sologuren, con motivo de su deceso, se refiere a él como el "Padre de la Endocrinología Moderna en el Perú". El AN. Rolando Calderón en la sesión de incorporación como Académico de Número el 22 de Agosto del 2005 y como Académico Emérito el 24 de Julio del 2007 se refiere a Javier Correa Miller como su Maestro.

Cuando ingresé al Instituto de Investigaciones de la Altura en 1976 conocí la escuela que Javier Correa Miller había formado. Aunque Correa Miller, fuera de su voluntad se encontraba alejado de lo suyo, la semilla había prendido

y la cosecha un éxito. En las más diversas conversaciones tenidas con los más distinguidos endocrinólogos que formaban parte del Laboratorio de Endocrinología del Instituto como Roger Guerra-García, Eduardo Pretell Zárate y Juan Coyotupa Vega se mencionaba al Dr. Javier Correa Miller como el Padre de la Endocrinología en el Perú. Esto ha sido confirmado en reciente conversación con otro distinguido maestro, el Académico Honorario Dr. Alberto Cazorla Táller, otro gran forjador de la Escuela Bio-médica del Perú. El Libro la Endocrinología en el Perú menciona que *“El mérito indiscutible de Javier es el haber sido el promotor de la formación no escolarizada de endocrinólogos en el país, cuando aún no existía el residentado médico”*.

Otras de sus obras que fueron trascendentales en la Endocrinología del Perú fue la implementación en el Perú de la administración de iodo-131 para tratar pacientes con hipertiroidismo cuando aún en otros países latinoamericanos no se usaba este método terapéutico. Esto nos trae en el recuerdo que fue Alberto Hurtado, en 1925, que utilizó por primera vez la insulina en el Perú.

Anecdóticamente, se refiere que el Dr. José Barzelatto, afamado endocrinólogo chileno le derivara un paciente desde el hermano país para ser tratado con la famosa “pócima mágica del Dr. Correa”. Como si la historia ya estuviera predicha muchos años después, allá por el año 1993 en Buenos Aires, Argentina presentes en la Reunión de la Asociación de Investigadores Latinoamericanos en Reproducción Humana (ALIRH) tuvimos una reunión entre José Barzelatto funcionario de la Fundación Ford, Roger Guerra-García elegido en esa reunión como Presidente de ALIRH y el suscrito donde se forja un importante apoyo para el país, el Programa de Salud Reproductiva (PROSAR); más tarde José Barzelatto da un importante apoyo a través de la Fundación Ford al suscrito Presidente de la Reunión de ALIRH que se realizó el año 1997 en Cuzco. No hay mejor dicho que los amigos del padre son los amigos de los hijos.

En la ceremonia de incorporación como Académico de Número del Dr. Javier Correa Miller, le hace la presentación el Dr. Rolando Calderón Velasco quien lo enuncia como su maestro. Este es un hecho interesante que merece resaltarse pues el Dr. Javier Correa Miller hace elogio a quien considera su maestro, promotor y quien desarrolló su vocación, a Don Alberto Hurtado Abadía, y quien hace

la presentación en la incorporación como Académico de Número del Dr. Javier Correa Miller es justamente su discípulo el AN Dr. Rolando Calderón Velasco.

En estos tres grandes hombres se visualiza un hecho trascendente cual es la formación de escuela y la continuidad de la misma. No es ajeno el hecho de grandes hombres que no forjaron discípulos y con lo cual su gran sapiencia quedó solo para el recuerdo del tiempo.

Vida en Estados Unidos: Geriatria

En Estados Unidos pasó 31 años de su vida desde Octubre de 1968 hasta el 2000, en la Universidad de Washington en Seattle, donde tuvo la oportunidad de trabajar al lado de uno de los grandes exponentes de la endocrinología moderna el Dr. Robert Williams, muy familiar para nosotros los endocrinólogos por su famoso texto de Endocrinología. Con Williams y otros investigadores se involucraron en un tema aún desconocido cual es la interrelación de la endocrinología con las enfermedades psiquiátricas que resultaba ser un preámbulo de lo que se convirtió luego en una nueva disciplina la neuroendocrinología, y que permitió a los Dres. Andrew V. Schally y Roger Guillemin ganar el Premio Nóbel en 1977 por el descubrimiento de la GnRH y el desarrollo de la neuroendocrinología.

Correa Miller a diferencia de Schally y Guillemin no estudiaba el efecto del cerebro sobre el sistema endocrino sino el efecto del sistema endocrino sobre el cerebro. Correa Miller siempre estaba en la innovación. Resultado de ello es el artículo publicado en 1972 sobre disturbios psiquiátricos en enfermedades endocrinológicas en la revista Psychosomatic Medicine, que continuaba a la previa publicación de Robert H. Williams con la colaboración de Correa, Smith y Barish y que apareciera en la famosa revista Journal Clinical of Endocrinology & Metabolism en 1970; 31: 461-479 sobre metabolismo y enfermedades mentales. Los últimos años en Estados Unidos los dedicó al estudio y la práctica en Geriatria.

Retorno al Perú: Medicina familiar

Retornado al Perú en el 2000 tuve la oportunidad de conocerlo personalmente en la visita que hiciera al Instituto de Investigaciones de la Altura, que en esa época yo dirigía. Allí pudimos conversar por su interés en el efecto del género sobre la mayor prevalencia de

cáncer de tiroides en mujeres. Esta patología es cinco veces más frecuente en mujeres que en varones. Correa Miller visualizaba un rol a las hormonas sexuales en esta diferencia de prevalencia. Durante los últimos ocho años mantuvimos una continua relación tanto en los aspectos de investigación que realizaba en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y cuyos resultados fueron expuestos en la Academia Nacional de Medicina en su incorporación como Académico de Número el 22 de agosto del 2005 con el nombre de "Ideas sobre cáncer de tiroides".

Previo a su lamentable deceso lo tuvimos conformando el Comité de Biblioteca y Publicaciones presidido por la AN Dra. Ladis Delpino y en calidad de director de la Biblioteca de la Academia. Su hablar pausado y reflexivo, su carácter de bonhomía, lo distinguían notablemente. Dedicó los últimos años en desarrollar la especialidad de Medicina Familiar. Así como supo forjar la Escuela de Endocrinología y cuyos logros y laureles no pudo gozar por su salida del país, igual ahora tampoco verá hecho realidad la semilla que sembró pero queda en que sus discípulos y la historia siempre lo reconocerán.

Muchas gracias.

HORMONAS Y ADAPTACION A LA ALTURA*

***Trabajo presentado para la incorporación como Académico de Número en la Academia Nacional de Medicina el 4 de junio del 2009.**

INTRODUCCIÓN

La adaptación de un organismo a un medio ambiente diferente implica que en dicho individuo o en dicha especie se mantienen tanto la capacidad de reproducirse como de desarrollar actividad física de cualquier magnitud sin que ello afecte o esté en desmedro de su salud. Muchas especies han desaparecido del planeta porque ante un cambio ambiental no pudieron mantener estas competencias.

En el ser humano existen muchos ejemplos de cambios ambientales que influyen en la salud. Por ejemplo la migración de poblaciones humanas de las zonas rurales a las urbanas ha determinado el aumento de

enfermedades poco frecuentes en su medio original, pero incrementadas en la urbana como la diabetes mellitus. Igualmente el cambio de la esperanza de vida en las mujeres de cerca de 50 años observada en los años cincuenta del Siglo pasado a más de 70 años en la actualidad ha determinado un incremento de la población de mujeres post-menopáusicas. Esta población prácticamente nueva a esta etapa de la vida enfrenta enfermedades como las cardiovasculares y osteoporosis, dentro de su proceso de adaptación.

Otra situación en que el organismo enfrenta a los procesos de adaptación es el cambio de hábitat de los humanos nativos de zonas de baja altitud a lugares de gran altitud. En América muchas poblaciones de ciudades y capitales importantes se ubican en zonas de altitud como en el caso de Leadville (3045 m) y Denver (1584 m) en Colorado, Estados Unidos, México DF (2240 m) y Toluca (2680 m) en México, San José de Costa Rica (1160 m), Bogotá (2640 m), Colombia, Quito (2850), Ecuador, La Paz (3600 m) y Sucre (2904) en Bolivia.

Estas poblaciones, sin embargo, no siempre han vivido en las alturas. Existe un consenso de que los americanos descienden de los asiáticos que arribaron a este continente al final del pleistoceno (aproximadamente 30 000 a 40 000 años atrás) (Gonzales y Villena, 1998). Las evidencias arqueológicas refieren que la antigüedad del hombre andino en el Perú es de 12 000 años. Este sería un estado intermedio pues los Tibetanos en los Himalayas residen por más de 25 000 años, y los residentes de las zonas rocosas del Colorado en los Estados Unidos algo más de 300 años, y finalmente la etnia China Han que habitan los Himalayas desde hace 60 años.

En Perú un importante segmento de la población reside en zonas de altitud. La primera capital del Perú elegida por los españoles durante la conquista fue Jauja en la sierra central ubicada a 3352 m. Cuando se lee el Acta de la Fundación de Lima que finalmente sería la capital de Virreinato, se menciona que entre otros motivos para el traslado de la capital de Jauja a Lima se encontraba el hecho de que los cerdos y las yeguas no se reproducían en la altura. Allí ya se percibe el impacto que tenía la exposición a la altura de una población nativa de zonas de baja altitud (exposición aguda a la altura). Sin embargo, en el Perú un hecho a destacar es que con

ocasión de la conquista hay un fenómeno de intromisión génica por los españoles en el Siglo XVI que da origen a una población mestiza. El impacto de este mestizaje con respecto a lo que ocurre en los nativos y en los criollos (hijos de españoles en América) es descrito de manera adecuada por los cronistas de la Conquista del Perú. Por ejemplo, el Padre Antonio de la Calancha menciona que en las alturas del Potosí (3967 m) el nacimiento del primero criollo que sobrevivió a esa altura ocurrió 53 años después de la conquista, a un hecho que se le dio rango de milagroso y conocido como el “Milagro de San Nicolás”, de allí el nombre del criollo Nicolás Flores en recuerdo a dicho hecho (Calancha, 1639).

Bernabé Cobo en su libro “Historia del Nuevo Mundo” (Cobo, 1653) detalla como los hijos de los nativos sobreviven bien a la altura luego de nacer a diferencia de los hijos de los españoles, y relata que este es un fenómeno asociado al tipo de herencia de cada individuo; así dice, que a más cuarterones de sangre hispana del recién nacido su chance de morir es mayor, en tanto que a más cuarterones de sangre nativa, la chance de sobrevivir luego del nacimiento es mayor. Los cuarterones se refieren al origen de los 4 abuelos que tiene cada persona, y que puede fluctuar desde 4 abuelos españoles hasta cuatro abuelos nativos (ver Gonzales, 2007). El mestizaje fue por lo tanto un hecho muy frecuente en la conquista.

Esto genera una situación en la cual luego de 12,000 años de vida en los Andes, la población peruana se somete a un proceso de mestizaje motivado por la conquista española en el siglo XVI. En que medida esta intromisión génica hispana ha afectado el proceso de adaptación a la altura aún no se conoce. Existen, sin embargo, evidencias de que las poblaciones de los Andes Sur tienen mayor tiempo de residencia generacional que las poblaciones en los Andes centrales (Hartinger y col, 2006; Passano, 1982). Igualmente hay evidencias de que en una misma localidad hay pobladores con diferentes periodos de residencia generacional (McAuliffe et al, 2001); estos últimos autores han demostrado, en Cerro de Pasco a 4340 m, que las mujeres gestantes que tienen más de 3 periodos generaciones en la altura presentan mejor saturación arterial de oxígeno y un niño con mayor peso al nacer que las mujeres gestantes con menos de 3 periodos generacionales en la altura.

Las mujeres en las alturas del Perú se caracterizan porque su capacidad reproductiva está intacta y más bien se podría decir que su capacidad fértil es mayor, en el sentido que una mujer nativa de la altura se embaraza más fácilmente en la altura que a nivel del mar (Gonzales y Villena, 1995); sin embargo hay varios parámetros reproductivos que difieren con las de mujeres a nivel del mar. Por ejemplo, la menarquia ocurre a una edad más tardía (Gonzales y col, 1996) y la menopausia a más temprana edad (Gonzales y Villena, 1997) que a nivel del mar. En mujeres en edades reproductivas, los niveles de estradiol, progesterona (Escudero y col, 1996) y de prolactina en suero (Gonzales y Carrillo, 1993) son menores en la altura que a nivel del mar. Durante la perimenopausia, los niveles séricos de FSH fueron mayores en la altura que a nivel del mar (Gonzales y Goñez, 2000).

El estudio en varones de la altura es más limitado. Es bien conocido el efecto negativo que causa la exposición aguda a la altura en la fertilidad masculina (Gonzales y col, 1990; Gasco y col, 2003; Monge y Mori Chavez, 1942; Monge y col, 1945; Saxena, 1995; Guerra-García, 1959). En varones que viven de uno a cinco años en la altura se observa una menor conteo y movilidad de los espermatozoides a medida que la altura de exposición es mayor (Yu y col, 2007). En el Perú, hay un estudio sobre la calidad seminal en un número reducido de seis varones normales de Morococha, 9 varones normales de Cerro de Pasco y cinco varones con mal de montaña crónico (MMC) (García-Hjarles, 1989). La movilidad de los espermatozoides es menor en la altura que a nivel del mar. En este estudio también destaca la menor concentración de fructosa seminal en el grupo con MMC que apunta a una menor actividad androgénica o menor respuesta a los andrógenos por parte de las glándulas sexuales accesorias. No existen por ejemplo indicadores sobre la fertilidad en varones en la altura. Por lo tanto el efecto del medio hipóxico en varones que nacen y viven permanentemente en zonas de altura es menos entendido que en el caso de la mujer.

El Perú es un país que presenta cerca de 30% de zonas geográficas situadas a grandes alturas. Estas zonas están comprendidas por los Andes peruanos, conformados por cordilleras de montañas de más de 6000 metros de altitud. Por este motivo, aproximadamente 33% de

la población peruana (aproximadamente 9 millones de personas) nace y reside por encima de los 2000 metros de altitud (exposición permanente). Muchos departamentos cuyas capitales se asientan en zonas de altura superan el millón de habitantes como Junín con su capital Huancaayo (3280 m), Cusco con su capital Cusco (3400 m), Puno con su capital Puno (3800 m), Arequipa con su capital Arequipa (2335 m), Cajamarca (2750 m), Ancash con su capital Huaraz (3100 m).

Teniendo en cuenta que tanto el metabolismo como la reproducción, ambos importantes componentes del proceso de adaptación a nuevos ambientes, son regulados por el sistema endocrino, la presente revisión intenta demostrar alguna asociación entre las hormonas y la adaptación a la altura.

ADAPTACIÓN Y HORMONAS

En la naturaleza existen una serie de ejemplos donde se demuestra el rol de las hormonas en la adaptación a un medio ambiente cambiado. Por ejemplo, los peces y el feto humano viven en un ambiente acuoso salino (el mar y el líquido amniótico, respectivamente). En ambos casos la prolactina juega un importante papel en la regulación del equilibrio hidrosalino (Soares y col, 2007; Ho-Chen y col, 2007; Varsamos y col, 2005; Miguel Mancera y col, 2002).

El feto al nacer pasa de un ambiente acuoso e hipóxico a otro aéreo y de mayor presión parcial de oxígeno. Para que el pulmón tenga capacidad de expandirse al contacto del aire requiere del factor surfactante que es activado por acción hormonal (Bolt y col, 2001).

Un tercer ejemplo es el salmón del pacífico que en etapa pre-puberal migra del mar al río, y al llegar justo en el desarrollo puberal desovan en el agua dulce y muere. Esta especie usa la estrategia de desovar una sola vez en la vida, donde la maduración sexual es seguida por una rápida senescencia y muerte. La sobreproducción de cortisol es responsable de este evento fisiológico central de la muerte de estos peces luego del desove (Westring y col, 2008).

Si se les extirpa las glándulas adrenales, estos peces logran evitar la muerte.

ADAPTACIÓN A LA ALTURA

La primera descripción sobre el efecto de la altura (mal de montaña agudo o soroche) en el organismo humano procede de uno de los cronistas de la Conquista española al Perú. En efecto, se le confiere al Jesuita José de Acosta el ser el primer cronista quien en su libro "Historia Natural y Moral de las Indias" describe al ir de Lima a Cusco, a través de las Escaleras del Pariacaca a 4,500 m de altura, los síntomas que podrían catalogarse como la primera descripción del mal de montaña agudo al sufrir sobre su organismo los efectos del aire enrarecido de la altura referidas como congoja, arcadas y vómitos (de Acosta, 1590).



Sevilla 1590

Una referencia similar lo hace Bernabé Cobo en su viaje hacia las alturas del Potosí, donde igualmente describe que este mal producido por la altura se revertía cuando bajaba hacia Arequipa (Cobo, 1653).

En los últimos años han aparecido reportes que indican que ya en 1519 Diego de Ordaz mencionaba a la cefalea, característica del mal de montaña agudo, que se produjo por la ascensión al volcán Popocatepetl en México. En 1646 Alonso de Ovalle publicó su libro "Histórica relación del Reyno de Chile y de las misiones, y ministerios que exercita en el la Compañía de Jesus", que es considerada la primera obra sobre la historia de Chile. De Ovalle quien nació en Santiago de Chile en 1601 menciona en su obra que cuando ascendía a la cordillera en un periplo de 3-4

días experimentaba dificultad para respirar lo cual obliga a respirar más aprisa y con más fuerza. En esta descripción aborda la disnea y la hiperventilación que se observa en la exposición aguda a la altura (Botella de Maglia y col, 2007)

Si bien es cierto que los españoles que ascendían a zonas muy altas sufrían los estragos de la altura, los nativos sin ninguna dificultad se desplazaban grandes zonas de Cusco a Cajamarca evidenciando una gran capacidad física. Es probable que estos nativos residentes por un periodo multigeneracional de doce mil años hasta antes de la conquista hayan logrado su proceso de adaptación a vivir en las grandes alturas.

La conquista española trajo consigo no sólo un mestizaje cultural sino también étnico lo que pudo haber influido en este proceso de adaptación a la altura. Esto lo describe muy bien Cobo quien observa que los hijos de los nativos nacen fácilmente y sobreviven a las alturas a pesar de las inclemencias del tiempo, cosa que no ocurre con los hijos de los españoles que vivían en las zonas alto-andinas. Por el contrario refiere que el mestizaje afectaba esta capacidad de supervivencia y que a medida que un individuo que nace en la altura tenía mayor herencia de sangre hispana su chance de sobrevivir en la altura era baja en tanto que aquellos que tenían mayor componente nativo su chance de sobrevivir aumentaba.

Desde la descripción inicial de Viault (1890) de un incremento en el número de glóbulos rojos en los nativos de los Andes Centrales del Perú, se ha planteado la hipótesis si la mayor eritropoyesis es un mecanismo adaptativo a la altura. Cien años después, datos de

diferentes autores han sido analizados y verificados por León-Velarde (1990) quien en su artículo "Evolución de las ideas sobre la policitemia como mecanismo adaptativo a la altura" confronta esta hipótesis, y más bien propone que la eritrocitosis normal o excesiva es una desventaja para la adaptación a la altura.

Monge y Whittembury (1982) desarrollan un modelo matemático donde demuestran que el hombre en la altura no necesita de un alto hematocrito para el transporte de oxígeno máximo, y que por el contrario la eritrocitosis debe considerarse como una adaptación limitada a moderadas altitudes (Monge, 1990), pero una mala adaptación a mayores alturas. Winslow y Monge (1987) en su libro: Hipoxia, policitemia y mal de montaña crónico concluyen que la eritrocitosis excesiva en los nativos de la altura no tiene ninguna utilidad.

De acuerdo al análisis de una serie de estudios, se concluye que los hombres andinos a diferencia de aquellos del Himalaya tienen una capacidad limitada para la adaptación a la altura (Monge y col, 1990). Esto se basa, en que los valores del hematocrito y de la hemoglobina son menores en los nativos de los Himalayas que en los andinos viviendo a una misma altitud, sugiriendo diferencias genéticas.

Estas hipótesis se van aceptando cada vez más, basados en estudios comparativos entre pobladores de diferente antigüedad en la altura. Un caso típico corresponde a las poblaciones que habitan el Tibet. Hasta hace unos 60 años, los tibetanos eran sus únicos habitantes; sin embargo luego de la incorporación del Tibet a la República Popular China, la etnia china Han empieza a asentarse

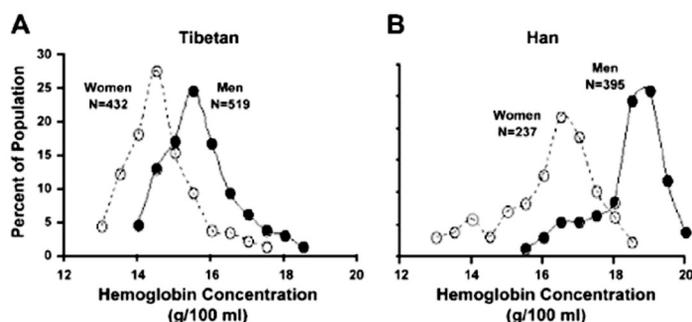


Figura 1. Distribución de la hemoglobina en las etnias de Tibetanos y Han nacidos en el Tibet (Wu y col, 2005)

en estas zonas altitudinales. Comparativamente se han encontrado notables diferencias entre los Han y los tibetanos. Por ejemplo, el peso del recién nacido es mayor en los tibetanos que en los Han (Moore y col, 2001), la hemoglobina es menor en tibetanos que en Han (Wu y col, 2005; Wu y Kayser, 2006; Garruto y col, 2003). En la Figura 1 se puede observar que tanto en varones como en mujeres la curva de distribución de la hemoglobina es diferente ubicándose a la derecha en el caso de los Han. Esto ocurre a pesar de que ambas poblaciones viven en el mismo medio ambiente altitudinal.

Se dice que los sherpas y los tibetanos como grupos étnicos han residido por muchas más generaciones que ninguna otra población en la altura. La concentración de hemoglobina es menor en tibetanos que en lo andinos viviendo a alturas similares (Wu y Kayser, 2006). Es probable que la mayor antigüedad de la población humana en los Himalayas que la de los andinos haya favorecido la mayor adaptación a la altura de dicha población.

Winslow, Chapman y Monge (1990) estudiando nativos de la altura en Chile y en Nepal, ambos a 3700 m. encuentran que los niveles de hematocrito y de eritropoyetina sérica son mayores en los nativos de la altura de Chile que en los de Nepal. Se estudiaron en los sherpas, la respuesta ventilatoria a la hipoxia, y se encuentra que aquellos que responden a la hipoxia tienen un menor hematocrito que los que no responden, sugiriendo que la sensibilidad ventilatoria a la hipoxia puede tener un rol en determinar el hematocrito en estos sujetos. La pregunta que se origina de estos hallazgos es que hace que unos individuos tengan una mayor o menor sensibilidad

ventilatoria a la hipoxia. Actualmente se sabe que las hormonas regulan la respuesta ventilatoria por lo que la respuesta podría estar dada en diferencias del patrón endocrino.

La antigüedad del peruano en los Andes es de doce mil años. Si este tiempo es suficiente o no para una adaptación a la altura es difícil de precisar, puesto que a partir de 1535 con la conquista española ha ocurrido un gran mestizaje que puede haber afectado la calidad de la adaptación a la altura.

Monge (1995) hace una extraordinaria reflexión acerca de la vida en las grandes alturas. Dice: “Los Andes completaron su elevación actual hace 18 millones de años cuando los mamíferos ya se habían expandido por el nivel del mar 65 millones de años atrás. Los andinos son recién llegados a la altura con sólo miles de años de exposición a la hipoxia”. La altura resulta por lo tanto en un gran reto biológico para la vida animal y el mal de montaña crónico es el resultado de esta aventura.

En la Tabla 1 podemos observar que las poblaciones con mayor antigüedad en la altura (tibetanos, etíopes) tendrían menor posibilidad de hacer eritrocitosis que las poblaciones de menor antigüedad (Han, USA). Los Andinos tendrían un nivel intermedio.

En el Perú, si bien el hematocrito aumenta con la edad en los Andes centrales (Tabla 2), hay poblaciones donde el mestizaje hispano ha sido escaso y se mantienen viviendo en zonas altitudinales como ciertos poblados rurales en Huancavelica. En estas poblaciones no se observa el incremento de la hemoglobina con la edad (Tarazona-Santos y

Lugar	Altura (m)	Eritrocitosis	Referencias
Nivel del mar	150 m	-	
Altura			
Etiopía	3,530 m	-	Beall y col, 2002
Tibetanos	3,800-4,065 m	-	Beall y col, 1998
Andes Sur (rural)	4,200 m	-	Garruto y Dutt, 1983
Andes Centro	3,280-4340 m	+	Gonzales, 1998 ^a
Montañas rocosas, Colorado (USA)	3,100 m	+	Moore y col, 1998
Han (Tíbet)	3,719-3,986 m	+	

-: Ausencia; +: Presencia de eritrocitosis.

col, 1997). Igualmente se ha observado en zonas tradicionales de pastores en las zonas alto-andinas de Puno (Andes Sur) que no hay un incremento de la hemoglobina con la edad (Garruto y Dutt, 1983). Igualmente un análisis del mestizaje en las zonas altas del Perú demuestra que hay menor grado de mestizaje hispano en los Andes sur particularmente en la zona de Puno (ver Hartinger y col, 2006).

Tabla 1. Patrones de adaptación, según la presencia de eritrocitosis, a la hipoxia en la altura

Existen una serie de evidencias que indica que las poblaciones de los Andes Sur en el Perú son más antiguas que las poblaciones de los Andes centrales. Estas han sido puntualizadas por Hartinger y col (2006). En la Tablas 2 y 3 se ven los datos de los hematocritos en hombres y mujeres de los Andes Centrales y los Andes Sur.

Para una similar altitud, el hematocrito resultó ser mayor en los Andes Centrales que en los Andes Sur ($P < 0.01$). Del mismo modo, León-Velarde y col (2000) han demostrado que la prevalencia de eritrocitosis excesiva es mucho menor en los Andes Sur que en los Andes Centrales. Todo esto favorece la hipótesis que las poblaciones en los Andes Sur son de mayor antigüedad y por ello presentan menor hematocrito/hemoglobina que en los Andes Centrales.

Tabla 2. Hematocrito en varones y mujeres de nivel del mar y en la altura (Andes centrales)

Altitud (metros)	Varones	Mujeres
150	45.90±0.36	38.60±0.70
3260	52.95±0.60	46.00±0.88
4330	58.75±1.01	52.20±0.61

Fuente: Gonzales, Góñez y Guerra-García, 1994. Los datos son promedios ± EE

Tabla 3. Hematocrito en varones y mujeres de los Andes Sur (16-40 años)

Altitud (metros)	Varones	Mujeres
4355	55.10±0.61*	51.30±0.76
4660	56.80±0.57	53.40±0.55
5500	59.30±0.91	54.60±0.52

Fuente: León-Velarde y col (2000). Datos son medias ± error estándar. * $P < 0.01$ con respecto a los resultados en Cerro de Pasco (4330 m) en la Tabla 2.

En la Figura 2 se presentan datos luego de relacionar en una base de datos de más de 35 000 gestantes la tasa de mujeres con hemoglobina >14.5 g/dl considerada elevada para un embarazo a nivel del mar (Nahum & Stanislaw, 2004) con la tasa de nacimientos pequeños para una edad gestacional. En esta Figura se puede observar que hay una relación entre el porcentaje

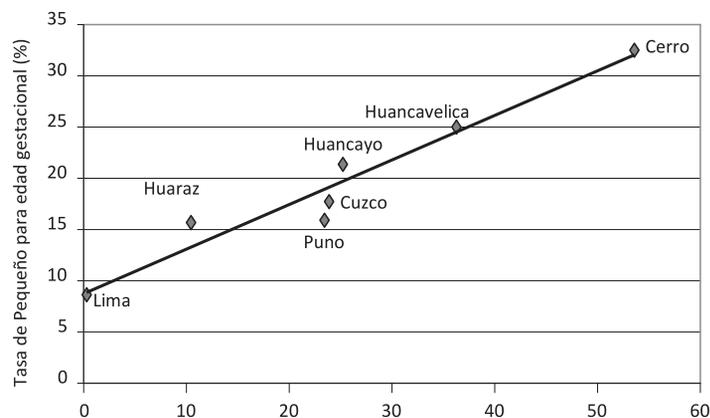


Figura 2. Relación entre porcentaje de mujeres gestantes con Hb >14.5 g/dl y Tasa de pequeños para edad gestacional. Fuente: Gonzales, Steenland & Tapia (Enviado a publicación)

de madres con hemoglobina >14.5 g/dl en la altura y la tasa de pequeños para edad gestacional, lo que evidencia lo negativo que es tener hemoglobina alta en la altura.

Esta misma figura nos indica que la tasa de Hb >14.5 g/dl es menor en Cuzco (3400 m) y Puno (3800 m) que en Huancayo (3280 m) y Huancavelica (3600 m) a pesar de estar ubicadas a mayor altitud, lo que apoyaría el

concepto que las poblaciones de los Andes Sur del Perú se encuentran más adaptados que las de los Andes centrales.

Esto se confirma con las curvas de distribución de hemoglobina de las dos ciudades de altura en los Andes centrales y Andes sur (Figura 3). La curva de distribución de las mujeres gestantes en Puno (3800 m) se encuentra más a la izquierda que las de Huancavelica (3600 m). Por la altitud de Puno, la curva de distribución debería estar más a la derecha.

La población de Puno se caracteriza por tener un alto componente aymara y con menor grado de mestizaje que otras regiones altoandinas del país. Se sabe que las poblaciones de Puno y La Paz son mayormente de ancestro aymara (Rupert & Hochachka, 2001), mientras que las poblaciones de Cuzco son de ancestro quechua. Después de la conquista española en el siglo XVI ha ocurrido una importante mezcla Europea, mayormente con la población Quechua.

La mezcla europea con contemporáneos quechuas se estima que es del 25%. Estos datos están de acuerdo con la mayor antigüedad de vida en la altura para la población de Puno que para la de Cuzco. La antigüedad generacional de las poblaciones de los Andes centrales es

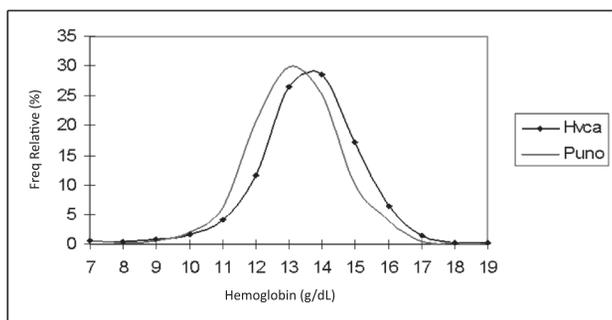


Figura 3. Curvas de distribución de la hemoglobina materna en Puno (3800 m) y Huancavelica (3600 m)

que las de menor componente aymara a pesar de nacer en la misma zona.

Todo lo anterior demuestra que en el Perú al igual que en los Himalayas, hay poblaciones que pueden considerarse adaptados y otro que no.

mucho menor que la de los Andes Sur (Harterting y col, 2006). Ello explicaría que los niveles de hemoglobina en gestantes es menor en Puno (3,800 m) que en Huancayo (3,280 m) a pesar de la diferencia de 600 metros entre ambas poblaciones (Gonzales y col, no publicado).

En concordancia con lo anterior, se ha demostrado que el peso del recién nacido es mayor en los Andes del sur que en los Andes centrales (Harterting y col, 2006), y lo mismo ocurre cuando se evalúa la muerte fetal tardía, siendo ésta mayor en los Andes centrales que en los Andes del sur (Gonzales, Tapia & Carrillo, 2008).

Igualmente, se ha demostrado también que mujeres gestantes viviendo en Cerro de Pasco (4340 m) por más de tres generaciones tienen mejor saturación arterial de oxígeno que las mujeres con menor tiempo de residencia y ello se asocia a un mejor peso del recién nacido (Mc Auliffe y col, 2001).

En la Figura 4 se asocia el peso del recién nacido con la altitud al momento de nacer y con el porcentaje de componente aymara del recién nacido en Juliaca, Puno. Allí se demuestra que las poblaciones en Juliaca con mayor componente aymara tienen mayor peso al nacer

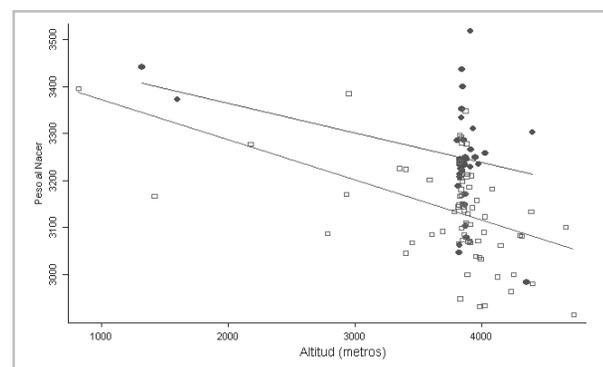


Figura 4. Peso al nacer y la Altitud en dos niveles de los distritos de Puno agrupados en (1) >50% Aymara (azul) y (2) <50% Aymara (rojo). Fuente: Valdivia, Carrillo y Gonzales (No publicado).

ERITROCITOSIS EXCESIVA

Durante años se ha establecido como dogma que el aumento en los niveles de hemoglobina/hematocrito en los nativos de la altura, basados en estudios del hombre Andino, representaba un modelo de adaptación a la

altura (Winslow y Monge, 1987). Por ello no es inusual encontrar que en la altura se corrija el punto de corte del valor de hemoglobina/hematocrito para definir por ejemplo la anemia. Sobre esta base, la Organización Mundial de la Salud ha propuesto que los niveles de hemoglobina deban ser ajustados por altitud (WHO, 2006). En este ajuste, el punto de corte del nivel de hemoglobina normal para definir anemia aumenta conforme aumenta la altitud (WHO, 2001), por lo que el rango normal para los valores de hemoglobina son desviados hacia la derecha.

Este modelo, sin embargo, ha sido puesto en discusión en los últimos 20 años debido a la demostración que algunas poblaciones residentes en la altura como la tibetana en los Himalayas y las etíopes en la Región Ambaras en Gordan Norte no presentan las elevaciones de hemoglobina por efecto de la altitud; más aún sus valores son similares a los observados a nivel del mar (Beall, 2000; Beall y col, 2002). Estas dos últimas poblaciones se caracterizan por tener un mayor tiempo de residencia en la altura que las poblaciones andinas, y es posible que la exposición multigeneracional a la altura haya permitido un proceso de adaptación basado en niveles de hemoglobina/hematocrito de nivel del mar o cercanos a ellos.

En el Perú, particularmente en los Andes centrales se aprecia la clásica elevación de la hemoglobina/hematocrito con la altitud. Igualmente se aprecia, que el hematocrito se incrementa con la edad en los varones que residen en las grandes alturas de los Andes centrales del Perú (León-Velarde y col, 1997; Moore y col, 1998). Más aún, la prevalencia de eritrocitosis excesiva en los Andes centrales también aumenta con la edad (Monge y col, 1989). Estos autores también han demostrado un menor flujo del pico espiratorio y de la saturación arterial de oxígeno y altos puntajes de la prueba de Mal de Montaña Crónico a medida que aumenta la edad (León-Velarde y Arregui, 1994). Cuando el hematocrito llega a valores altos usualmente aparecen los síntomas de mal de montaña crónico (Monge y León-Velarde, 1998).

La mayor prevalencia de puntaje alto para mal de montaña crónico, la eritrocitosis excesiva, la menor saturación arterial de oxígeno, la migraña, y el menor índice del flujo espiratorio forzado son evidencias de una falta de

adaptación del nativo andino peruano a la altura (León-Velarde y Arregui, 1994). Para ello se ha establecido, en un Consenso Mundial de Medicina y Fisiología de Altura llevado a cabo en Qinghai, China en 2004 y que fuera publicado un año después, un cuestionario que da un score o puntuación de diagnóstico de mal de montaña crónico (León-Velarde y col, 2005).

Este cuestionario incluye preguntas sobre la disnea o palpitations del sujeto en la altura, trastornos del sueño, cianosis, dilatación de venas, parestesias de manos y pies, cefalea, tinnitus, y la presencia de hemoglobina ≥ 21 g/dl. En este consenso, el mal de montaña crónico se define como el síndrome clínico que le ocurre a nativos y residentes de zonas con alturas por encima de los 2500 m. La característica de este cuadro es la eritrocitosis excesiva definida como hemoglobina mayor o igual de 21 g/dl en varones y mayor o igual a 19 g/dl en mujeres o en su defecto 63% y 57% de hematocrito, respectivamente. A ello se acompaña una severa hipoxemia traducido en una menor saturación arterial de oxígeno (aunque esta variable no se ha introducido en el cuestionario de puntajes de mal de montaña crónico), y en algunos casos de hipertensión pulmonar moderada o severa (León-Velarde y col, 2005). Se excluye de esta definición a sujetos con enfermedades respiratorias crónicas, o aquellos con alguna condición crónica que empeore la hipoxemia. El cuadro clínico del mal de montaña crónico gradualmente desaparece al descender el paciente a bajas altitudes y reaparece luego de retornar a nivel del mar.

Un síntoma frecuente en el mal de montaña crónico es la disminuida tolerancia al ejercicio, debilidad física y fatiga mental (Peñaloza y Arias Stella, 2007) que le impide un desarrollo laboral normal o aún desarrollar actividades que requieren una actividad física moderada o de mayor magnitud. La adaptación a un ambiente cambiado implica que el individuo puede desarrollar actividad física de cualquier índole sin afectar su salud y que tenga capacidad de reproducirse. Es claro que en el mal de montaña crónico la capacidad física está alterada (León Velarde y col, 2005; Peñaloza y Arias Stella, 2007), sin embargo, poco se ha estudiado en relación a los aspectos reproductivos del mal de montaña crónico (García-Hjarles, 1989; Yu y col, 2007). Este aspecto será tratado más adelante.

HORMONAS Y ADAPTACIÓN A LA ALTURA

El Texto de Endocrinología de 1985, un clásico para la especialidad, establecía que “la respiración no tiene un elemento significativo de control endocrino” (Wilson y Foster, 1985). Con la gran cantidad de evidencia sobre la interacción de la respiración y las hormonas durante los pasados 20 años, esta aseveración ha sido eliminada en la edición del mismo texto en 1998 (Wilson y Foster, 1998). Hoy en día se acepta que el control de la respiración tiene mecanismos de control voluntario (corteza) e involuntario (componentes emocionales, metabólicos, neural y endocrino) (Saarensanta y Polo, 2002).

Como se ha establecido anteriormente, las hormonas cumplen un rol importante en los procesos de adaptación a cambios ambientales por lo que no es raro pensar que también cumpla un rol en el proceso de adaptación a la altura.

Los datos relacionados al mal de montaña crónico (MMC), una enfermedad de desadaptación a vivir en la altura, revelan que es menos frecuente en mujeres pre-menopáusicas (Whittembury y Monge, 1972), pero aumenta luego de la menopausia (León-Velarde et al, 1997).

Una característica del Mal de Montaña Crónico (MMC) es la eritrocitosis excesiva evaluada por un nivel alto del hematocrito o de la hemoglobina (Monge y col, 1989), que para la zona de Cerro de Pasco (4340 m) se ha definido como valores de hemoglobina >21 g/dl o de hematocrito >63% en varones (Reeves y León-Velarde,) y >19 g/dl en mujeres (León-Velarde y col, 2005).

Se reconoce que la principal causa del MMC es la hipoventilación que genera una disminución en la saturación arterial de oxígeno. Esta se asocia a una elevación de los niveles de hemoglobina como mecanismo de compensación de la menor presión parcial de oxígeno y tratando de compensar la llegada de oxígeno a los tejidos. Esta mayor eritrocitosis puede llegar a niveles muy altos que conducen a una hiperviscosidad sanguínea con lo que a su vez afecta el flujo de sangre a los tejidos produciendo los síntomas y signos observados en el MMC (Peñalosa y Aras-Stella, 2007; León-Velarde y col, 2005).

En las Figuras 5-7 se observan datos obtenidos en nuestro laboratorio que aún no han sido publicados donde se aprecia el nivel de asociación entre la saturación arterial de oxígeno y el hematocrito en varones adultos.

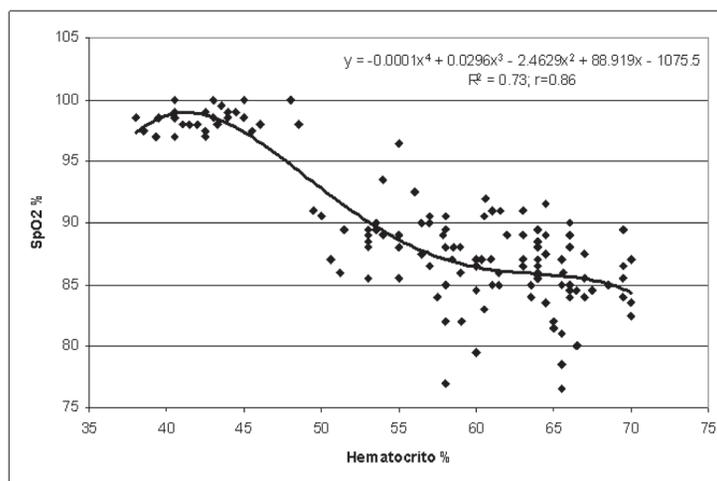


Figura 5. Asociación de saturación arterial de oxígeno por pulsometría con el hematocrito en varones adultos de Lima y Cerro de Pasco (Gonzales y col, no publicado).

En la Figura 5 se aprecia en la población total estudiada (nivel del mar y altura) que la mejor correlación entre saturación arterial de oxígeno y hematocrito es polinomial donde la saturación arterial de oxígeno está en valores altos en el grupo con bajos valores de hematocrito, luego ante una

caída de la saturación arterial de oxígeno hay una elevación importante del hematocrito; sin embargo cuando el hematocrito se encuentra en valores por encima de 60% no se observa que se asocie a una menor saturación de oxígeno. Esto se visualiza más claramente en las Figuras 6 y 7.

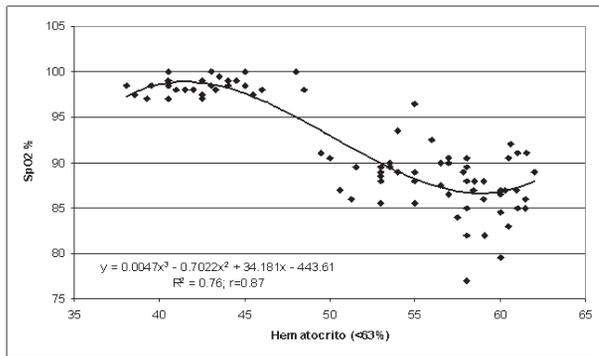


Figura 6. Asociación de saturación arterial de oxígeno por pulsometría con el hematocrito en varones adultos de Lima y Cerro de Pasco con hematocrito <63%. (Gonzales y col, no publicado)

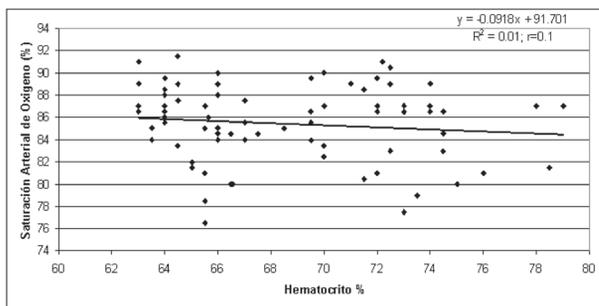


Figura 7. Asociación de saturación arterial de oxígeno por pulsometría con el hematocrito en varones adultos de Cerro de Pasco con hematocrito >63%. (Gonzales y col, no publicado)

En la Figura 7 se observa que no hay asociación entre el hematocrito y la saturación arterial de oxígeno en varones con valores de hematocrito >63%. Lo que se aprecia es que hay varones con nivel de hematocrito que oscila de 63 a 79% sin que ello signifique que esté asociado a una mayor disminución de la saturación arterial de oxígeno.

Si bien es cierto que la hipoventilación del nativo de altura (Peñalosa y Arias Stella, 2007) conduce a una disminución de la saturación arterial de oxígeno y esto a una mayor eritropoyesis, sin embargo en los sujetos con valores de MMC (Hto > 63% o Hb > 21 g/dl) no presentan menor saturación arterial de oxígeno lo cual nos sugiere que debe haber un factor adicional presente probablemente genéticamente en ciertos pobladores de altura que les induce a hacer eritrocitosis excesiva, a pesar que la saturación arterial no haya seguido disminuyendo.

La eritropoyesis es un proceso que es regulado hormonalmente. Al menos dos hormonas tienen las

propiedades de inducir la producción de eritrocitos, la eritropoyetina (Epo) (Richmond, Chohan y Barber, 2005) y la testosterona (Zitsmann, 2008).

La eritropoyetina es la hormona principal que regula la eritropoyesis. La eritropoyetina es una glicoproteína de 30.4 KDa producido principalmente por el riñón. (Richmond, Chohan y Barber, 2005). La eritropoyetina estimula la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides en la médula ósea (Delanghe, Bollen y Beullens, 2008).

En los nativos de los Andes hay una gran variabilidad en los niveles de Epo y la respuesta eritrocítica a la altura; sin embargo, no hay correlación entre los niveles de Epo séricos en nativos de la altura con eritrocitosis excesiva y aquellos viviendo en la altura sin esta condición patológica (León-Velarde y col, 1991).

En nuestro laboratorio (Figura 8) hemos demostrado que la eritropoyetina aumenta en el nativo de altura pero no es capaz de discriminar entre el nativo de altura con Hb >16-<21 g/dl y ≥ 21 g/dl (MMC) (Gonzales y col, 2009).

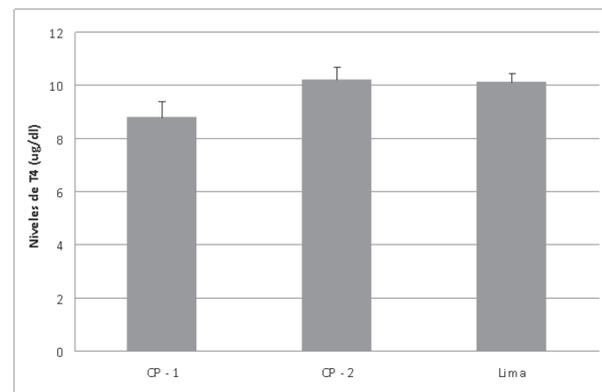


Figura 9. Niveles de tiroxina en varones adultos de Lima y de Cerro de Pasco con niveles de hemoglobina >16-<21 g/dl y > 21 g/dl. Los datos son medias y error standard (Fuente: Gonzales y col, 2009).

El hipotiroidismo es otro cuadro clínico asociado a hipoventilación (Misiólek y col, 2007). Sin embargo los resultados en nuestro laboratorio no muestran diferencias en los niveles de tiroxina en los nativos de Cerro de Pasco con hemoglobina entre 16 y <21 g/dl y aquellos con valores iguales o mayores a 21 g/dl (Figura 9) ni en los niveles de tri-iodotironina (Gonzales y col, 2009).

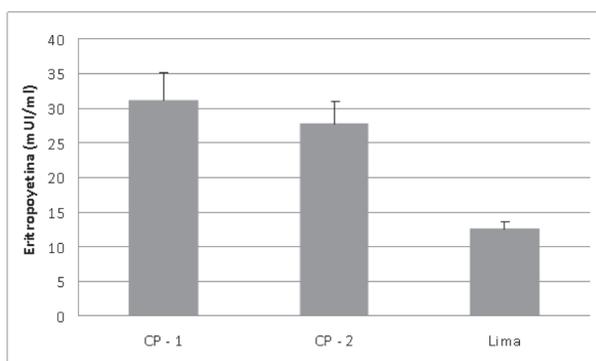


Figura 8. Niveles de eritropoyetina en varones adultos de Lima y de Cerro de Pasco con Hb >16-<21 g/dl (CP-2) y > 21 g/dl (CP-1). No hay diferencia entre CP-1 y CP-2. $P > 0.01$ entre Lima y Cerro de Pasco. Datos son medias y error standard. (Fuente: Gonzales y col, 2009)

Si la eritropoyetina no cumple un rol principal en el MMC es posible que la otra hormona eritropoyética, la testosterona (Jockenhovel y col, 1997), tenga un rol preponderante. La testosterona probablemente actúe directamente en la médula ósea a nivel de los eritroblastos policromatófilicos y mejora la síntesis de RNA ribosomal o sus precursores y estimula una ribonucleasa nuclear (Zitsmann, 2008). Más aún, la testosterona estimula la producción de glóbulos rojos en varones en forma dependiente de la dosis especialmente en la tercera edad (Coviello y col, 2008).

La testosterona no solo tiene un efecto estimulador de la eritropoyesis sino también inhibe la ventilación (Favier y col, 1996), mientras que el estradiol tiene un efecto opuesto (Cristacho y col, 2007; Horiguchi, Oguma y Kayama, 2005; Tatsumi y col, 1997). Así por ejemplo, niveles altos de estrógenos han sido relacionados con niveles altos de saturación arterial de oxígeno (Saaresranta y col, 2006). Esto puede explicar las diferencias en las respuestas ventilatorias entre géneros (Fregosi, 2004; Saaresranta y Polo, 2002). Más aún, una reducción en el tiempo total de sueño, mayores episodios hipóxicos, y aumento en el índice de trastornos respiratorios (el número de apneas e hipópneas por hora) han sido observadas en varones de la tercera edad expuestos a altas dosis de testosterona (Liu y col, 2003).

En un estudio comparativo en Bolivia a 3600 m, varones de zonas urbanas presentaron niveles más altos de testosterona y de hemoglobina que los Aymaras de

zonas rurales con mayor antigüedad generacional en la zona altitudinal (Beall y col, 1992). Esto sugiere que valores de testosterona en el rango normal alto puede comprometer el proceso de adaptación a la altura.

Del mismo modo en varones de Cerro de Pasco, Perú a 4340 m se ha observado mayor bio-disponibilidad de testosterona, lo que sugeriría que esta población residente en los Andes centrales pueda no haber completado su proceso de adaptación (Gonzales y col, 1998).

Por lo tanto, la hipótesis que se origina es que la testosterona podría estar relacionada a la eritrocitosis excesiva y esta a su vez a la etiopatogenia del mal de montaña crónico.

TESTOSTERONA Y ERITROCITOSIS EXCESIVA

Gonzales (1998), Gonzales y col (1997;1998b) sugieren que la eritrocitosis es debida a una mayor concentración plasmática de la relación testosterona/estradiol, tanto en varones como en mujeres o a una mayor conversión de DHEAS, DHEA y androstenediona a testosterona (Gonzales y col, 2009). La testosterona disminuye la ventilación durante el sueño y favorece la eritropoyesis, en tanto que el estradiol estimula la ventilación e inhibe la eritropoyesis.

Gonzales y col (1997), sugieren que la eritrocitosis sería un buen mecanismo de aclimatación pero no de adaptación a la altura. Igualmente llegan a la conclusión de que la mayor relación testosterona/estradiol es buena para la aclimatación pero no para la adaptación. De esto se puede decir que la aclimatación se beneficia del aumento en los glóbulos rojos, en tanto que un individuo adaptado no puede permitirse tener un aumento marcado de glóbulos rojos, pues pasado cierto límite produce sintomatología de mal de montaña crónico. De esto se deduce que los varones son más propensos a la eritrocitosis excesiva y al mal de montaña crónico que las mujeres, lo cual ha sido fehacientemente comprobado (ver Peñaloza y Arias Stella, 2007).

Esto también ha sido corroborado en cerca de 6000 residentes en los Himalayas (Tibetanos y Han) donde se demuestra que la mayor eritrocitosis se observa en

varones Han y que este efecto se produce después de la pubertad (Wu y col, 2005).

Gonzales y col (1997;1998b) han demostrado que a medida que aumenta la edad hay una mayor bio-disponibilidad de testosterona en la altura a pesar de la disminución absoluta de la concentración de testosterona en suero. Esta mayor bio-disponibilidad de testosterona explicaría el aumento de la eritrocitosis con la edad en la altura (Monge y col, 1992). Este fenómeno (mayor relación T/estradiol) también ha sido observado a nivel de mar. Ello explicaría porque ciertas patologías asociadas a mayor actividad androgénica como la hiperplasia benigna de próstata y el cáncer de próstata ocurre en varones por encima de los 50 años, justo cuando los valores absolutos de testosterona es menor que en jóvenes; sin embargo la relación testosterona/estradiol se encontró en niveles mayores, posiblemente por una disminución de la actividad de la aromatasa, la enzima que favorece la conversión de testosterona a estradiol.

Guerra-García (1970) fue el primero en demostrar en 1968 una diferente respuesta de la testosterona urinaria en los nativos de la altura luego del estímulo con hormona coriónica gonadotropa (hCG). Los resultados luego de estímulos por tres días con 5000 U hCG demostraron una menor excreción urinaria de testosterona (Figura 10). La menor excreción urinaria de testosterona puede indicar una menor producción o un menor catabolismo.

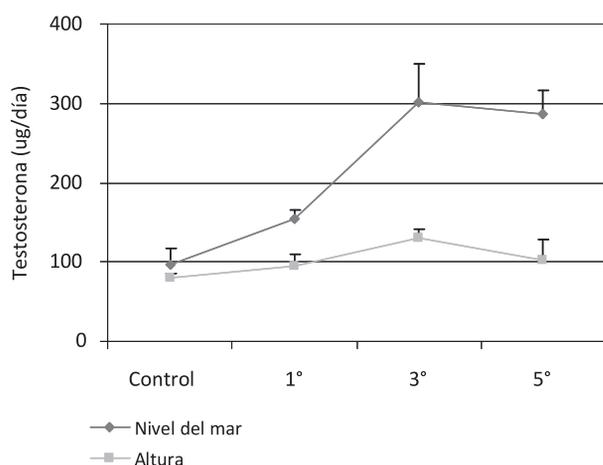


Figura 10. Testosterona urinaria en nativos de nivel del mar y de Cerro de Pasco (4340 m) (Fuente: Guerra-García, 1970).

En la misma tesis, Guerra-García (1970) demuestra que no hay menor producción de testosterona endógena y que por ende cabría la posibilidad de una menor disponibilidad de AMPc el segundo mensajero luego de un estímulo externo como la hCG. Los estudios llevados a cabo posteriormente, tratando de evaluar los niveles de testosterona en suero en respuesta a la hCG no muestran una menor respuesta de la testosterona sérica en la altura cuando se comparan varones de Lima y varones normales en la altura (Kaneku, 1989). En este estudio no se asoció la respuesta a los niveles de hemoglobina/hematocrito, y la población estudiada en la altura estaba constituida por sujetos con niveles "normales" de hematocrito en la altura (Hto <63%).

Los niveles basales de testosterona en suero o plasma han sido estudiados por diversos investigadores. No se han observado diferencias en los niveles de testosterona sérica entre varones de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m) (Coyotupa, 1986). Igualmente los niveles basales de testosterona en suero no son diferentes en varones adultos de Lima (150 m), Cusco (3500 m) (Garmendia y col 1978; Gonzales, 1993), Cerro de Pasco (4340 m) (Llaque, 1974; Kaneku, 1989) y Morococha (4540 m) (Llaque, 1974). En todos estos estudios se ha evaluado en la altura a varones que no tienen eritrocitosis excesiva.

En un reciente estudio, se ha demostrado valores similares de testosterona en suero en nativos de Lima y en nativos de Cerro de Pasco con niveles de hematocrito menores de 63% (Gonzales y col, 2009).

El análisis de la dinámica del metabolismo de la testosterona tomando en cuenta los valores de sus precursores (17-alfa-hidroxiprogesterona) y su metabolito (el estradiol) apuntan hacia un menor catabolismo de la testosterona tanto en hombres (Gonzales y col, 1997;1998b) como en mujeres (Gonzales y Villena, 2000).

De estar la testosterona involucrada en la etiopatogenia del mal de montaña crónico, sus niveles basales deberían ser mayores en eritrocitosis excesiva que en niveles <21 g/dl de hemoglobina.

En la Figura 11 se puede apreciar que efectivamente hay una relación directa entre los niveles de testosterona sérica y el hematocrito. A mayor testosterona hay mayor hematocrito.

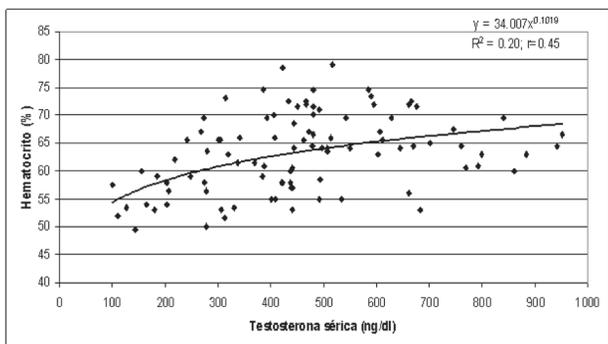


Figura 11. Asociación entre los niveles de testosterona sérica y el hematocrito en varones adultos de Cerro de Pasco (4340 m)

Igualmente cuando se comparan los niveles de testosterona en varones nativos de la altura y que tienen valores de hematocrito <63% con aquellos con hematocrito igual o mayor de 63% se observa que la testosterona es significativamente más alto en el grupo con eritrocitosis excesiva (Gonzales y col, 2009).

RESPUESTA A LA HORMONA CORIÓNICA GONADOTROPA

La respuesta a una inyección única de 5000 UI hCG en Cusco fue similar a lo observado en Lima (Gonzales, 1993). En cambio la respuesta en Cerro de Pasco a 5000 UI de hCG fue de mayor magnitud (analizada como

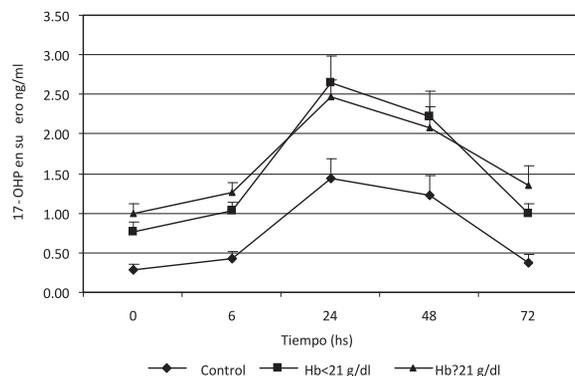


Figura 12. Niveles de 17- α -hidroxiprogesterona en condiciones basales y por el estímulo con 1000 UI de hCG en nativos de Lima (Control) y de Cerro de Pasco clasificados según nivel de hemoglobina.

incremento porcentual) que a nivel del mar (Gonzales, Kaneku y Góñez, 1992)

La administración de 1000 UI de hCG intramuscular y la evaluación durante las próximas 72 horas demostró mayores niveles de 17-OH-progesterona en la altura que a nivel del mar (Figura 12). No se encontraron diferencias en los niveles de 17-OH-P entre los nativos de Cerro de Pasco con Hb <21 g/dl y aquellos con valores similares o mayores de 21 g/dl.

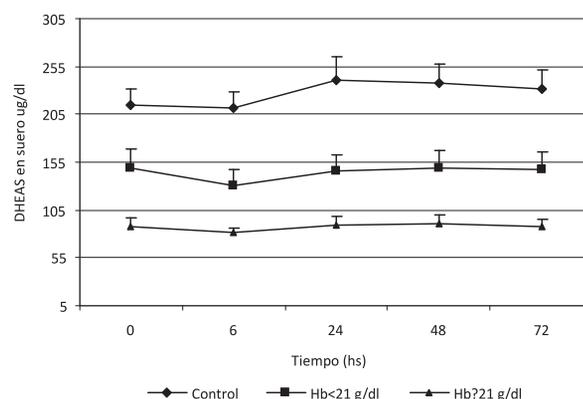


Figura 13. Niveles de dehidroepiandrosterona sulfato en condiciones basales y por el estímulo con 1000 UI de hCG en nativos de Lima (Control) y de Cerro de Pasco clasificados según nivel de hemoglobina.

Los niveles de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) son más bajos en la altura que a nivel del mar. Los valores son mucho menores en los varones con Hb mayores o iguales de 21 g/dl (Figura 13).

La respuesta de testosterona a hCG en varones de nivel del mar fue similar al de Cerro de Pasco con Hb <21 g/dl, excepto a 48 horas donde fue mayor en la altura; sin embargo cuando se comparan los valores de varones de Cerro de Pasco con Hb mayor o igual de 21 g/dl, la respuesta es mayor que en Lima (Figura 14). El estradiol sérico fue similar en ambos grupos de altura, aunque los valores fueron mayores en la altura que a nivel del mar (Figura 15).

La testosterona es producida en las células de Leydig a partir de sus precursores, como la 17- α -hidroxiprogesterona. El proceso de androgénesis incluye la conversión de 17-OH-P luego de varios pasos en DHEAS, y luego este a androstenediona y finalmente

a testosterona. Dado que 17-OH-P está incrementado en la altura con respecto a nivel del mar indica que el proceso de formación de testosterona se encuentra incrementado a partir de sus precursores (17-OH-P).

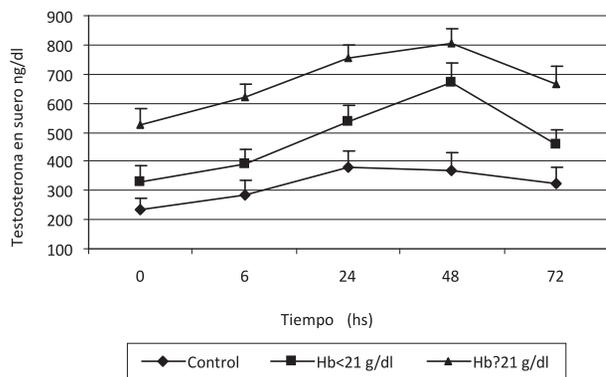


Figura 14. Niveles de testosterona total en condiciones basales y por el estímulo con 1000 UI de hCG en nativos de Lima (Control) y de Cerro de Pasco clasificados según nivel de hemoglobina.

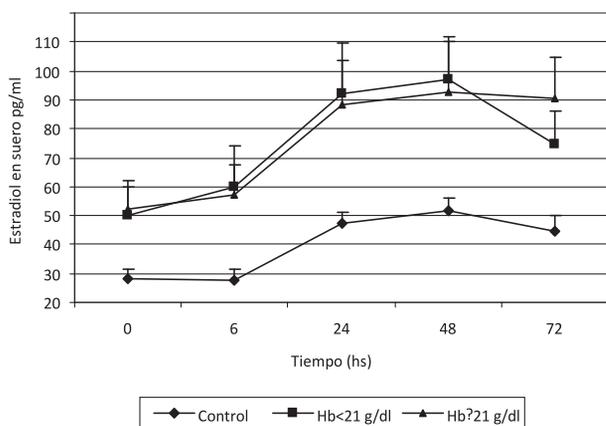


Figura 15. Niveles de estradiol en condiciones basales y por el estímulo con 1000 UI de hCG en nativos de Lima (Control) y de Cerro de Pasco clasificados según nivel de hemoglobina.

Teniendo en cuenta que la LH no es diferente entre los grupos con diferente hemoglobina en la altura, se sugiere que hay una mayor respuesta al estímulo gonadotrópico en los nativos de altura con Hb mayor o igual a 21 g/dl (eritrocitosis excesiva). Los estudios in vitro han demostrado también que en situaciones de hipoxia, las células de Leydig in vitro aumentan la liberación de testosterona y la proliferación de las células de Leydig y la hCG mejora aún más estas respuestas (Hwang y col, 2007).

DHEAS es fácilmente convertible a DHEA. DHEA por acción de la enzima 3-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa es convertido a androstenediona, y esta a su vez por la enzima 17-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa se convierte en testosterona. Menores valores de DHEAS y altos de testosterona sugieren una alta relación T/DHEAS. Esto ha sido demostrado y se muestra en la Figura 16. Es probable que los nativos no adaptados a la altura tengan una mayor actividad de la 17-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, promoviendo una mayor conversión a testosterona bajo condiciones basales y luego de la estimulación con hCG.

Hace cuatro décadas, Guerra-García y col (1969) demostraron que ante el estímulo con hCG, los nativos de altura tenían una respuesta de testosterona urinaria considerada como más tardía y de menor magnitud que a nivel del mar. Esto aunado a nuestros hallazgos implicaría que hay una excreción urinaria más retardada en la altura lo que a su vez se asociaría a una mayor biodisponibilidad de testosterona circulante, tal como ha sido sugerido previamente (Gonzales, 1998) y se ha demostrado en el presente estudio de estimulación con hCG.

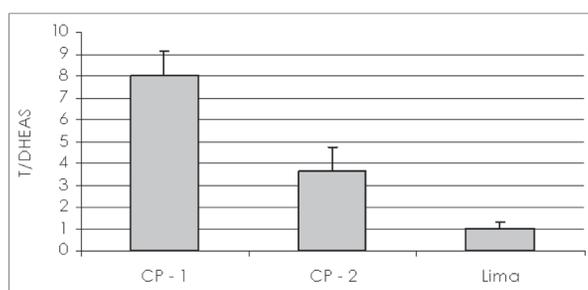


Figura 16. Relación testosterona sérica/DHEAS sérico en varones de Lima y Cerro de Pasco con niveles de Hb < 21 g/dl (CP-2) y mayor o igual a 21 g/dl (CP-1). Los datos son medias y errores standard. Los valores de CP-1 son mayores que en CP-2 y en Lima (P<0.01). Los valores de CP-2 son también mayores que en Lima (P<0.05).

La hipertensión pulmonar no es una entidad infrecuente en el mal de montaña crónico. Estudios en ratas y humanos han demostrado que la DHEA/DHEAS actúan como vasodilatadores pulmonares inhibiendo la hipertensión pulmonar inducido por la hipoxia (Bonnet y col, 2003; Hampl y col, 2003; Dessouroux y col, 2008). En los nativos de Cerro de Pasco particularmente aquellos

con Hb ≥ 21 g/dl tienen niveles bajos de DHEAS en suero (Figura 17) lo que estaría en concordancia con un mayor

riesgo de sufrir de hipertensión pulmonar inducida por la hipoxia de la altura.

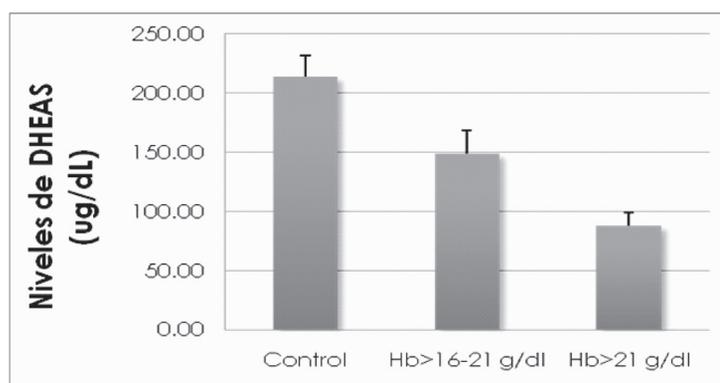


Figura 17. Niveles de DHEAS sérico en varones de Lima y Cerro de Pasco con niveles de Hb < 21 g/dl (CP-2) y mayor o igual a 21 g/dl (CP-1). Los datos son medias y errores standard. Los valores de Hb ≥ 21 g/dl son menores que en Hb < 21 g/dl y en Lima ($P < 0.01$). Los valores de Hb < 21 g/dl son mayores que en Lima (control) ($P < 0.05$).

Testosterona e hipertrofia ventricular derecha

La hipertensión pulmonar inducida por la altura repercute sobre la anatomía del músculo cardiaco conduciendo a la hipertrofia ventricular derecha. Ambas parecen estar asociadas a la actividad del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y a la actividad androgénica. La enzima convertidora de angiotensina (ACE) influencia en los niveles de vasodilatadores y vasoconstrictores ya sea al convertir un precursor en vasoconstrictor (angiotensina II) o favoreciendo la formación de un vasodilatador (bradicinina). El gen de ACE tiene dos variantes comunes denominados alelos de Inserción (I) o de Delección (D) debido a que una secuencia corta de bases está presente (I) o ausente (D). El alelo de inserción (I) es asociado a niveles bajos de ACE en suero, bajos niveles de angiotensina II, y un mayor tiempo de vida media del vasodilatador bradicinina y ello podría permitir un aumento en el flujo sanguíneo (Beall, 2007). En el genotipo I/I se observa hipertensión pulmonar inducido por la altura (Aldashev y col, 2002), mientras que en el genotipo I/D ó D/D es menos frecuente. Recientemente se ha mostrado que una población adaptada a las alturas como los Sherpas presenta valores circulantes de ACE similares a los de bajas altitudes (Droma y col, 2008).

Uno de los efectos de la hipertensión pulmonar inducida por la altura es la hipertrofia ventricular derecha (Recavarren y Arias-Stella, 1964). ACE también es expresado en el músculo cardiaco. ACE se expresa más en el ventrículo de machos que de hembras y esto está asociado a las hormonas sexuales. ACE en machos disminuye luego de la orquiectomía, y en hembras aumenta luego de la ovariectomía (Freshour y col, 2002), sugiriendo roles antagónicos para testosterona y estradiol.

ACE 2 que tiene una importante función en el corazón ha sido también caracterizado en las células de Leydig del testículo de ratas y humanos (Douglas y col, 2004), lo que revelaría la importante interacción entre la testosterona producida en las células de Leydig, ACE y la estructura y función de la arteria pulmonar y del ventrículo cardiaco. Los niveles de ACE plasmático que hemos visto regula la disponibilidad de angiotensina II es mayor en ratones machos que en hembras (Lim y col, 2002). Angiotensina II tiene un efecto inhibitorio sobre la actividad de Oxido Nítrico Sintasa Mitocondrial (mtNOS) en el miocardio (Boveris y col, 2003). Un aumento de la relación testosterona/estradiol se asocia negativamente con los niveles de mtNOS en corazón de ratas expuestas a la altura de Cerro de Pasco (4340 m) (Gonzales y col, 2005).

Normalmente la hipertrofia ventricular derecha inducida por hipoxia en ratas ocurre a los 28 días (Figura 18). Esta hipertrofia parece ser secundario a la hipertensión pulmonar que podría también verse afectada por la disminución en los niveles de DHEAS como ha sido observado en nuestro estudio en humanos. La asociación inversa entre DHEAS y la testosterona en suero encontrado en nuestro estudio apoya esta hipótesis. Los resultados de nuestro estudio demuestran que la testosterona administrada exógenamente acelera el proceso de hipertrofia ventricular derecho inducido por la hipoxia siendo diferente a los valores de normoxia a los 7 días de exposición a la hipoxia hipobárica (4340 m). Este efecto se ve con la administración de 50 mg de enantato de testosterona.

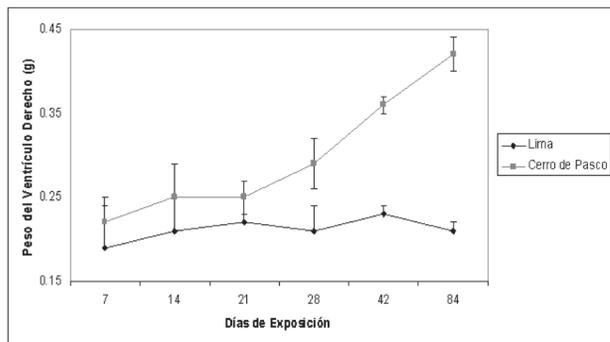


Figura 18. Peso del ventrículo derecho en ratas expuestas a diferentes tiempos en Lima (150 m) y en Cerro de Pasco (4340 m). El peso de los ventrículos se hace diferente a partir de los 28 días de exposición. Los datos son medias y errores estándares.

Los mayores niveles de testosterona en el nativo de altura con eritrocitosis excesiva podrían estar asociados a la hipertrofia ventricular derecha. Esto sin embargo aún no ha sido estudiado, por lo que es necesario realizar

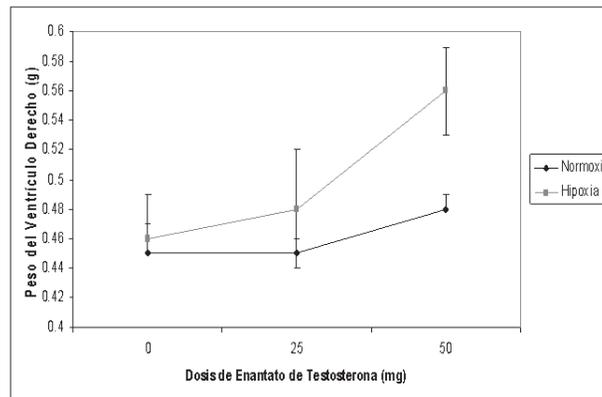


Figura 19. Peso del ventrículo derecho en ratas expuestas a hipoxia hipobárica (4340 m) o en normoxia durante 7 días con y sin tratamiento con enantato de testosterona (mg).

nuevas investigaciones que permitan determinar la asociación entre altos niveles de testosterona, bajos de DHEA/DHEAS séricos con la hipertensión pulmonar y la hipertrofia ventricular derecha en la altura.

En conclusión la eritropoyetina ni las hormonas tiroideas están asociadas a la eritrocitosis excesiva en cambio la testosterona y particularmente la relación testosterona/estradiol estaría involucrado en la etiopatogenia del MMC. El trabajo pionero de Guerra-García (1969) que demostraba una más baja y tardía elevación de la testosterona urinaria por acción de la hCG en el nativo de la altura sería la primera demostración que la actividad bioandrogénica en el organismo del nativo de la altura estaría elevada y por ello su excreción urinaria disminuida. La testosterona también estaría involucrada en la hipertrofia ventricular derecha.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Aldashev AA, Sarybaev AS, Sydykov AS, Kalmyrzaev BB, Kim EV, Mamanova LB, Maripov R, Kojonazarov BK, Mirrakhimov MM, Wilkins MR, Morrell NW. Characterization of high-altitude pulmonary hypertension in the Kyrgyz: association with angiotensin-converting enzyme genotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ;166(10):1396-402.
- 2- Beall CM. Tibetan and Andean contrasts in adaptation to high altitude hypoxia. *Adv Exp Med Biol* 2000; 475: 63-74.
- 3- Beall CM. Detecting natural selection in high-altitude human populations. *Resp Physiol Neurobiol* 2007; 158: 161-171
- 4- Beall CM, Reichsman AB. Hemoglobin levels in a Himalayan high altitude population. *Am J Phys Anthropol* 1984; 63: 301-306.
- 5- Beall CM, Brittenham GM, Strohl KP, Blangero J, Williams-Blangero S, Goldstein MC, Decker MJ, Vargas E, Villena M, Soria R, Alarcon AM, Gonzales C. Hemoglobin concentration of high-altitude Tibetans and Bolivian Aymara. *Am J Phys Anthropol* 1998; 106:385-400.
- 6- Beall CM, Decker MJ, Brittenham GM, Kushner I, Gebremedhin A, Strohl KP. An Ethiopian pattern of human adaptation to high altitude hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99:17215-17218.
- 7- Beall CM, Worthman CM, Stallings J, Strohl KP, Brittenham GM, Barragan M. salivary testosterone concentration of Aymara men native to 3600 m. *Ann Hum Biol* 1992; 19: 67-78.
- 8- Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:76-91.
- 9- Bonnet S, Dumas-de-la Roque E, Bégueret H, Marthan R, Fayon M, Dos Santos P, Savineau JP, Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone (DHEA) prevents and reverses chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 9488-9493.
- 10- Bottella de Maglia J, Farrán NB, Casanovas AE, Rodés i Muñoz P. El mal agudo de montaña en Alonso de Ovalle. *Anales de Medicina y Socorro en Montaña* 2007; 5:26-27.
- 11- Boveris A, D'Amico G, Lores Arnaiz S, and Costa LE. Enalapril increases mitochondrial nitric oxide synthase activity in heart and liver. *Antioxid Redox Signal* 5: 691-697, 2003.
- 12- Calancha De La A. Crónica Moralizadora de la Orden de San Agustín, Barcelona: España. 1639.
- 13- Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM, Chen T, Singh AB, Bhasin S. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 914-919.
- 14- Cobo B. Historia del Nuevo Mundo. Sevilla 1653.
- 15- Coyotupa J. Maduración sexual en Cerro de Pasco (4340 m) y Lima (150 m). Tesis Doctoral, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. 1986.
- 16- Cristancho E, Reyes O, Serrato M, Mora MM, Rojas JA, Robinson Y, Boning D. Arterial oxygen saturation and hemoglobin mass in postmenopausal untrained and trained altitude residents. *High Alt Med Biol* 2007;8:296-306.
- 17- De Acosta J. Historia Natural y Moral de las Indias. Casa de Juan de León: Sevilla, España. 1590
- 18- Delanghe JR, Bollen M, Beullens M. Testing for recombinant erythropoietin. *Am J Hematol* 2008;83: 237-241.
- 19- Dessouroux A, Akwa Y, Baulieu EE. DHEA decreases HIF-1alpha accumulation under hypoxia in human pulmonary artery cells: potential role in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;109:81-89.
- 20- Douglas GC, O'Bryan MK, Hedger MP, Lee DK, Yarski MA, Smith AI, Lew RA. The novel angiotensin-converting enzyme (ACE) homolog, ACE2, is selectively expressed by adult Leydig cells of the testis. *Endocrinology* 2004;145(10):4703-11
- 21- Droma Y, Hanaoka M, Basnyat B, Arjyal A, Neupane P, Pandit A, Sharma D, Ito M, Miwa N, Katsuyama Y, Ota M, Kubo K. Adaptation to high altitude in Sherpas: association with the insertion/deletion polymorphism in the Angiotensin-converting enzyme gene. *Wilderness Environ Med* 2008;19(1):22-9.
- 22- Escudero F, Gonzales GF, Goñez C. Hormone profile during the menstrual cycle at high altitude. *Int J Gynecol Obstet* 1996;55:49-58.
- 23- Favier R, Spielvogel H, Caceres E, Rodriguez A, Sempore B, Pequignot J. Differential effects of ventilatory stimulation by sex hormones and almitrine on hypoxic erythrocytosis. *Pflugers Arch* 1996;434:97-103.
- 24- Fregosi RF. Castrating the respiratory controller. *J Physiol* 561: 353, 2004
- 25- Freshour JR, Chase SE, Vikstrom KL. Gender differences in cardiac ACE expression are normalized in androgen-deprived male mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 Nov;283(5):H1997-2003
- 26- García-Hjarles MA. Sperm count and seminal biochemistry of high altitude inhabitants and patients with chronic altitude sickness. *Arch Biol Med Exp* (Santiago) 1989;22(1):61-67.
- 27- Garmendia F, Valdivia H, Castillo O, Ugarte N, Garmendia A. Función endocrina en el hombre normal de mediana altitud. I Jornada de Medicina y Cirugía de Altura. La Oroya: Perú. Resumen 1: 1978.
- 28- Garruto RM, Dutt JS. Lack of prominent compensatory polycythemia in traditional native Andeans living at 4,200 meters. *Am J Phys Anthropol* 1983; 61: 355-365
- 29- Garruto RM, Chin CT, Weitz CA, Lui JC, Liu RL, He X. Hematological differences during growth among Tibetans and Han Chinese Born and raised at high altitude in Qinghai, China. *Am J Phys Anthropol* 2003; 122: 171-183.
- 30- 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.
- 31- Gonzales GF, Rodriguez L, Valera J, Sandoval E, and Garcia MA. Prevention of high altitude-induced testicular disturbances by previous treatment with cyproheptadine in male rats. *Archives of Andrology* 1990;24:201-205
- 32- Gonzales GF. Fisiología reproductiva en la altura. En: Reproducción Humana en la Altura. Ed. Gustavo F. Gonzales. Ediciones IIA: Lima, Perú. 1993: 3-24.
- 33- Gonzales GF. Endocrine testicular function and adaptation to high altitude. *Newsletter ISMM* 1998; 8: 5-7.
- 34- Gonzales GF. Peruvian Contribution to the hematology in native populations from high altitude. *Acta Andina* 1998a; 7: 105-130
- 35- 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.
- 36- 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.
- 37- Gonzales GF, Villena A. Low pulse oxygen saturation in post-menopausal women at high altitude is related to a high serum testosterone/estradiol ratio. *Int J Gynaecol Obstet* 2000 ;71:147-154.
- 38- Gonzales GF, Villena A. Biomedical factors associated to high fertility at high altitude. *Acta Andina* 1995; 4:95-102
- 39- Gonzales GF, Carrillo C. Low serum prolactin levels in women at high altitude. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 43:169-175
- 40- Gonzales GF, Goñez C. High serum follicle stimulating hormone (FSH) during perimenopause at high altitude. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 55:49-58.
- 41- Gonzales GF, Villena A. Age at menopause in Central Andean Peruvian Women. *Menopause* 1997;4:32-38
- 42- Gonzales GF, Villena A. Acclimatación y Adaptación. En: El Fútbol y la Acclimatación a la altura. Ediciones IIA: Lima.1998: 23-46.
- 43- Gonzales GF, Kaneku L, Góñez C. Fisiología y Patología de la reproducción en las grandes alturas. *Acta Andina* 1992; 1: 3-16.
- 44- Gonzales GF, Villena A, Llaque W, Kaneku L, Coyotupa J, Guerra-García R. Función endocrina testicular en la exposición aguda a la altura y en el nativo andino. *Rev Per Endocrin Metab* 1997; 3: 62-76.
- 45- Gonzales GF, Guerra-García R, Kaneku L. Serum testosterone levels and adaptation to high altitude. In: Hideki Ohno, Toshio Kobayashi, Shigeru Masuyama, Michiro Nakashima (Eds) *Progress in Mountain Medicine and High Altitude Physiology*. Matsumoto: Japanese Society of Mountain Medicine 1998:pp.138-142.
- 46- Gonzales GF, Villena A, Ubilluz M. Age at menarche in Peruvian girls at sea level and at high altitude: Effect of ethnic background and socioeconomic status. *Am J Hum Biol* 1996;8:457-463.
- 47- Gonzales GF, Chung FA, Miranda S, Valdez LB, Zaobornyj T, Boveris A. Heart mitochondrial nitric oxide synthase in rats at high altitude. *Am J Physiol* 2005; 288: H2568-2573.
- 48- Gonzales GF, Tapia V, Carrillo CE. Stillbirth rates in Peruvian populations at high altitude. *Int J Gynecol Obstet* 2008; 100:221-227.
- 49- Guerra-García R. Hipofisis, adrenales y testículos de cobayos a nivel del mar y en la altura. Tesis Br. Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima: 1959.
- 50- Guerra-García R. Androgénesis del hombre de altura. Tesis doctoral en Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia:Lima. 1970.
- 51- Guerra-García R, Velásquez A, Coyotupa J. A test of endocrine gonadal function in men: urinary testosterone after the injection of HCG. A different response of the high altitude native. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29 (2):179-82.
- 52- Hampf V, Bibova J, Povýsilová V, Herget J. Dehydroepiandrosterone sulphate reduces chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Eur Respir J* 2003; 21:862-865.
- 53- Hartinger S, Tapia V, Carrillo C, Bejarano L, Gonzales GF. Birth weight at high altitudes in Peru. *Int J Gynecol Obstet* 2006;93: 275-81.
- 54- Ho-Chen JK, Bustamante JJ, Soares MJ. Prolactin-like protein-f subfamily of placental hormones/cytokines: responsiveness to maternal hypoxia.

- Endocrinology 2007; 148:559-565.
- 55- Horiguchi H, Oguma E, Kayama F. The effects of iron deficiency on estradiol-induced suppression of erythropoietin induction in rats: implications of pregnancy-related anemia. *Blood* 2005;106:67-74.
 - 56- Hwang GS, Wang SW, Tseng WM, Yu CH, Wang PS. Effect of hypoxia on the release of vascular endothelial growth factor and testosterone in mouse TM3 Leydig cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292:E1763-E1769.
 - 57- Jockenhovel F, Vogel E, Reinhardt W, Reinwein D. Effects of various modes of androgen substitution therapy on erythropoiesis. *Eur J Med Res* 1997;2:293-298.
 - 58- Kaneku L. Respuesta testicular a la hCG en varones jóvenes y ancianos a nivel del mar y en la altura. Tesis de maestría. Universidad Peruana Cayetano Heredia: Lima. 1989
 - 59- León-Velarde F. Evolución de la ideas sobre la policitemia como mecanismo adaptativo a la altura. *Bull Inst Fr Etud Andines* (Lima) 1990; 19:443-453.
 - 60- León-Velarde F, Arregui A. Desadaptación a la vida en las grandes alturas. Lima: Instituto Francés de Estudios Andinos. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1994: 145
 - 61- Leon-Velarde F, Ramos MA, Hernandez JA, et al. The role of menopause in the development of chronic mountain sickness. *Am J Physiol* 1997;272(1 Pt 2):R90-4.
 - 62- Leon-Velarde F, Gamboa A, Chuquiza JA, Esteba WA, Rivera-Chira M, Monge C-C (2000) Hematological parameters in high altitude residents living at 4355, 4660, and 5500 meters above sea level. *High Alt Med Biol* 2000 1(2):97-104.
 - 63- León-Velarde, F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, Ge RL, Hackett P, Kobayashi T, Moore LG, Peñaloza 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; 6(2): 147-157.
 - 64- León-Velarde F, Monge C, Vidal A, Carcagno M, Criscuolo M, Bozzini CE. Serum immunoreactive erythropoietin in high altitude natives with and without excessive erythrocytosis. *Exp Hematol* 1991;19:257-260.
 - 65- Lim YK, Retnam L, Bhagavath B, Sethi SK, bin Ali A, Lim SK. Gonadal effects on plasma ACE activity in mice. *Atherosclerosis* 2002 Feb;160(2):311-6
 - 66- Liu PY, Yee B, Wishart SM, Jimenez M, Jung DG, Grunstein RR, Handelsman DJ. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 3605-3613.
 - 67- Llaque W. Estudio del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal en hombres normales a nivel del mar y en la altura. Tesis doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú. 1974.
 - 68- McAuliffe F, Kametas N, Krampf E, Ernsting J, Nicolaidis K (2001) Blood gases in pregnancy at sea level and at high altitude. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 980-985.
 - 69- Miguel Mancera J, Laiz Carrión R, del Pilar Martín del Río M. Osmoregulatory action of PRL, GH, and cortisol in the gilthead seabream (*Sparus aurata* L). *Gen Comp Endocrinol* 2002;129: 95-103.
 - 70- Misiólek M, Marek B, Namysłowski G, Scierski W, Zwirska-Korczała K, Kazmierczak-Zagorska Z, Kajdaniuk D, Misiólek H. Sleep apnea syndrome and snoring in patients with hypothyroidism with relation to overweight. *J Physiol Pharmacol* 2007;58 Suppl 1:77-85.
 - 71- Monge MC, Mori-Chávez P. Fisiología de la Reproducción en la Altura. *An Fac Med Lima* 1942; 25:34.
 - 72- Monge MC, San Martín M, Atkins J, Castañón J. Acclimatación del Ganado ovino en las grandes Alturas. *An Fac Med Lima*, 1945; 28:15.
 - 73- Monge CC. Regulación de la concentración de hemoglobina en la policitemia de altura: modelo matemático. *Bull Inst Fr Etud Andines* (Lima) 1990; 19:455-467.
 - 74- Monge CC. Biological basis of chronic mountain sickness. *Acta Andina* 1995; 4: 127-130.
 - 75- Monge CC, Whitttembury J. Chronic mountain sickness and the physiopathology of hypoxemic polycythemia. En: Sutton JR, Jones NL, Houston CS (eds), *Hypoxia: man at altitude*. New York. ThiemeStratton, 1982:51-56.
 - 76- MongeCC, Bonavia D, León-Velarde, F, Arregui A. High Altitude populations in Nepal and the Andes. En:Sutton JR, Coates G, Remmers JE (eds). *Hypoxia: The adaptafions*. Toronto: BC Decker. 1990:53-58.
 - 77- Monge-C C, Leon-Velarde F. Chronic Mountain Sickness: Integrative Biology. In: Ohno H, Kobayashi T, Masuyama S, Nakashima M, editors. *Progress in Mountain Medicine and High Altitude Physiology* 1998:107-113.
 - 78- Monge-C C, Leon-Velarde F, Arregui A. Increasing prevalence of excessive erythrocytosis with age among healthy high-altitude miners (Letter). *NEJM* 1989; 321:1271.
 - 79- Monge C, Arregui A, Leon-Velarde F. Pathophysiology and epidemiology of chronic mountain sickness. *Int J Sports Med* 1992;Suppl 1: S79-81.
 - 80- Moore LG, Asmus I, Curran L. Chronic Mountain Sickness: Gender and Geographical Variation. In: Ohno H, Kobayashi T, Masuyama S, Nakashima M, editors. *Progress in Mountain Medicine and High Altitude Physiology* 1998:114-119.
 - 81- Moore LG, Niermeyer S, Zamudio S. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol* 1998; Supp 27: 25-64.
 - 82- Moore LG, Zamudio S, Zhuang J, Sun S, Droma T. Oxygen transport in Tibetan women during pregnancy at 3,658 m. *Am J Phys Anthropol* 2001; 114: 42-53.
 - 83- Nahum GC, Stanislaw H. Hemoglobin, altitude and birth weight: does maternal anemia during pregnancy influence fetal growth? *J Reprod Med* 2004; 49: 297-305.
 - 84- Passano S. Tesis Doctoral. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 1982
 - 85- Recavarren S, Arias Stella J. Right ventricular hypertrophy in people living at high altitudes. *Brit Heart J* 1964; 26: 806-812.
 - 86- Reeves JT, León-Velarde F. Chronic mountain sickness: recent studies of the relationship between hemoglobin concentration and oxygen transport. *High Alt Med Biol* 2004 ;5:147-55.
 - 87- Richmond TD, Chohan M, Barber DL. Turning cells red: signal transduction mediated by erythropoietin. *Trends Cell Biol* 2005;15: 146-155.
 - 88- Rupert JL, Hochachka PW. Genetic approaches to understanding human adaptation to altitude in the Andes. *J Exp Biol* 2001; 3:151- 160.
 - 89- Saaresranta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest* 2002;122: 2165-2182.
 - 90- Saaresranta T, Polo-Kantola P, Virtanen I, Vahlberg T, Irjala K, Polo O. Menopausal estrogen therapy predicts better nocturnal oxyhemoglobin saturation. *Maturitas* 2006;55:255-263.
 - 91- Saxena DK. Effect of hypoxia by intermittent altitude exposure on semen characteristics and testicular morphology of male rhesus monkeys. *Int J Biometeorol* 1995;38 (3):137-140.
 - 92- Soares MJ, Konno T, Alam SM. The prolactin family: effectors of pregnancy-dependent adaptations. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 114-121.
 - 93- Tarazona-Santos E, Pastor S, Cahuana R, Pettener D. Human adaptability in a Quechua population of the Peruvian central andes (Huancavelica, 3680 m). Relationships between forced vital capacity, chest dimensions and hemoglobin concentration. *Acta Andina* 1997; 6: 226-232.
 - 94- Tatsumi K, Pickett CK, Jacoby CR, Weil JV, Moore LG. Role of endogenous female hormones in hypoxic chemosensitivity. *J Appl Physiol* 1997;83:1706-1710.
 - 95- Varsamos S, Nebel C, Charmantier G. Ontogeny of osmoregulation in postembryonic fish: a review. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2005;141(4):401-29.
 - 96- Viault FG. Physiologie expérimentale: sur augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. *CR Séances Acad Sci* 1890; 111:917-8.
 - 97- Westring CG, Ando H, Kitahashi T, Bhandari RK, Ueda H, Urano A, Dores RM, Sher AA, Danielson PB. Seasonal changes in CRF-I and uterensin I transcript levels in masu salmon: correlation with cortisol secretion during spawning. *Gen Comp Endocrinol* 2008;155(1):126-40
 - 98- Whitttembury J, Monge C. High altitude, hematocrit and age. *Nature* (Lond) 1972; 238:278-279.
 - 99- World Health Organization. 11 Prevalence of anaemia in women. In *Reproductive Health Indicators. Guidelines for their generation, interpretation and analysis for global monitoring*. WHO: France. 2006:41-3.
 - 100- WHO/NHD. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. A Guide for Programme Managers. 2001: 99
 - 101- Wilson JD, Foster DW. Introduction. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 7th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1985; 1-8
 - 102- Wilson JD, Foster DW, Kronenberg H, et al. Principles of endocrinology. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, et al, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1998; 1-10
 - 103- Winslow RM, Monge CC. Hypoxia, polycythemia, and chronic mountain sickness. Baltimore, Md: John Hopkins, 1987: 255 p.
 - 104- Winslow RM, Chapman KW, Monge CC. Ventilation and the control of erythropoiesis in high altitude-natives of Chile and Nepal. *Am J Hum Biol* 1990; 2: 653-662.
 - 105- Wu T, Kayser B. High altitude adaptation in Tibetans. *High Alt Med Biol* 2006; 7: 193-208.
 - 106- Wu T, Wang X, wei C, Cheng H, Wang X, Li Y, Dong G, Zhao H, Young P, Li G, Wang Z. Hemoglobin levels in Qinghai-Tibet: different effects of gender for Tibetans vs Han. *J Appl Physiol* 2005; 98:598-604.
 - 107- Yu LK, Gui JH, Feng J, Hu B, Huang GX, Wang Z, Wang R, Yu WZ, Qiu DH. [Comparison of sperm parameters between male adults at different altitudes]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007;13(2):122-4.
 - 108- Zitsmann M. Effects of testosterone replacement and its pharmacogenetics on physical performance and metabolism. *Asian J Androl* 2008;10: 364-372.