

ACADÉMICOS TITULARES - TRABAJOS DE INCORPORACIÓN

Hormonas y Adaptación a la Altura

Gustavo F. Gonzales

Conferencia presentado para la incorporación como Académico de Número en la Academia Nacional de Ciencias el 9 de Julio del 2009 en los Laboratorios de Investigación y Desarrollo de la Facultad de Ciencias y Filosofía en la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

En el año 1979, hace ya 30 años en la Primeras Jornadas de Medicina y Cirugía de Altura en la ciudad de La Oroya (3800 m) presenté un estudio donde demostraba los cambios que se observaba en los niveles de hematocrito con la edad. En ella se podía observar que en niños había un aumento gradual del hematocrito y luego un aumento brusco e importante durante la pubertad y en la edad adulta el incremento era mucho menor (Figura 1).

Con estos resultados postulamos que el incremento en la pubertad era un efecto de la hormona testosterona una hormona que es considerada eritropoyética y que favorece la producción de glóbulos rojos. Es así que posteriormente a través de un donativo de investigación apoyado por la Fundación Hipólito Unanue desarrollé el proyecto de investigación "Cambios del Hematocrito con la Pubertad" donde se pudo demostrar que los niveles séricos de testosterona en varones a medida que se incrementaba en la pubertad se producía un aumento en los niveles del hematocrito. Es de resaltar que este incremento de testosterona en varones genera las diferencias en los niveles de hemoglobina /hematocrito entre hombres y mujeres que justo ocurre a partir de la pubertad.

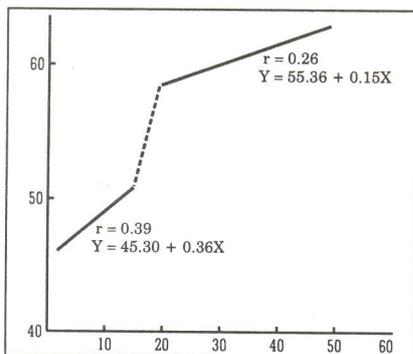


Figura 1. Cambios del hematocrito con la edad en Cerro de Pasco. Fuente (1).

Estos resultados nos estimulaban a pensar que los niveles incrementados de hematocrito y hemoglobina que se observan tanto durante la exposición aguda, crónica como en el residente de las grandes alturas podrían deberse a niveles altos de la testosterona.

La testosterona es una hormona eritropoyética y ello explica los niveles más elevados de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito en los varones que en las mujeres, sin embargo no se le había asociado como un compuesto que podría explicar la mayor eritropoyesis en la altura.

Con nuestros primeros resultados decidimos en este lapso de 30 años realizar una serie de investigaciones que nos permitieran demostrar el rol de la testosterona en los mecanismos de aclimatación y adaptación en la altura.

EXPOSICIÓN AGUDA A LA ALTURA

En la Figura 2 se puede apreciar que la saturación arterial de oxígeno disminuye con la exposición aguda a la altura y que esta disminución es mayor a mayor altitud. Esta disminución en la saturación arterial de oxígeno es la expresión de la menor presión parcial de oxígeno que existen a medida que se incrementa la altitud de exposición.

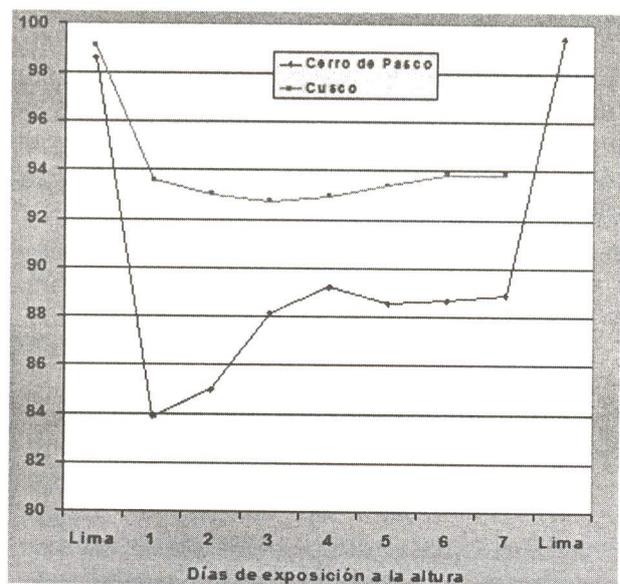


Figura 2. Saturación arterial de oxígeno medida por oximetría de pulso en sujetos varones expuestos agudamente a la altura de Cusco (3400 m) o Cerro de Pasco (4340 m)

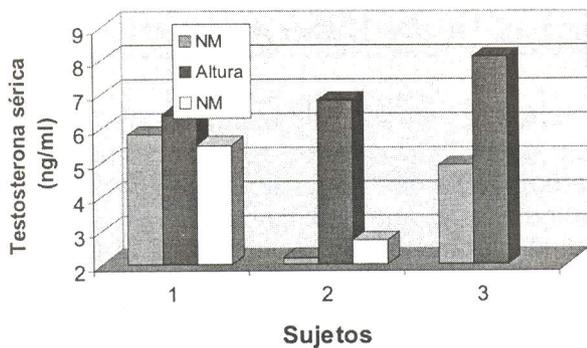


Figura 3. Cambios en los niveles de testosterona en varones expuestos agudamente a la altura de La Oroya (3800 m).

En la Figura 3 puede observarse como cambian los niveles de testosterona sérica durante la exposición aguda a una altura de 3800 m en 3 varones adultos. Los niveles de testosterona aumentan durante la exposición a la altura y luego retornan a los valores basales al retorno a nivel del mar.

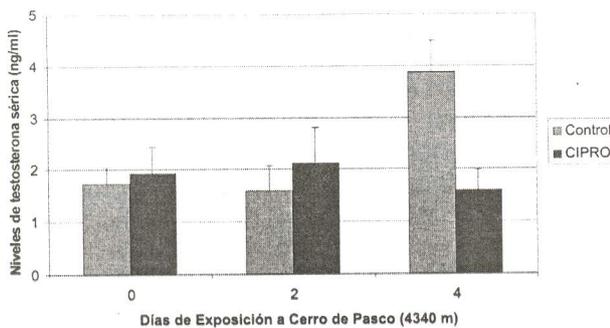


Figura 4. La administración de ciproheptadina, un antiserotoninérgico, inhibe el incremento de testosterona producido por la exposición a la altura (4340 m) en ratas machos.

Este aumento de testosterona parece estar asociado a un incremento en los niveles de serotonina pues la administración de un antiserotoninérgico en ratas inhibió este aumento (Figura 4).

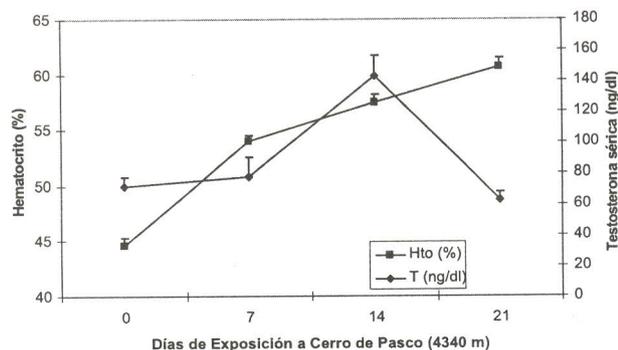


Figura 5. Hematocrito y niveles séricos de testosterona en ratas expuestas agudamente a la altura de Cerro de Pasco (4340 m).

Durante la exposición a la altura por un periodo de 21 días se observa una elevación tanto del hematocrito como de la testosterona sérica. En este último caso la elevación ocurre hasta los 14 días de exposición y luego hay una disminución en los niveles séricos de testosterona (Figura 5).

Testosterona en varones (Día 1 de exposición a 4,340 m)



Figura 6. Testosterona sérica en varones que en el día 1 de exposición a la altura tienen una mayor saturación de oxígeno (saturan) en relación a aquellos que tienen menores porcentajes de saturación de oxígeno (insaturan).

Tratando de determinar el valor de la testosterona sérica durante la exposición aguda a la altura se evaluó en varones adultos expuestos a 4340 m de altitud los valores de testosterona en función al valor de la saturación arterial de oxígeno medidos por oximetría de pulso (Figura 6). Los resultados demuestran mayores niveles de testosterona sérica en los que tienen mayor saturación de oxígeno. Teniendo en cuenta que ambos son expuestos a la misma presión parcial de oxígeno, las diferencias en la saturación de oxígeno se deberían a diferencias en la ventilación; así a mayor ventilación se observaría una mayor saturación arterial de oxígeno. Una hiperventilación puede conducir a alcalosis respiratoria con lo cual se presentarían síntomas. Se postula que para evitar estos síntomas se eleva la secreción de testosterona. La testosterona es una hormona que inhibe la ventilación y con ello regularía la ventilación de tal manera de no llegar a niveles que puedan producir sintomatología.

Con la finalidad de demostrar mecanismos de regulación intracelular del valor del hematocrito se realizó la medición de la actividad de la enzima oxido nítrico sintasa mitocondrial (mtNOS) en el corazón de ratas a nivel del mar y expuestos a una altura de 4340 m. En una exposición de 84 días se observa

una elevación de la mtNOS en paralelo con la elevación en el hematocrito (Figura 7).

Se conoce que el óxido nítrico es el mayor inhibidor fisiológico de la citocromo oxidasa a nivel de la mitocondria. Esto permitiría mantener un tiempo mayor el oxígeno en la mitocondria antes de ser oxidado y con ello permite por unidad de tiempo un ahorro de oxígeno y con ello evitar que los niveles de hemoglobina/hematocrito se sigan incrementando. Se sugiere que en casos que en la mtNOS no se encuentre aumentado en actividad se produciría una mayor elevación de la hemoglobina/hematocrito lo que conduciría al mal de montaña crónico.

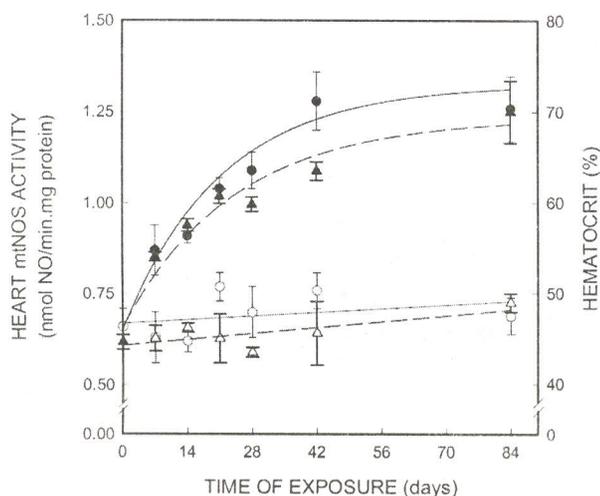


Figura 7. Asociación entre exposición a la altura (4340 m), niveles de hematocrito y actividad de la óxido nítrico sintasa mitocondrial (mtNOS) en el corazón de ratas. En negritas los valores en la altura. En blanco los valores a nivel del mar. Fuente (9)

Un posterior análisis de regresión múltiple nos ha permitido demostrar que la relación testosterona/estradiol está negativamente relacionada con la actividad de mtNOS en corazón (Coeficiente de regresión = -0.056; P = 0.003); el peso del corazón también estuvo inversamente correlacionado con la actividad de mtNOS (-0.97; P = 0.04) en tanto que los días de exposición a la altura estuvieron positivamente correlacionados con la actividad de mtNOS (0.026; P = 0.0001). Esto sugiere que la mayor actividad T/E₂ si bien favorece la eritropoyesis aumentando la hemoglobina/hematocrito lo hace a expensas de una menor actividad de mtNOS en corazón. Teniendo en cuenta que el aumento de hemoglobina es bueno para la aclimatación, la testosterona sería buena para la aclimatación.

VIDA EN LAS GRANDES ALTURAS: ERITROCITOSIS

Una situación diferente es la del nativo de altura. En diferentes poblaciones del mundo se observa que los niveles de hemoglobina son más altos tanto en varones como en mujeres en la altura que a nivel del mar. En la Figura 8 se aprecia la muestra de sangre de un varón nativo de Cerro de Pasco (4340 m) donde claramente la cantidad de glóbulos rojos reflejada como cuerpos formes es mayor que la cantidad de suero. Esto produce un nivel alto del hematocrito que a su vez aumentará la viscosidad sanguínea y por lo tanto el flujo sanguíneo, lo que indicaría que si bien la hemoglobina/hematocrito cuando se incrementa compensa la menor presión parcial de oxígeno cuando sus valores son excesivamente altos (eritrocitosis excesiva) pueden más bien ser patológicos.

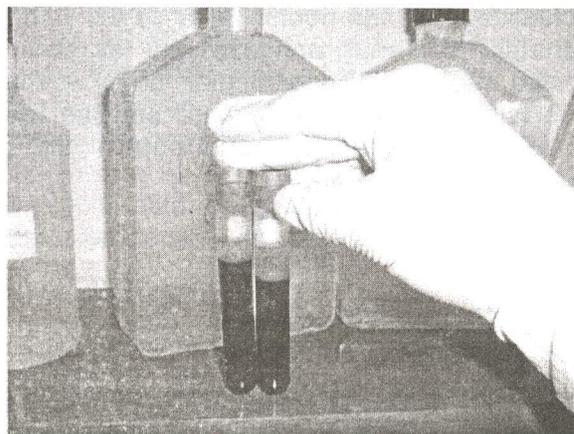


Figura 8. Muestra de sangre de un varón de Cerro de Pasco (4340 m). Se observa la predominancia de los cuerpos formes sobre el volumen del suero.

Un ejemplo de que el aumento de la hemoglobina no es adaptativo en la altura es la observación que la concentración de hemoglobina en los Tibetanos de los Himalayas no incrementan los niveles de hemoglobina a valores observados por ejemplo en los andinos peruanos.

El Tibet es una zona que actualmente está anexada a China y hasta hace 70 años pertenecía a la India. La población aborigen tiene la mayor antigüedad de todas en el mundo residiendo en zonas de altura por lo que se dice que sería una población adaptada a la altura, y esta se ha logrado a merced de no tener valores tan altos de hemoglobina como las observadas en el Perú.

Cuando el Tibet se anexa a China, ocurre una migración étnica de los Han de China al Tibet. Esta población se ha convertido en un modelo excepcional para estudiar los procesos de adaptación a la altura pues coexisten en un mismo medio ambiente, los Tibetanos con una residencia multigeneracional de más de 25,000 años y los Han con una residencia generacional no mayor de 70 años. En la Figura 9 se puede apreciar que tanto en hombres como en mujeres los valores de hemoglobina son más altos en la etnia Han que en los Tibetanos. Esto ocurre a pesar de estar ambas poblaciones viviendo en las mismas zonas altitudinales.

En nuestro país se asume que la antigüedad multigeneracional en la altura es de 12,000 años pero interrumpida por el mestizaje étnico producto de la conquista española. Es probable que esta mezcla génica haya afectado el proceso de adaptación; se acepta en la actualidad que las poblaciones de los Andes centrales son más antiguas que las de los Andes centrales. En particular, en el sur las poblaciones de origen Aymara son las más antiguas y estas se encuentran en el Departamento de Puno.

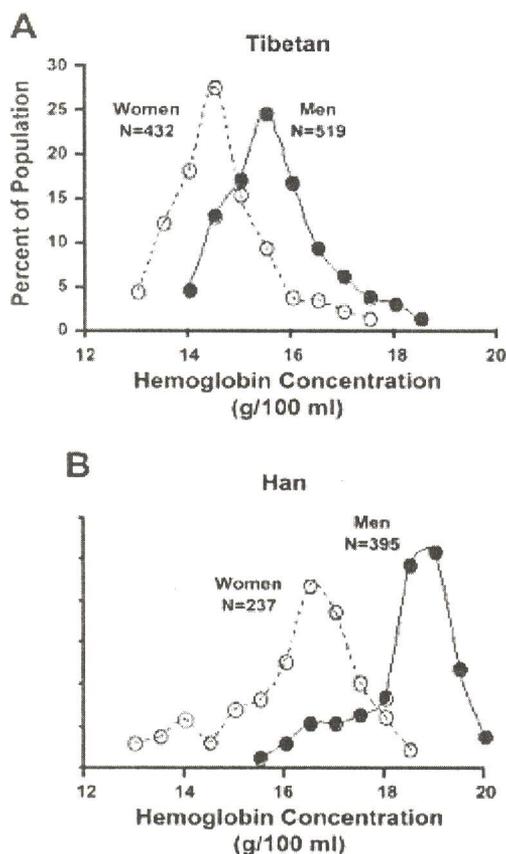


Figura 9. Distribución de la población de Tibetanos y Han en los Himalayas según nivel de hemoglobina. Fuente (8).

La interrogante que se origina es el factor que determina que ciertos individuos dentro de una población nacida en la altura tengan eritrocitosis excesiva que conduce al mal de montaña crónico un problema de falta de adaptación a la altura y otros no.

Entre las hormonas que favorecen la producción de glóbulos rojos se encuentra la eritropoyetina. Esta hormona se incrementa por exposición aguda a la altura, y se encuentra elevada también en nativos de altura; sin embargo en los sujetos con eritrocitosis excesiva sus valores no son diferentes a aquellos que no tienen eritrocitosis excesiva por lo que es improbable que esta hormona sea la responsable de la producción excesiva de glóbulos rojos en el mal de montaña crónico.

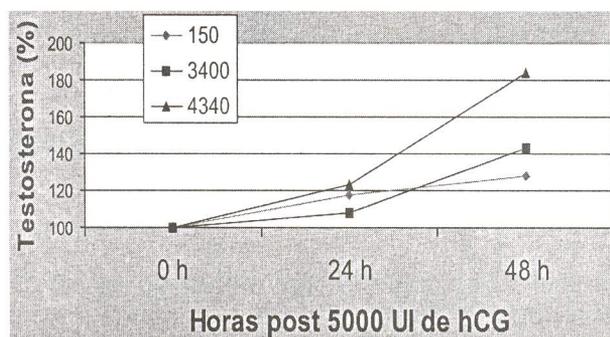


Figura 10. Incremento de la testosterona sérica en varones después del estímulo con hormona coriónica gonadotropa (hCG) en Lima (150 m), Cuzco (3400 m) y Cerro de Pasco (4340 m).

Otra hormona con actividad eritropoyética es la testosterona y ella es la responsable de que los varones tengan mayor número de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito que las mujeres.

En la Figura 10 se observa que ante el estímulo gonadotrópico (hCG), que normalmente produce una elevación en la producción y secreción de testosterona, la respuesta es similar en Cuzco que en Lima pero mayor en varones de Cerro de Pasco. Es conocido que la prevalencia de mal de montaña crónico es mayor en Cerro de Pasco que en Cuzco y esta diferencia puede explicarse porque la secreción de testosterona es similar en Cuzco que en Lima, y esto a su vez por la mayor antigüedad generacional de la población de Cuzco en comparación a la de Cerro de Pasco.

En la Figura 11 se muestra como los niveles de testosterona sérica son más altos en los varones que tienen mayores puntajes de signos y síntomas de mal de montaña crónico, lo que

indicaría que los niveles altos de testosterona se asociarían a la eritrocitosis excesiva.

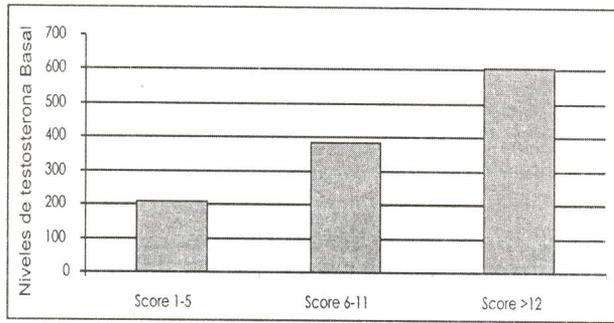


Figura 11. Niveles de testosterona sérica en varones de Cerro de Pasco en relación al puntaje de Mal de Montaña Crónico

En conclusión, la testosterona es responsable de la eritrocitosis excesiva en varones ($Hb \geq 21$ g/dl)

ESTUDIOS EN MUJERES

En mujeres también se ha observado que el hematocrito aumenta conforme aumenta la altitud de residencia (Figura 12). El hematocrito en Lima (150 m) no se modifica con la edad; sin embargo en Cerro de Pasco (4340 m) se incrementa significativamente conforme se incrementa la edad (Figura 13).

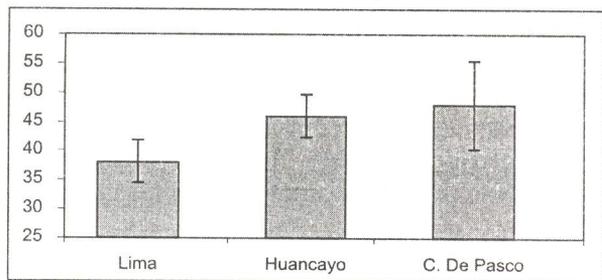


Figura 12. Hematocrito en mujeres adultas de Lima (150 m), Huancayo (3280 m) y Cerro de Pasco (4340 m). Fuente (3).

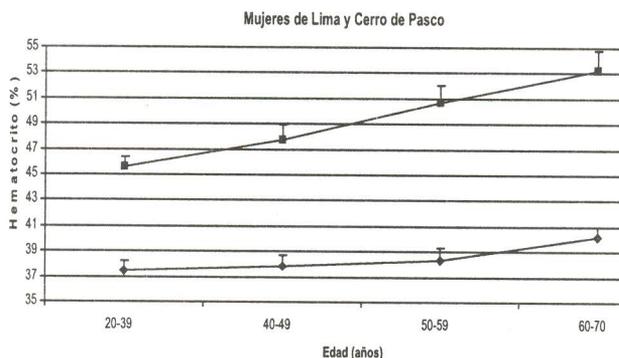


Figura 13. Cambios del hematocrito con la edad en mujeres de Lima (150 m) y Cerro de Pasco (4340 m). Las mujeres de Cerro de Pasco están representadas en los símbolos cuadrados.

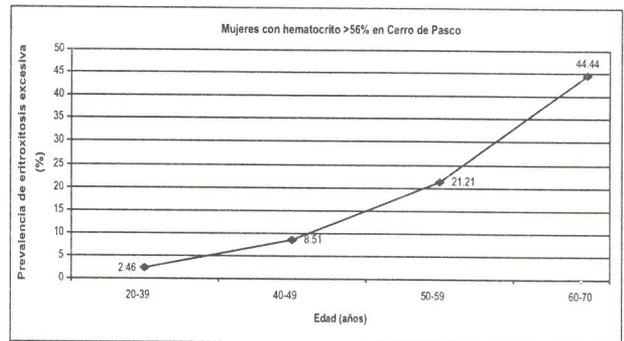


Figura 14. Prevalencia de eritrocitosis excesiva y edad en mujeres de Cerro de Pasco (4340 m). Fuente (3).

La prevalencia de eritrocitosis excesiva en mujeres (hematocrito >56%) se incrementa conforme se incrementa la edad de la mujer, y esto es debido principalmente al efecto de la menopausia. Con la menopausia hay cese de la función ovárica y por lo tanto de la producción de estrógenos; en ese sentido la relación testosterona/estradiol se incrementa. En la Figura 15 se aprecia que las mujeres que presentan eritrocitosis excesiva tienen niveles de la relación testosterona/estradiol mucho mayor que con niveles menores de eritrocitos, con lo que se demuestra que la eritrocitosis excesiva está asociada a niveles altos de testosterona tanto en varones como en mujeres de la altura.

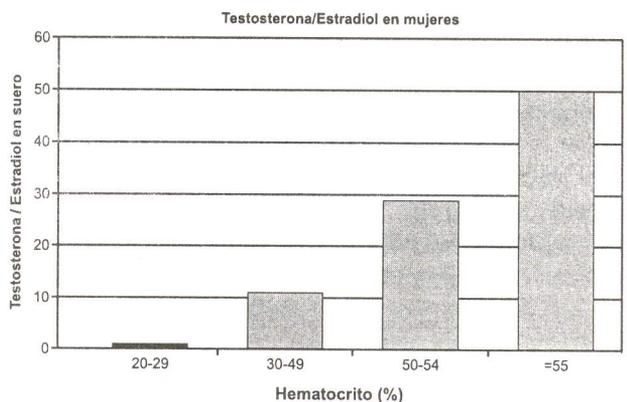


Figura 15. Niveles de testosterona/estradiol en suero de mujeres de Cerro de Pasco (4340 m) según el nivel del hematocrito.

En conclusión, el hematocrito se incrementa en asociación con niveles altos de la relación T/estradiol en mujeres de la altura.

IMPACTO DE LA HEMOGLOBINA ELEVADA EN LA ALTURA

Si bien hemos demostrado que la testosterona es responsable del incremento en la eritropoyesis en la altura asociándose a la eritrocitosis excesiva del mal de montaña crónico, es necesario conocer el impacto que

puede tener esta eritrocitosis en la salud. Para ello se ha utilizado el modelo de la madre gestante de la altura. En la Figura 16 se observa que los niveles de hemoglobina son mayores en las gestantes de Huancavelica que en Puno. Esto al parecer es paradójico debido a que Puno al estar a mayor altitud debería tener niveles más altos de hemoglobina. La repuesta está en el hecho de que la población de Puno es generacionalmente más antigua que la de Huancavelica y por lo tanto es plausible que un mayor porcentaje de su población sea considerado como adaptado a la altura.

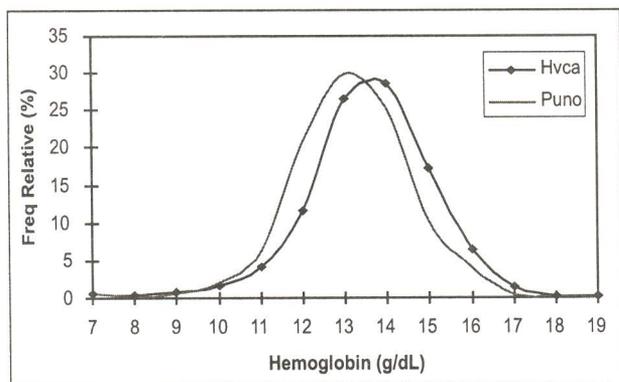


Figura 16. Distribución de la hemoglobina en mujeres gestantes de Huancavelica (3600 m) y Puno (3800 m)

El impacto del mayor nivel de hemoglobina (eritrocitosis excesiva) en Huancavelica se refleja en la mayor tasa de menor peso del recién nacido que en Puno (Figura 17). En otras palabras, Puno estando a una mayor altitud tiene menor nivel de hemoglobina y mayor peso del recién nacido que en Huancavelica que sería producto de un mayor grado de adaptación a la altura.

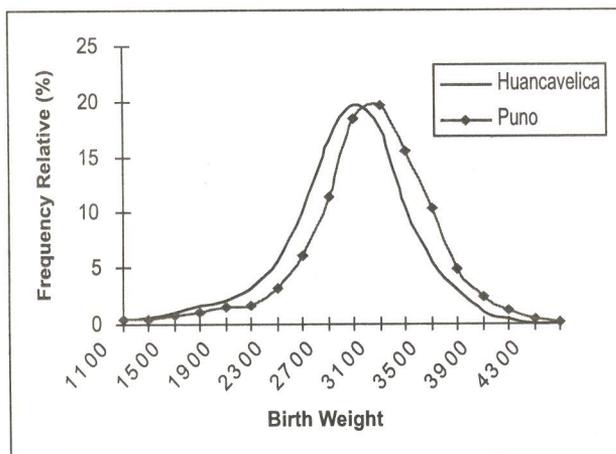


Figura 17. Peso del recién nacido en Huancavelica (3600 m) y en Puno (3800 m).

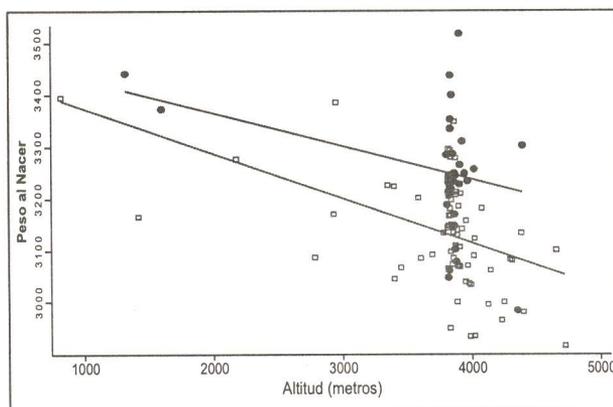


Figura 18. Peso del recién nacido en la población de Juliaca según altitud y nivel de componente aymara. La línea superior corresponde a poblaciones con mayor componente Aymara que la línea inferior

Lo anterior se corrobora con la información que aparece en la Figura 18 donde las poblaciones con mayor componente Aymara residente en Juliaca tienen hijos con mayor peso al nacer que aquellos que siendo del mismo lugar tienen un menor componente Aymara. En la Figura 19 se aprecia que las poblaciones de los Andes Centrales tienen mayor prevalencia de eritrocitosis excesiva y niños pequeños para edad gestacional que las poblaciones de los Andes Sur y que en Lima.

La mayor concentración de hemoglobina en la eritrocitosis en la altura originaría un menor flujo útero-placentario comprometiendo con ello un adecuado soporte nutricional al feto y resultando con ello en mayores tasas de muerte fetal tardía, retardo en el crecimiento intrauterino y partos pretérminos (Figuras 20-22).

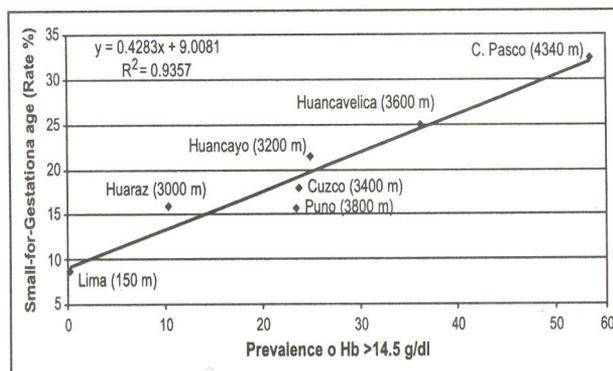


Figura 19. Eritrocitosis excesiva y pequeño para edad gestacional.

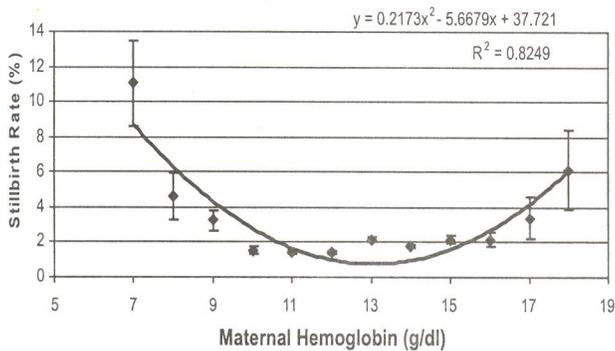


Figura 20. Hemoglobina materna y muerte fetal tardía en poblaciones de la altura. Fuente (7).

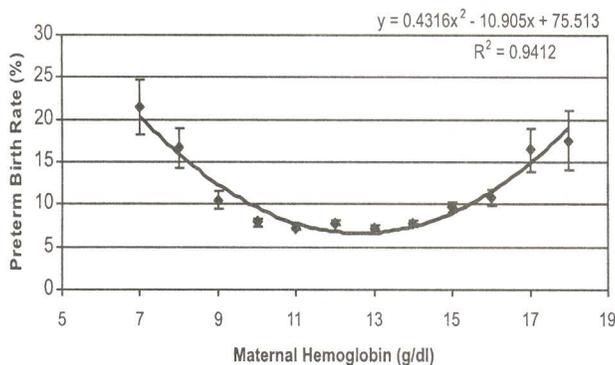


Figura 21. Hemoglobina materna y partos pre-términos en poblaciones de la altura. Fuente (7).

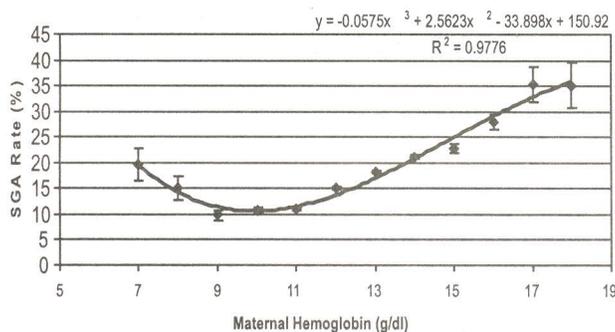


Figura 22. Hemoglobina materna y pequeños para edad gestacional (SGA). Fuente (7).

CONCLUSIONES GENERALES

La presente disertación que ha tratado del producto de un trabajo de 30 años, iniciado en 1979 permite demostrar:

- ◆ Que el aumento de testosterona y hemoglobina son buenos para la aclimatación a la altura.
- ◆ Que el aumento de Testosterona y hemoglobina no son buenos para adaptación a la altura.
- ◆ Mayor tiempo generacional de vida en la altura favorece la adaptación a la altura: Menor incremento de T y de Hb y mayor peso del recién nacido.

REFERENCIAS:

1. Gonzales GF, Guerra-García R, Hum N. Hematology in natives at high altitude. I. Relationships between hematocrit and age in males at 3200 and 4340 m. Proceedings of the I Journey of Medicine and Surgery of Altitude. 1978;1: 82-88.
2. Gonzales GF. Peruvian Contribution to the hematology in native populations from high altitude. Acta Andina 1998; 7: 105-130.
3. 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.
4. Gonzales GF, Chung FA, Miranda S, Valdez LB, Zaobornyj T, Boveris A. Heart mitochondrial nitric oxide synthase in rats at high altitude. American Journal of Physiology 2005; 288: H2568-2573.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Wu T, Wang X, Wei C, Cheng H, Wang X, Li Y, Ge-Dong, 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.
9. 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.