



11664  
1  
2ej 2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
MAESTRÍA EN PRODUCCIÓN ANIMAL (OVINOS Y CAPRINOS)**

**ESTRATEGIAS FISIOLÓGICAS EN OVEJAS  
DURANTE LA ADAPTACION A ALTITUD.  
DIFERENCIAS ASOCIADAS A LA GESTACION**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRA EN CIENCIAS**

P R E S E N T A :

**ARCELIA RITA DEL CASTILLO RODRIGUEZ**

**DIRECTOR: CARLOS M. VALVERDE RODRIGUEZ (IIB-UNAM)**

**ASESORES: JORGE BERMUDEZ ESTEVEZ (FESC-UNAM)**

**CARLOS M. ROMERO RAMIREZ (UAM-IZTAPALAPA)**

Cuautitlán Izcalli, México

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1992



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

<b>RESUMEN</b> -----	1
<b>INTRODUCCION</b>	
Importación de ovinos a México -----	2
<b>I. Fisiología de la adaptación y producción ovina</b> ---	4
Homeostasis y Homeorresis -----	5
-Reacción de Alarma	
-Estado de Resistencia	
-Estado de Agotamiento	
Adaptación y Selección Animal -----	6
<b>II. La atmósfera. Aspectos Generales.</b> -----	7
Troposfera o Aerosfera -----	8
Presión Parcial de Oxígeno -----	9
<b>III. El hombre y los animales en las grandes alturas.</b>	
Prejuicios y Falacias. Siglos XVI a XIX. -----	10
Observaciones Sistemáticas (Primera Mitad del Siglo XX)	11
El Período Experimental (Segunda Mitad del Siglo XX) _	15
<b>IV. Mecanismos adaptativos durante la aclimatación a altitud</b>	
Generalidades -----	17
Gradiente Total de la Presión de Oxígeno -----	18
- Hiperventilación	
- Decremento del gradiente de la presión de oxígeno	
- Policitemia	
- Afinidad de la hemoglobina por el oxígeno	
Mecanismos de Adaptación a Nivel Tisular -----	31
- Disminución de la presión parcial de oxígeno capilar	
- Aumento de la Mioglobina	
- Adaptación Metabólica	
- Peso y Temperatura Corporal	
- Equilibrio Acido-Básico y Transporte de Gases	
Modificaciones Cardiovasculares -----	34
Participación del Sistema Endocrino -----	36
Cambios Debidos a la Gestación -----	38
Pérdida o Incapacidad de Adaptación a la Altitud _ _ _	39

<b>V. Planteamiento del Problema Experimental</b>	<b>45</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	
Animales	47
Protocolo de Estudio	48
Registro de Variables Fisiológicas y Obtención de Muestras	48
Análisis y Determinaciones de Laboratorio	49
Análisis y Presentación de los Resultados	51
Análisis Estadístico de los Resultados	54
<b>RESULTADOS</b>	
Valores Basales	55
Fase Aguda	56
Fase Subaguda	57
Fase de Estabilización	60
<b>DISCUSION</b>	<b>85</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>93</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>95</b>
<b>APENDICE</b>	<b>101</b>

## RESUMEN

El presente estudio fue realizado para analizar las estrategias adaptativas que exhiben las ovejas gestantes y no gestantes cuando enfrentan una disminución abrupta en la presión parcial de oxígeno ( $pO_2$ ).

Se utilizaron 27 ovejas Corriedale provenientes de Nueva Zelanda seleccionadas al azar de un hato de 200 hembras; que había sido mantenido al nivel del mar, cuando menos cinco meses antes del estudio y trasladado en forma abrupta (24 horas), a 2600 msnm en el Municipio de Villa Nicolás Romero, México. Los animales fueron divididos en tres grupos: el grupo control, (G-I) de ovejas no gestantes ( $n = 7$ ); un grupo de ovejas con menos de ocho semanas de gestación al arribo (G-II,  $n = 10$ ) y un grupo de ovejas con más de diez semanas de gestación al arribo (G-III,  $n = 10$ ). Se midieron, semanalmente durante las primeras siete semanas y cada quince días hasta la semana 13, las frecuencias respiratoria (FR), y cardíaca (FC) y la temperatura rectal (TR). Al mismo tiempo se obtenían muestras sanguíneas por venopunción yugular en donde se determinaron: el hematocrito (Ht), la hemoglobina (Hb), la cuenta de eritrocitos (CE), las proteínas plasmáticas (PP), la tiroxina (T4), la triyodotironina (T3), y la T3 reversa (rT3).

El perfil temporal de la respuesta fue dividido en tres fases. En la fase aguda, la T4, la T3 y la TR se incrementaron en el G-I; en contraste, en las ovejas gestantes sólo se incrementó la T3. En la fase subaguda ocurrió una clara respuesta hematopoyética en todos los grupos, la Hb y la CE aumentaron; mientras que las tiroxinas alcanzaron sus valores máximos durante esta fase. Durante la fase de estabilización, las FR y FC, el Ht, la Hb y la CE mostraron pequeñas variaciones y la T3 decreció a valores iniciales en el G-I. Durante esta fase ocurrieron los partos, y el G-III, que hasta ese momento había mantenido valores bajos en su perfil hemático y altos en la FC y FR, invirtió su patrón cuando terminó su carga gestacional.

Los resultados de este trabajo muestran por una parte, que la respuesta hematopoyética adaptativa a bajas  $pO_2$  es acompañada de incrementos significativos en la concentraciones plasmáticas de T4 y T3. Y por otro lado que la gestación modifica la magnitud y el curso temporal de la respuesta.

## INTRODUCCION

### Importación de Ovinos a México.

En 1982, el gobierno mexicano realizó la última importación masiva de borregos (16,000 animales) de raza Corriedale procedentes de Nueva Zelanda. Con ella se completaba la cuota de 60,000 borregos que, provenientes de Australia y Nueva Zelanda, se habían venido introduciendo a México desde 1980. Estas importaciones formaban parte del Plan Nacional Ovino, desarrollado por la Dirección General de Ganadería de la SARH y el Instituto Nacional de Ovinos y Lanas (INOL). El proyecto planteaba que debido a la baja productividad del borrego criollo, se requería introducir al país animales de diferentes razas para aumentar la producción ovina nacional; imitando, así, a otros países cuyas razas locales eran poco productivas. Cabe señalar que un año antes de iniciado el programa de importaciones, el gobierno australiano, a solicitud del mexicano, llevó a cabo un diagnóstico de la ovinocultura en México. En ese documento (Commonwealth of Australia, 1979), se analizaban las propuestas mexicanas para mejorar la producción y a las que los expertos australianos añadían tres preguntas importantes: 1) ¿Cuánta sería la ganancia en la producción en los hatos individuales?. 2) ¿Cuántos de los hatos existentes podrían ser beneficiados con las facilidades pensadas? y 3) ¿Cuál sería el impacto de estos beneficios en la producción nacional y en cuánto tiempo? Así, entre las recomendaciones planteadas en el mismo documento, destaca la necesidad de iniciar estudios serios que evaluaran la productividad del borrego criollo y decían ... ¿Podría ser razonable suplementar los

planes existentes con la selección de borregos Criollos como tales? (Sic).

Al igual que en las ocasiones anteriores los animales importados en 1982 fueron repartidos por toda la República Mexicana, la mayoría de ellos bajo un convenio de aparcería. Dada la diversidad de condiciones climatológicas de nuestro país, es evidente que las respuestas adaptativas y la aclimatación a cada uno de los habitat en donde se asentaron los animales fueron diferentes y estuvieron determinadas tanto por las condiciones fisiológicas y la capacidad genética individual, como por las condiciones ambientales que encontraba cada rebaño. Esta capacidad de adaptación engloba una serie de ajustes y respuestas fisiológicas encaminadas a armonizar con los factores climáticos así como a enfrentar agentes infecciosos que cualitativa o cuantitativamente sean diferentes a los enfrentados anteriormente en su habitat de origen.

Por todo lo anterior y considerando que:

- en ninguna de las importaciones anteriores se había evaluado la respuesta adaptativa de los animales introducidos;
- se sabe que el gasto energético invertido en los procesos adaptativos va en detrimento de la energía disponible para la reproducción y la producción;
- las zonas borregueras más importantes de nuestro país se encuentran en el altiplano y que los animales que se introducían habían permanecido cuando menos cinco meses al nivel del mar y, además, venían gestantes;

se decidió llevar a cabo en un grupo de borregas Corriedale trasladadas a 2,600 msnm en el altiplano mexicano, los estudios reportados en la presente tesis. El diseño longitudinal del estudio tiene el propósito de analizar la instalación y curso temporal de las principales respuestas hemáticas y endocrinas durante la adaptación a altitud y su modificación por la gestación.

#### I. FISILOGIA DE LA ADAPTACION Y PRODUCCION OVINA

Es común que tanto los estudios fisiológicos como los del resto de las disciplinas científicas consideradas "básicas", se estimen alejados de la producción animal por su "falta de aplicabilidad". Nada más erróneo: el conocimiento profundo acerca de la fisiología de un organismo es el que verdaderamente permitirá aprovecharlo, manipularlo y orientar sus modificaciones hacia los diferentes intereses productivos de la sociedad. Tradicionalmente, y aún ahora, el hombre ha seleccionado a muchas de las razas domésticas por su tamaño, color, disposición de manchas u otras características. En el mejor de los casos y tomando como ejemplo a los ovinos, las características productivas seleccionadas están asociadas con el producto final que se desea obtener, ovinos de carne, de lana larga, de lana fina, etcétera; sin considerar que desde el punto de vista metabólico, la expresión óptima de esa característica terminal requiere que el animal pueda dirigir la energía suficiente hacia la función relacionada con la biosíntesis del producto esperado. Es decir, que esa energía no se utilice en enfrentar demandas que amenacen la integridad del individuo.

## Homeostasis y Homeorresis.

Hacia finales del siglo XIX, el fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878) postuló la idea del "milieu interieur", para referirse a los líquidos que bañan las células del organismo y enfatizó que la composición de estos líquidos se mantiene constante o estable ante las variaciones del medio ambiente. Aunque no propuso qué mecanismos fisiológicos intervienen para lograr esa constancia, Bernard fue quien formuló el concepto esencial de lo que ahora entendemos por adaptación. Sus trabajos fueron continuados por Walter B. Cannon (1871-1945), quien acuñó el término de "homeostasis" para referirse tanto a la constancia del medio interno, como al conjunto de mecanismos fisiológicos que tienden a mantener dicho equilibrio. Además, el mismo Cannon identificó y caracterizó un conjunto de respuestas a las que por su instalación inmediata llamo "reacción de alarma", y que los organismos despliegan frente a situaciones de emergencia que amenazan su integridad y demandan la lucha o la huida (fight or flight reaction) (Cannon, 1941).

Posteriormente Hans Selye (Selye, 1951; Pasqualini, 1951), formuló que la reacción de alarma era sólo una parte del "Síndrome General de Adaptación", que comprendía la serie de reacciones generales y no específicas del organismo sometido repentinamente a influencias anormales o dañinas, para las que no estaba adaptado. En el síndrome general de adaptación se identifican tres etapas:

1 Reacción de Alarma. Esta fase inicial, se caracteriza por sus acentuadas repercusiones anatomofisiológicas de origen nervioso

principalmente, aunque también hay alteraciones metabólicas originadas en mayor medida por la adrenalina y el cortisol.

ii Estado de Resistencia. En este estado pueden mejorar e incluso desaparecer los signos si el organismo logra adaptarse a las nuevas condiciones. Para ello requiere enfrentar los cambios que le induce el ambiente nocivo, desencadenando una serie de esfuerzos fisiológico metabólicos que se engloban bajo el término de "estrés".

iii Estado de Agotamiento. Que generalmente precede a la muerte si el organismo no logra enfrentar con éxito las influencias dañinas a que esté sometido.

Más reciente es el concepto de "homeorresis" (Bauman & Currie, 1980), que se refiere a los cambios compartimentalizados en el flujo y gasto metabólico del organismo. La homeorresis parece estar regulada principalmente por modificaciones locales en la biotransformación y sensibilidad a diferentes hormonas, y se ha propuesto que estos cambios forman parte de los mecanismos fisiológicos metabólicos que sustentan la instalación y mantenimiento de las dos primeras fases del síndrome general de adaptación (Aceves, 1987).

#### **Adaptación y Selección Animal.**

La capacidad adaptativa y la supervivencia de un organismo están determinadas por su potencial genético (Savage, 1984). En términos generales y hasta hace relativamente poco tiempo, los criterios de selección utilizados por los criadores de las diferentes razas domésticas no han contemplado la capacidad adaptati-

va y, en consecuencia, la selección de los caracteres asociados con ella se ha dado en forma natural y ha estado determinada en gran medida por las condiciones ambientales en las que dichas razas se han desarrollado. Estos hechos explican que los individuos de las razas seleccionadas de esta manera, manifiesten sus características productivas bajo determinados ambientes, pero que no todos por fuerza, lo hagan en otras condiciones. Sin embargo, es indudable que la deriva génica de la población ha permitido perpetuar, en algunos individuos, además de las características productivas seleccionadas, capacidades de adaptación a condiciones ambientales diferentes a las de su origen, que se ponen de manifiesto cuando se desafían en nuevos ambientes. Estas capacidades para enfrentar y adaptarse exitosamente a un ambiente distinto, pueden valorarse mediante estudios fisiológicos encaminados a identificar y caracterizar la magnitud y el curso temporal de las respuestas adaptativas, que con menor esfuerzo o gasto energético, facultan a un animal para enfrentar las demandas del nuevo ambiente. Algunas de estas respuestas fisiológicas están asociadas con parámetros característicos que una vez identificados pueden utilizarse como indicadores de adaptación; permitiendo de esta manera seleccionar a priori líneas de animales para diferentes condiciones ambientales.

## II. LA ATMOSFERA. ASPECTOS GENERALES.

Desde su aparición en la tierra, hace miles de años, el hombre ha hecho observaciones de la atmósfera en la cual vive y respira. Los componentes geofísicos en los que se ha desarrollado la vida en la tierra, se han clasificado en forma general como:

la litosfera, la hidrosfera, la atmósfera, que son parte de la geosfera (estado inorgánico de la Tierra) y la biosfera (zona de la vida). La interacción de la biosfera, la hidrosfera y la atmósfera entre sí y con la corteza externa de la Tierra (litosfera) es universal y continua.

#### **Troposfera o Aerosfera.**

La primera capa de la atmósfera llamada troposfera o aerosfera, se extiende desde la superficie terrestre hasta 17 km hacia arriba en el ecuador y de 8 a 11 km en los polos. Esta capa es la que sufre las mayores modificaciones de presión con los cambios en la altitud, por lo que es importante considerarla cuando se habla de adaptación a las grandes alturas. La principal contribución de la aerosfera a la biosfera es proporcionar las concentraciones óptimas de los gases que participan en los procesos metabólicos y fotosintéticos, fundamentalmente oxígeno y bióxido de carbono. Se sabe que los principales componentes no variables del aire, expresados en porcentaje por volumen de aire seco son los siguientes:

N <sub>2</sub> 78.084 ± 0.004	CO <sub>2</sub> 0.033 ± 0.001
O <sub>2</sub> 20.946 ± 0.002	Ar 0.934 ± 0.001

Entre los constituyentes de la atmósfera el oxígeno [O<sub>2</sub>] y el bióxido de carbono [CO<sub>2</sub>] son los de mayor importancia biológica y, a juzgar por los trabajos de Regnault quien en 1852 realizó las primeras determinaciones (rc. Hitchcock, 1964), sus concentraciones se han mantenido sumamente constantes. Esta constancia de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> es de gran significancia biológica ya que, por ejemplo, si la presión parcial del oxígeno que el hombre inspira cae

por debajo de 100 mm Hg se produce algún grado de hipoxia y, por el contrario, si la presión de este gas es mayor a 400 mm Hg aparecerán síntomas de intoxicación por  $O_2$ . Es la presión absoluta de oxígeno y bióxido de carbono más que su concentración lo que tiene importancia fisiológica.

#### **Presión Parcial de $O_2$ .**

La presión parcial (p) es el aporte a la presión total que ejerce un gas en particular, en una mezcla gaseosa. La presión atmosférica (pAt) es la resultante del peso que ejerce una columna de aire puesta sobre la superficie de la tierra y que se extienda al límite de la atmósfera. La pAt varía con: 1) **la altitud**, ya que a mayor altura menor presión, las regiones bajas soportan más capas de aire. 2) **la temperatura**, porque el aire caliente se dilata y se eleva, disminuyendo la presión y 3) **la humedad**, que hace al aire más ligero, a mayor humedad hay menor presión. El promedio de la presión atmosférica a nivel del mar es suficiente para soportar una columna de 760 mm Hg o Torr (unidad de presión acogida en honor a Torricelli), que es el equivalente a 1 atmósfera (atm). La presión parcial de oxígeno ( $pO_2$ ) a nivel del mar es de 159 mm Hg (corresponde al 20.94 % de saturación de  $O_2$  a 760 mm Hg). La  $pO_2$  pulmonar o en los sacos alveolares a nivel del mar es de 104 mm Hg. Esta presión produce una saturación de oxígeno de 97% en la hemoglobina (Hb) de la sangre arterial. A 3,000 msnm la  $pO_2$  ambiental es de 110 mm Hg y en el alveolo es de 67 mm Hg, lo que da una saturación de 90 % de la Hb en sangre arterial (Hitchcock, 1964; Frisancho, 1975; Sánchez, 1970; Goetz, 1986; San Pablo, 1986).

### III. EL HOMBRE Y LOS ANIMALES EN LAS GRANDES ALTURAS

#### Prejuicios y Falacias. Siglos XVI a XIX.

Según refiere Hitchcock (1964), el fraile José de Acosta (1539-1600) fue el primero en describir el Mal de Montaña en los hombres que subían a las montañas del Alto Perú y en observar que "...sin embargo, los que vivían ahí o se quedaban durante más tiempo se veían saludables, parecía que se ajustaban a la altitud". Aun varios siglos después, el fraile Bernabe Cobo en su "Historia del Nuevo Mundo" 1897, refería que durante la conquista y colonización de los Andes centrales en el siglo XVI, prevaleció la idea de que los hijos de españoles no sobrevivían con la facilidad que lo hacían los hijos de aborígenes. El nacimiento del primer español de "pura sangre" tuvo lugar 53 años después que se fundó la Cd. de Potosí a 4,500 msnm (Sobrevilla, 1971).

Es hasta finales del siglo XIX, cuando a raíz de la invasión francesa, se inician en México los primeros estudios sobre los efectos de la altitud en individuos recién arribados y en los nativos. Así, como se resume en el Cuadro 1, entre 1864 y 1898 se establece una polémica acerca de si la altitud del altiplano mexicano, limitaba el desarrollo de los individuos. En 1864 el médico francés, Leon Coidet, escribió en la Gaceta Médica de México un trabajo sobre antropometría e índices respiratorios intitulado "La Respiración en las Alturas", donde refirió las mediciones de la frecuencia respiratoria realizadas en 750 soldados franceses de diferentes cuerpos del ejército y las comparó con las obtenidas en 750 mexicanos indios y mestizos, unos pri-

sioneros de Puebla y otros soldados del General Márquez. Los franceses recién arribados respiraban más veces por minuto y exhalaban más ácido carbónico, y los mexicanos tuvieron valores inferiores en las medidas antropométricas. Posteriormente, en 1875, el Doctor Jourdanet, uno de los miembros de la Comisión Científica del cuerpo expedicionario francés, basándose en observaciones hechas en la Ciudad de México dictaminó que: "...los humanos que se encontraban expuestos permanentemente a bajas presiones ambientales no podían alcanzar un alto grado de eficiencia física y mental". Esta situación llevó al médico mexicano Daniel Vergara Lope a realizar su tesis recepcional refutando la teoría de la "anoxhemia barométrica" de Jourdanet y a publicar, auspiciado por el Instituto Smithsonian y en colaboración con Alfonso Herrera, una voluminosa obra llamada "La Vida en las Altiplanicies" (1898). Este importante trabajo muestra mediante múltiples exámenes de capacidad respiratoria y ejercicio físico y mental, que los nativos habitantes de este país no presentaban las deficiencias previamente imputadas a pesar de la altitud en la que vivían.

#### **Observaciones Sistemáticas (Primera Mitad del Siglo XX).**

Al inicio del siglo XX, en 1905, los investigadores británicos Haldane y Priestley, postularon que la aclimatación a la altitud se debía, al menos en parte, a la secreción activa de  $O_2$  del alveolo a la sangre. Esta hipótesis suscitó una famosa controversia que duró más de un cuarto de siglo, ya que por otro lado Barcroft (1925), refutó lo dicho por estos autores y sostuvo que la aclimatación consistía en una serie de cambios circulatorios y respiratorios. Concepto que fue ampliamente discutido por

él mismo en 1934 y confirmado por investigaciones posteriores (Houston & Riley, 1947).

**CUADRO 1. PRINCIPALES ESTUDIOS DE ADAPTACION A ALTITUD REALIZADOS EN HUMANOS, HASTA FINALES DEL SIGLO XIX.**

AUTOR	AÑO	LUGAR	ALTITUD	DURACION	OBSERVACIONES
Jose de Acosta	1590	Perú			Primeras observaciones del Mal de Montaña en los recién llegados a la altura. Los nativos o los que permanecían más tiempo parecían adaptarse.
Coindet	1864	México	2,260 msnm		Antropometría e índices respiratorios en soldados franceses y en nativos de México, los primeros respiraban más veces/minuto y exhalaban más ácido carbónico.
Jourdanet	1866	México	2,260 msnm		Propone que la residencia en la altitud induce un menor desarrollo físico y mental.
*+ Bert	1870	Campana de Descompresión			Las molestias sentidas en la altitud son debidas a la disminución de la presión de O <sub>2</sub> . Describe la policitemia en humanos. Quizás marca el inicio del conocimiento moderno.
***Cobo	1897	Perú	4,500 msnm	Residentes	Los hijos de españoles no sobrevivían como los hijos de aborígenes.
**Vergara y Herrera	1898	México	2,260 msnm	Residentes	Refutaron con evidencias experimentales la tesis propuesta por Jourdanet.
-----					
^(citado por Richalet, 1987)		**(citado por Hurtado, 1964)			
*(citado por Hurtado, 1945)		*** (citado por Sobrevilla, 1971)			
+(citado por Houston y Riley, 1947)		-(citado por Izquierdo, 1934)			

Así, y como se resume en el Cuadro 2, durante la primera mitad del siglo XX, el interés por conocer los efectos que pudiera producir la residencia en el altiplano mexicano, o bien, en las ciudades andinas, llevó a diferentes investigadores a realizar fundamentalmente y de manera sistematizada, estudios de tipo observacional.

En el caso particular de México, los Doctores F. Ocaranza y

J. J. Izquierdo realizaron estudios acerca de la hiperglobulia presentando en 1918, en el V Congreso Médico Nacional, el trabajo intitulado "Histología de la Sangre en Lugares Elevados". Estos estudios y las mediciones en niños recién nacidos los llevaron a sostener que la hiperglobulia en sangre (Ocaranza, 1919) no era debida a hemoconcentración sino a "...exaltación de la actividad productora de células" y que "...era un modo de adaptación del hombre y los animales a la altitud" (Izquierdo, 1934). Este último, en su trabajo "Estudio Fisiológico del Indígena Adulto del Valle de Teotihuacan" (Izquierdo, 1923), concluyó que la reducción de glóbulos rojos aunada a los bajos promedios de peso, talla, fuerza muscular y necesidades energéticas, indicaban que el indígena teotihuacano estaba adaptado deficientemente a la altitud. Este investigador reconoció que en la adaptación a la altitud los aspectos de respiración tienen un primerísimo lugar y encontró que el gasto respiratorio máximo de los habitantes de la Cd. de México estaba aumentado (Izquierdo, 1934 y 1966; Hurtado, 1964).

Por otra parte, en el Perú, Monge en 1928 (r.c. Hurtado, 1964) y después de él, un gran número de investigadores peruanos, iniciaron una serie de estudios sistemáticos en la población nativa de la región central del país, en alturas que van de los 3,000 a los 5,000 msnm.

Así, hacia finales de la primera mitad del presente siglo, Hurtado y colaboradores (1945), llevaron a cabo una serie de observaciones para conocer la influencia de la hipoxemia temporal, intermitente y crónica, sobre la morfología y otras carac-

**CUADRO 2. PRINCIPALES ESTUDIOS DE ADAPTACION A ALTITUD  
REALIZADOS EN HUMANOS. PRIMERA MITAD DEL SIGLO XX.**

AUTOR	AÑO	LUGAR	ALTITUD	DURACION	OBSERVACIONES
+Haldane y Priestley	1905				Sugieren que la aclimatación se debe a la secreción de O <sub>2</sub> del alveolo a la sangre.
Ocaranza e Izquierdo	1918 y 1919	México	2,260	Residentes	Describen la histología sanguínea de lugares elevados. Proponen que la hiperglobulia no es por hemoconcentración sino por producción celular.
***Barcroft	1922	Perú	Expedición	Descenso de la saturación de O <sub>2</sub> arterial debido a la menor pO <sub>2</sub> inspirado. Describe el aumento de ventilación pulmonar, policitemia y mayor disociación de Hb.	
+Barcroft	1925				Refuta a Haldane y sostiene que la aclimatación es por cambios respiratorios y circulatorios.
**Monge	1928	Perú			Inicia estudios sistemáticos de la adaptación a altitud y del Mal de Montaña o Enfermedad de Monge.
Lozoya Solís	1936	México	2,260	Residentes	Describe el aumento del volumen sanguíneo y de células rojas. El volumen plasmático no cambió.
Hurtado	1945	Perú	2,390; 3,140; 4,165; 4,835	Temporal, intermitente y crónica	El grado, duración y constancia del estímulo anóxico influye directamente en la intensidad de la respuesta hematopoyética, la cual decrece después de ciertos límites. La policitemia aguda es secundaria a liberación de sangre almacenada y la hemoconcentración crónica a hiperactividad eritropoyética. La anoxemia no afecta la leucopoyesis. Los cambios eritropoyéticos no son permanentes.
Houston y Riley	1947	Cámara Hipobárica	6,096		Fortalece la noción de que la aclimatación a altitud representa una serie de adaptaciones integradas tendientes a restaurar la presión tisular de O <sub>2</sub> . La reducción del gradiente de pO <sub>2</sub> entre el aire inspirado y la sangre capilar se debe más a la curva de disociación de hemoglobina e hiperventilación pulmonar, que al aumento del gasto cardiaco. Los mismos cambios cardiopulmonares que aumentan la pO <sub>2</sub> y disminuyen la pCO <sub>2</sub> provocan alcalosis, para compensarla disminuye el bicarbonato y aumentan otros aniones. No hay evidencia de disminución del metabolismo.
+ (citado por Houston y Riley, 1947).					
** (citado por Hurtado, 1964).					

terísticas de la sangre circulante, comparando los resultados con los obtenidos al nivel del mar. Las principales observaciones de ese laborioso y exhaustivo trabajo se resumen en el Cuadro 2. Por su parte, en México, Lozoya Solís (1936) encontró que en los habitantes del altiplano, el volumen sanguíneo y el de las células rojas estaban aumentados un 8.7 y 12.7 % respectivamente, sin que cambiase el volumen plasmático.

#### **El Período Experimental (Segunda Mitad del siglo XX).**

Es en los inicios de la segunda mitad de este siglo, cuando se plantean los mecanismos fisiológicos de adaptación a la altitud; en qué momento se encienden, cómo están mediados y cuál puede ser el resultado de su acción (Cuadro 3).

Al principio, se continuó estudiando a los individuos que nacen y viven en la altitud, ya que representan un "modelo" adecuado para comprender cómo el organismo tolera y se adapta a la constante hipoxia secundaria a la disminución de la  $pO_2$  en el aire inspirado, y cómo responde cuando se le somete a diversos retos. Por ejemplo, los experimentos de Hurtado (1964), permitieron confirmar el alto grado de eficiencia de los indígenas nativos de los Andes Peruanos cuando son sometidos a ejercicio moderado o severo. Estos individuos se encontraban en Morocochá a una altitud de 4,540 msnm; con una presión barométrica promedio de  $446 \pm 0.11$  mm Hg. Los resultados obtenidos en ellos, fueron comparados con los de un grupo de sujetos sanos residentes en Lima, Perú, al nivel del mar. En ese mismo trabajo, Hurtado planteó una serie de mecanismos fisiológicos adaptativos, que complementados con los de otros trabajos son descritos a continuación.

**CUADRO 3. PRINCIPALES ESTUDIOS DE ADAPTACION A ALTITUD  
HECHOS EN HUMANOS. SEGUNDA MITAD DEL SIGLO XX.**

AUTOR	AÑO	LUGAR	ALTITUD	DURACION	OBSERVACIONES
<b>Hurtado</b>	<b>1964</b>	<b>Perú</b>	<b>4,540</b>	<b>Residentes</b>	Los mecanismos de adaptación natural (ver cuadro 4 pag. 17) son: I) Los que operan economizando el gradiente de presión del O <sub>2</sub> inspirado y II) Mecanismos tisulares. Inicia estudios endocrinos, no observó diferencia en la excreción de 17-cetoesteroides y 17-hidro corticoides. Planteó la pérdida de aclimatación natural o enfermedad de Monge.
<b>Lenfant y otros</b>	<b>1968</b>	<b>Perú</b>	<b>nivel mar y 4,540</b>	<b>144 horas</b>	La P <sub>50</sub> (saturación 50% PAtO <sub>2</sub> ) aumenta de manera sostenida 12 a 24 h postascenso y se mantiene 5 días. La concentración del 2,3-difosfoglicerato aumenta a las 36 h. Cuando habitantes de la altura descienden al nivel del mar, estos parámetros disminuyen de manera menos drástica. La curva de disociación de la hemoglobina cambia rápidamente (2 días) facilitando disponibilidad tisular del O <sub>2</sub> .
<b>Lenfant y Sullivan</b>	<b>1971</b>				Todos los pasos del transporte de O <sub>2</sub> se modifican con la altitud. El consumo máximo de O <sub>2</sub> disminuye pero esta disminución no es constante en el recién llegado. Por unidad de peso, la captación máxima de O <sub>2</sub> en los nativos y residentes de mucho tiempo, es similar. La limitante para aumentar consumo máximo de O <sub>2</sub> es circulatoria y no ventilatoria. Quizás primero ocurre disminución del gasto cardiaco y policitemia.
<b>Miller y otros</b>	<b>1973</b>	<b>Cámara Hipobárica</b>	<b>4,500</b>	<b>24 h</b>	Primeras 6 h se instala alcalosis respiratoria e hipocapnia, que aumenta afinidad de eritrocitos por O <sub>2</sub> y eritropoyetina plasmática y urinaria. Más tarde se acumula el 2,3-difosfoglicerato intraeritrocítico, disminuye la afinidad de Hb por O <sub>2</sub> favoreciendo su liberación tisular y reduciendo la producción de eritropoyetina.
<b>Sime y col.</b>	<b>1975</b>	<b>Perú</b>	<b>4,540</b>	<b>Residentes</b>	El síndrome crónico de Mal de las Alturas o enfermedad de Monge resulta de policitemia excesiva secundaria a la hipoventilación que ocurre con la edad. Así, la excesiva policitemia es un factor negativo de adaptación. Concluyen que la enfermedad es una manifestación clínica de la edad de los individuos en las grandes alturas. Desde el punto de vista biológico estos resultados indican que existe un límite en la capacidad adaptativa de los grupos humanos estudiados en la altitud y plantean la necesidad de reevaluar la adaptación humana a las grandes alturas.

Mordes y col. 1983 Everest; Nivel mar; 5,400 y 6,300; 7 a 17 días Aumento progresivo en  $T_4$ ,  $T_3$ , TSH, TBG y  $rT_3$ . La respuesta de TSH a TRH a 6,300 m aún con  $T_4$ -libre aumentada sugiere alteración en el control de retroalimentación negativa. Los aumentos de  $T_4$  total y libre y del índice de  $T_4$ , sugieren mayor secreción, disminución de la depuración de  $T_4$ , o una desviación de la misma de las pozas tisulares a la sangre. El aumento de la proporción  $T_4/T_3$ , sugiere alteración en la conversión periférica  $T_4 \rightarrow T_3$ . La altitud debe incluirse entre las causas de estados hipert $T_4$  en sujetos eutiroides. Resta establecer si estos aumentos son anormales, o bien, si juegan un papel en la supervivencia del individuo.

Houston y col 1987 Cámara Hipobárica 8,840 40 días La función cardiaca permanece normal, aumentan resistencia vascular pulmonar y ventilación-perfusión pulmonar contribuyendo a desaturación arterial que parece ser un factor limitante para adaptarse a la altitud. Se reafirma la función clave de la ventilación en adaptación a la altitud y se sugiere que la tasa y gasto cardiaco no son un factor limitante. Contra lo que se pensaba, la hipertensión pulmonar no afecta adversamente la función cardiaca derecha y la resistencia vascular pulmonar se mantuvo. La caída de la tensión de  $O_2$  en la mezcla venosa a la mitad de lo registrado a nivel del mar, permite especular que quizás las células aprenden a usar mejor el  $O_2$ , o que, el gradiente de  $O_2$  de los capilares a la mitocondria disminuye proporcionalmente a la reducción del volumen de  $O_2$  transportado. El sueño MOR disminuye significativamente. Ocurrió pérdida de apetito y peso, así como disminución de la actividad física y mental.

-----

#### IV. MECANISMOS ADAPTATIVOS DURANTE LA ACLIMATACION A ALTITUD

##### Generalidades

Dentro de los principales mecanismos de adaptación que intervienen en la aclimatación natural (resumidos en el Cuadro 4), se distinguen dos categorías generales: En la primera participan aquellos relacionados con la utilización directa del oxígeno. Y en la segunda otros mecanismos que representan cambios compensatorios asociados como las modificaciones del pH y en el sistema cardiovascular, y los cambios endocrinos. Entre los de la primera categoría, se incluyen aquellos mecanismos que:

1) Operan sólo por el gradiente total de la  $pO_2$  del aire inspirado para mezclarse con la sangre venosa, disminuyendo la pendiente de este gradiente. Estos mecanismos facilitan la difusión del oxígeno sanguíneo hacia los tejidos, permitiendo la utilización del mismo en los procesos metabólicos, lo que significa un aumento de la disponibilidad del  $O_2$  (Hurtado, 1964; Frisancho, 1975).

2) En la segunda categoría se mencionan los que están presentes a nivel tisular y comprenden el incremento de la presión de  $O_2$ , el aumento del lecho capilar y algunos cambios en los procesos químicos y enzimáticos relacionados con la respiración celular (Hurtado, 1964; Frisancho, 1977).

**CUADRO 4.**  
**PRINCIPALES MECANISMOS FISIOLÓGICOS DE ADAPTACION A ALTITUD**

MECANISMO	COMPONENTES
Gradiente total de la $pO_2$	Hiperventilación Decremento del gradiente $pO_2$ A-a Policitemia Afinidad de la hemoglobina por el $O_2$
Adaptación Tisular	Incremento de la $pO_2$ Aumento del lecho capilar Aumento de mioglobina Cambios metabólicos
Equilibrio Acido-Básico	
Modificaciones Cardiovasculares	
Cambios Endocrinos	

**Gradiente Total de  $pO_2$ .**

Hiperventilación. Es bien sabido que la hiperventilación pulmonar es un mecanismo clave en la adaptación a la altitud y que tanto la demanda de  $O_2$ , como la respuesta de hiperventilación están

invariablemente asociadas (Houston y col, 1987); (ver Cuadros 1 al 5). Aunque el incremento máximo en la ventilación pulmonar no ocurre inmediatamente después del ascenso a una altitud moderada si lo hace al alcanzar 3,000 msnm, después de unos días el incremento de ventilación en respuesta a cualquier aumento de altitud es consistente (Lenfant y Sullivan, 1971) y puede llegar a ser hasta un 100 % mayor que a nivel del mar (Frisancho, 1975). Por ejemplo, en los nativos de Morocochá, Perú, la ventilación es alrededor del 20% mayor que en los residentes al nivel del mar y este porcentaje se aumenta al 40% si se calcula en relación al peso o al área corporal. Este incremento es menor al que exhiben los residentes al nivel del mar al aclimatarse a la altitud. Aunque en ambas altitudes, la tasa metabólica basal ( $O_2$  consumido y  $CO_2$  producido) es la misma (Hurtado, 1964). En animales también se ha registrado aumento en la ventilación pulmonar; así, por ejemplo, Aluja y col. (1968) observaron hiperventilación antes y después del ejercicio, en caballos transportados del nivel del mar a 2,200 msnm. En bovinos, es notorio el aumento de la tasa respiratoria, aun cuando en esta especie la respuesta es insuficiente, notándose una pronunciada respuesta eritropoyética (Jara, 1970; Blanca, 1975).

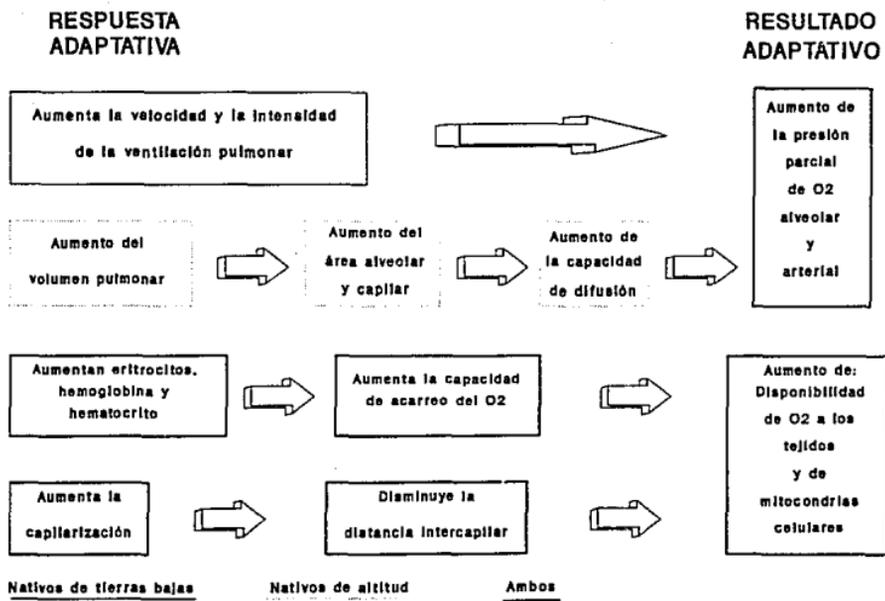
La hiperventilación es un mecanismo de adaptación a la altitud que propicia un considerable ahorro en la pendiente del gradiente de la  $pO_2$  del aire de la tráquea al alvéolo. Incrementa la  $pO_2$  alveolar y arterial y consecuentemente aumenta el gradiente de difusión entre sangre y tejido. Los estudios realizados al respecto invariablemente encuentran que los habitantes nativos de las grandes alturas tienen mayor capacidad de difusión pulmo-

nar en comparación con los de tierras bajas. Esta capacidad está también relacionada con la mayor área alveolar y un incremento en el volumen capilar (Frisancho, 1977). Sin embargo, la hiperventilación también es un mecanismo no adaptativo, ya que disminuye la  $pCO_2$  en el alveolo (Frisancho, 1975). Los residentes de las grandes alturas se encuentran en constante estado de hipocapnia, los valores de la  $pCO_2$  alveolar y arterial están marcadamente reducidos y esta disminución se presenta desde las primeras 6 horas y va acompañada de alcalosis respiratoria (Miller, 1973). Lo mismo sucede en bovinos, donde las curvas de respiración y pH sanguíneo fueron similares, resultando en alcalosis respiratoria (Bianca, 1975). Dicha alcalosis es prevenida por la remoción rápida y activa del bicarbonato del líquido cerebroespinal (LCE) y de la sangre (Severinghaus 1964, rc. Frisancho, 1975). Consecuentemente, es importante hacer constar que la aclimatación natural abarca una tolerancia exitosa a ambas condiciones, hipoxia e hipocapnia (Hurtado, 1964). Se sabe que los individuos aclimatados a las grandes alturas tienen mayor sensibilidad del centro respiratorio a la estimulación química de la  $pCO_2$  sanguínea (Hurtado, 1964; Frisancho, 1975), y se ha propuesto que la constante hipocapnia a la que están sometidos disminuye gradualmente la sensibilidad de los quimiorreceptores del centro respiratorio (Gray; r.c. Hurtado, 1964). En esta forma, la respuesta ventilatoria progresiva que se instala frente a cualquier altitud, estaría mediada por los cambios sucesivos en la concentración de hidrogeniones ( $H^+$ ) en el LCE. Inicialmente, su disminución como respuesta inmediata a la hipoxia, frena la respuesta hiperventilatoria y posteriormente, el transporte activo de  $H^+$  al

LCE, así como la disminución de bicarbonato en el LCE y en la sangre, provocan que el pH del mismo disminuya, permitiendo que se incremente la ventilación (Severinghaus, 1963 r.c. Lenfant, 1971). Las diferencias en ventilación entre los nativos y los residentes se reflejan en la reducción de la presión arterial (PAR) de  $O_2$  y el aumento de la  $PARCO_2$  en los nativos, lo que sugiere diferencias en la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos (aórticos y carotídeos), por lo que los nativos tienen una desensibilización a la hipoxia. Parece haber dos factores preponderantes en esta reducción de la sensibilidad: 1) la edad de exposición a la hipoxia, pues en infantes expuestos antes de los 2 años hay una atenuación de la respuesta, y 2) la duración de la exposición, hay evidencias de que existe una atenuación de la respuesta a la hipoxia durante estancias prolongadas (Lenfant y Sullivan, 1971; Frisancho, 1975). Con el ejercicio la ventilación en la altitud se incrementa en mayor grado que a nivel del mar y este aumento es mayor en los residentes que en los nativos. Los residentes mantienen una presión alveolar ( $p_{AV}$ ) mayor y la saturación arterial de  $O_2$  se mantiene más alta tanto en el ejercicio como en reposo (Lenfant y Sullivan, 1971). En bovinos nativos también se reportó un aumento de la presión pulmonar de  $O_2$  (Alexander, 1960 r.c. Hurtado, 1964). Otros factores que podrían contribuir a esta hiperventilación son la distensión vascular y la mayor rigidez de las paredes alveolares, que provocaría un aumento en los reflejos originados en el pulmón. Se conoce que el número y el tamaño de las unidades alveolares es mayor, y que este aumento del volumen pulmonar está relacionado con un rápido y acelerado desarrollo durante la

adolescencia, lo que lo asocia con los factores de crecimiento y desarrollo (Frisancho, 1975 y 1977). Posteriores hallazgos de Houston y colaboradores (1987) sugieren que los aumentos mencionados anteriormente pueden ser un factor limitante para permanecer en la altitud extrema, ya que se incrementa la resistencia vascular-pulmonar y desproporcionadamente la ventilación-perfusión pulmonar, al no haber una correspondencia en el desarrollo vascular y alveolar.

Decremento del Gradiente de la  $pO_2$  Arterio-Alveolar(A-a). En contraste con los residentes a nivel del mar los nativos residentes a 4,540 msnm, prácticamente no muestran diferencia en los valores de la  $pO_2$  alveolar y de la  $pO_2$  arterial por lo que no existe gradiente  $pO_2$  A-a. Estos datos indican que en los pulmones de estos individuos existe una capacidad máxima de difusión del  $O_2$ . Para entender este fenómeno adaptativo hay que recordar que los individuos muestran, además de la hiperventilación, un claro incremento en la cantidad de aire contenido en los alvéolos dilatados, tanto del volumen como de la capacidad funcional residual (Hurtado, 1964). En los nativos de grandes alturas, existe evidencia de que durante el reposo la capacidad de difusión pulmonar es 20 a 30 % mayor que en los recién llegados. La capacidad de difusión depende de las características de la membrana alveolar (MA) y del volumen de sangre capilar, ambos están aumentados en estos individuos. El aumento de difusión a través de la MA, parece estar asociado a un mayor número de alvéolos por volumen, aunque esto tiene un límite (Figura 1). El aumento de la superficie de la MA, equivale a disminuir la resistencia al



**Figura 1. Representación esquemática de las vías de adaptación inducidas por la hipoxia de la altitud. La adaptación a la hipoxia existente en las grandes alturas es el resultado de la puesta en marcha de una serie de mecanismos coordinados, orientados a incrementar el aporte de O<sub>2</sub> a los tejidos. Los nativos de tierras bajas y de la altura usan vías diferentes para aclimatarse a la hipoxia ambiental.**

(traducido de Frisnacho, 1975)

movimiento de las moléculas del gas (Lenfant y Sullivan, 1971).

Los estudios anatómicos han mostrado que también existe dilatación permanente del seno capilar e incremento del volumen capilar pulmonar. Estas modificaciones favorecen el intercambio de oxígeno entre el aire alveolar y la sangre circulante (Hurtado, 1964; Frisancho, 1975). Otra posible causa es una mayor funcionalidad de la superficie capilar lo que hace pensar en una mejor distribución del flujo, con relación al volumen pulmonar. Finalmente, la policitemia de la altitud, aumenta la frecuencia de captación del gas por el glóbulo rojo. Otro factor más, es la formación o apertura de un gran número de capilares pulmonares (Lenfant y Sullivan, 1971).

El conjunto de los estudios anteriores, muestra que en la instalación de las respuestas adaptativas, la edad del individuo es muy importante, ya que algunos de estos cambios morfológicos y fisiológicos sólo son posibles cuando el individuo se adaptó a la hipoxia durante su etapa de desarrollo. Esto indica que la respuesta del organismo depende del tipo de demanda impuesta y de la edad a la cual el individuo la enfrentó y permite concluir que la contribución de los factores genéticos y ambientales varía según el estado de desarrollo del organismo (Frisancho, 1975 y 1977).

Policitemia. Desde las observaciones originales efectuadas en Morocochá, Perú, por Viault en 1891 (r. c. Hurtado, 1964) y las realizadas en México por Vergara y Herrera en 1898, repetidas veces se ha demostrado que la exposición prolongada o permanente a grandes altitudes produce policitemia (ver cuadros 1 al 4). Esta consiste primordialmente en aumento del número de glóbulos

rojos, de la cantidad de hemoglobina y del porcentaje de eritrocitos conglomerados (hematocrito).

Aunque algunos autores comunican leucocitosis y neutrofilia moderada (Hurtado, 1945; Aluja, 1969), por lo general los valores de leucocitos y de plaquetas se encuentran dentro de los intervalos considerados normales para los individuos que viven al nivel del mar. Esto confirma que en la respuesta hemática el estímulo hipóxico provoca específicamente eritropoyesis, por lo que se da una policitemia verdadera. También el volumen sanguíneo es mayor y este aumento es secundario a un incremento celular, ya que el volumen plasmático es normal o ligeramente menor, produciendo un aumento de la viscosidad por hemoconcentración. Se han hecho observaciones similares en varias especies animales (ver cuadros 4 y 5); sin embargo los únicos estudios con ovinos son los realizados por Cuba (1950 y 1951) en el Perú, los de Watson (1953) con animales nativos e "importados", y los de Blunt en 1970 (véase cuadro 4), en cámaras hipobáricas. El estudio de Watson muestra que los animales importados de lugares más bajos tardan 3 a 4 meses en alcanzar los nuevos valores sanguíneos. Este autor también observó que en ovejas gestantes la Hb disminuye 1 semana antes del parto y, 1 semana después, la tendencia es al incremento.

Se sabe que la policitemia de la altitud es secundaria a la hiperactividad de la médula ósea en la formación de células rojas y hemoglobina y que depende de la eritropoyetina, que media la respuesta de la médula ósea (Reynafarje, 1964, *rc.* Frisancho, 1975; Houssay, 1969). En los frotis de esta última, se observa que el número de reticulocitos se encuentra aumentado incluso en sangre periférica y también se nota hiperplasia en los elementos

eritroides. El número y la maduración de los megacariocitos y las células mieloides son normales. Durante la exposición a altitud ocurre un incremento o "pico" de eritropoyetina en plasma y orina, que desciende subsecuentemente a un valor intermedio entre el observado al nivel del mar y el del pico de la respuesta inicial, lo que sugiere un nivel de adaptación. Parece que la eritropoyetina en orina es mayor en nativos que en residentes foráneos (Siri, 1966 y Faura, 1969; rc. Lenfant y Sullivan, 1971). Existe una mayor excreción de urobilinógeno fecal y urinario en los nativos residentes en Morocochá (4,500 msnm), pero su índice hemolítico es normal; esto se debe al elevado grado de formación eritrocítica, incluso hay un alto contenido de eritroporfirinas libres; la vida media del eritrocito es normal. La hiperactividad eritropoyética también se observó unos días después del nacimiento en niños nacidos en la altura, o sea que, desde el punto de vista hemático, el recién nacido se comporta como un individuo apenas llegado a la altitud (Hurtado, 1945 y 1964).

La magnitud y tipo de las respuestas antes mencionadas, están relacionadas con la altitud a la que se encuentran los individuos. Así, Ruiz-Argüelles y col. (1980), en su estudio realizado en mexicanos sanos residentes en 5 alturas diferentes (nivel del mar, 1,000, 1,860, 2,220 y 2,670 msnm), encontraron dos mecanismos secuenciales de adaptación a la disminución de la  $PO_2$  atmosférica. Uno que opera entre el nivel del mar y los 1,860 m y que se caracteriza por un incremento progresivo en el número de glóbulos rojos relativamente microcíticos. El segundo mecanismo interviene entre los 1,860 y 2,670 m, y se caracteriza por un

incremento progresivo y constante de glóbulos rojos normocíticos. Para analizar mejor estos resultados, los autores los dividieron en tres fases:

Fase 1). Ocurre entre el nivel del mar y los 1,000 msnm.

Se caracteriza por un incremento en los glóbulos rojos (GR), sin cambios en el hematocrito (Ht) y la hemoglobina (Hb) o con un ligero decremento. Esta respuesta propicia una disminución del volumen corpuscular medio (VCM), acompañado de un ligero aumento en la concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC).

Fase 2). Se observa de los 1,000 a los 2,200 msnm.

Existe un incremento fijo en los tres parámetros (Hb, Ht y GR), pero aún se nota el VCM disminuido y la CMHC aumentada. Esto hace pensar que la respuesta inicial (1,000 a 2,200 m), está dada por un incremento en la producción de glóbulos rojos normocrómicos pero relativamente microcíticos.

Fase 3). Ocurre de los 2,200 a los 2,670 msnm.

Se presentan aumentos adicionales en Hb y Ht, pero no hay cambios en el número de células. Consecuentemente, el VCM aumenta a un valor que a 2,670 m es similar al que se encontró al nivel del mar. Estos hallazgos sugieren la acción de un segundo mecanismo de adaptación: Un incremento absoluto en el número de glóbulos rojos normocrómicos y normocíticos.

Por otra parte, los resultados de Hurtado (1945), sugieren que existe un tercer mecanismo de adaptación que opera cuando se rebasan los 3,700 msnm. A esta altitud y acoplado al aumento en

el volumen sanguíneo, se presenta un incremento de glóbulos rojos normocrómicos relativamente macrocíticos.

Se sabe que en los mamíferos, la hipoxia estimula la formación de eritropoyetina la cual a su vez acelera la producción y liberación de los glóbulos rojos, y que el nivel de policitemia está relacionado con la altitud o grado de hipoxia a la que están sometidos los organismos (Hurtado, 1964; Lenfant y Sullivan, 1971). La policitemia en el hombre y los animales constituye un mecanismo de adaptación a la menor saturación de oxígeno de la sangre arterial, cuya finalidad es asegurar el transporte de mayor cantidad de dicho gas a los tejidos, ya que permite un incremento en el contenido de oxígeno de un volumen de sangre dado y así, ayuda a reducir el gradiente de  $pO_2$  entre la sangre arterial y la venosa (Gordon, 1972; Brobeck, 1983). El beneficio en términos de transporte de oxígeno presenta limitaciones como la severidad de la hipoxia y el incremento de la viscosidad sanguínea. (Cuba, 1951; Houston y col., 1987). Por todo lo anterior, se considera que la policitemia moderada y aún la intensa, representan fluctuaciones de un equilibrio inestable, cuya evolución puede desembocar en un nuevo estado normal o de adaptación; o bien, en una situación patológica como es el "Mal de Montaña".

Con respecto a los leucocitos, Hurtado en 1946, trabajando con humanos observó leucocitosis y neutrofilia leve y temporal probablemente relacionadas con la movilización sanguínea. En caballos, Aluja (1968), refirió leucocitosis acompañada de neutrofilia absoluta y linfopenia insignificante. En los ovinos, Cuba no encontró variaciones notables en su trabajo de 1950 y en 1951 sólo describió los cambios en los glóbulos rojos, como

macrocitosis y anisocitosis.

Afinidad de la Hemoglobina por el Oxígeno. Al nivel del mar ( $pO_2$  de 160 mm hg), la sangre de los vertebrados después de atravesar la superficie de intercambio respiratorio contiene de 5 a 25 ml  $O_2$ /dl. El plasma sólo contiene 0.3 ml  $O_2$ /dl, el resto está en la hemoglobina. Si a pH constante la sangre se expone a diferentes presiones parciales de oxígeno y, después de obtener el equilibrio, se determina el contenido de  $O_2$  de los glóbulos rojos, se obtiene la curva de disociación del oxígeno. Esta curva representa la capacidad de combinación de la hemoglobina a diversas presiones parciales, e ilustra la importancia de la  $pO_2$  tanto en la carga como en la descarga. El contenido de oxígeno puede expresarse como porcentaje de saturación (Hurtado, 1964). Durante varios años (cuadros 1 y 2), existió controversia en cuanto al significado fisiológico que tiene la desviación de la curva de disociación de la hemoglobina en condiciones de hipoxia: se dice desviación a la izquierda, para indicar que es más afín al  $O_2$  y por lo tanto lo capta más rápidamente, pero se dificulta su liberación a los tejidos. Por el contrario, el corrimiento a la derecha, produce el fenómeno inverso. Los habitantes de la altitud presentan una desviación a la derecha (Hurtado, 1964; Frisanch, 1975), y los estudios de Lenfant y col (1968) muestran que esta desviación de la curva de disociación de Hb en respuesta a la hipoxia de la altura ocurre en dos días y que la concentración del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) eritrocítico aumenta en 36 horas. Los trabajos de Miller y col (1973), explican mejor el fenómeno, aclarando así, la citada controversia. La alcalosis respiratoria que se presenta durante las primeras 6 horas, aumen-

ta la afinidad de los glóbulos rojos por el  $O_2$ ; el incremento en la síntesis y liberación de eritropoyetina concomitante a la exposición inicial, provoca acumulación del 2,3-DPG intraeritrocítico, que disminuye la afinidad Hb- $O_2$  y facilita su liberación en tejidos, a la vez que reduce el estímulo para la producción de eritropoyetina. Esto hace pensar que el incremento en la presión alveolar de  $O_2$ , es necesario para que ocurra la desviación de la curva de disociación de  $O_2$ -Hb (Lenfant y Sullivan, 1971).

Los mamíferos habitantes de elevadas altitudes como la llama y la vicuña, poseen Hb de mayor afinidad por el oxígeno que sus congéneres de bajas altitudes. Estos animales tienen valores de hematocrito y glóbulos rojos similares a los de los animales de la llanura (Gordon, 1972). Blunt y colaboradores en 1970, observaron que los borregos con Hemoglobina (Hb) tipo A produjeron Hb tipo C entre el 3º y 7º días, cuando fueron mantenidos por tres semanas a 7,550 msnm, en una cámara hipobárica. Aunque es incierta la manera como la eritropoyetina estimula la producción de Hb tipo C, se sabe que esta Hb tiene mayor afinidad por el  $O_2$ . El hematocrito, la cuenta de eritrocitos y la cantidad de hemoglobina circulante se incrementaron en forma continua hasta el doble de su valor basal, aumento que siguió hasta 7 días después de sacarlos de la cámara. También encontraron reticulocitosis y conjuntamente aumento del potasio intraeritrocítico.

Cuando los animales de bajas altitudes (v.gr. el perro, la oveja y el hombre) se aclimatan a elevadas altitudes, tanto el hematocrito como el recuento globular y la hemoglobina total aumentan (Hurtado, 1964; Gordon, 1972). Sin embargo, en ratas,

Eaton y col. (1974), encontraron que a los 90 minutos ocurre un incremento en la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub>. En animales también existe controversia en cuanto a la desviación de la curva de disociación de la Hb; aunque podría pensarse que la discrepancia se deba a diferencias de especie (cuadros 4 y 5).

#### **Mecanismos de Adaptación a Nivel Tisular.**

La presión de oxígeno en los capilares y en la mezcla venosa (que es la representación de la pO<sub>2</sub> tisular) es menor en la altitud. Por lo que es lógico pensar que existen mecanismos compensatorios que facilitan la difusión del gas de la sangre a las células activas.

Disminución de la pO<sub>2</sub> Capilar. El último paso del transporte de O<sub>2</sub> es su difusión a los tejidos y a la mitocondria donde tiene lugar el consumo del O<sub>2</sub>. El movimiento del oxígeno es fundamentalmente por difusión, la cual depende de variables como: la diferencia en la pO<sub>2</sub> entre la sangre capilar y la mitocondria, la dimensión del sistema capilar en el tejido y el aparente coeficiente de difusión, que es determinado por la naturaleza del tejido. Como resultado de la difusión del O<sub>2</sub> en el tejido, la pO<sub>2</sub> capilar disminuye, y mientras mayor distancia tenga que viajar el gas, mayor será la caída de la pO<sub>2</sub>, por lo que esta caída de presión puede ser menor si la distancia a los capilares adyacentes es menor; en otras palabras, si se aumenta la densidad capilar (Lenfant y Sullivan, 1971).

Aumento del Lecho Capilar. En el hombre y otras especies mantenidos en la altitud, se ha mostrado un incremento significativo en

el número de capilares en la misma área de tejido muscular que los animales a nivel del mar (Valdivia, 1956 r.c. Hurtado, 1964). En animales experimentales el número de capilares musculares abiertos está aumentado en más del 40 % en la altitud (Frisancho, 1975). Este incremento en el lecho capilar es un importante mecanismo adaptativo, debido a que favorece enormemente la difusión del oxígeno de la sangre a los tejidos (Rahan, 1966 rc. Frisancho, 1975). El desarrollo de nuevos capilares parece ser el resultado del empobrecimiento de la  $pO_2$  ambiental o de una elevada tasa metabólica.

Aumento de la Mioglobina. También se ha reportado un incremento en el contenido de mioglobina en individuos que viven en la altitud, lo que favorece la cinética de la utilización del oxígeno a nivel mitocondrial (Hurtado, 1964; Houston y col., 1987). El transporte del  $O_2$  a través del tejido depende de su coeficiente de difusión y es enormemente facilitada en situaciones donde hay hemoglobina o mioglobina (Scholander, 1960 r.c. Lenfant, 1971). Además del incremento de mioglobina encontrado en humanos de la altura, se ha reportado un incremento en la densidad de las mitocondrias y una mayor concentración de citocromo C (Reynafarje, 1962 r.c. Lenfant, 1971). Este aumento en la citocromo oxidasa sugiere un alto grado de utilización de  $O_2$ , despreciando a la vez la agresión implícita en la disminución de la  $PO_2$  ambiental. Estas observaciones revelan que hay numerosos cambios adaptativos en los tejidos para reforzar la difusión y utilización del  $O_2$  (Lenfant y Sullivan, 1971).

Adaptación Metabólica. En comparación con los habitantes del

nivel del mar, los nativos de los Andes, presentan menor producción muscular de lactato y piruvato después de la actividad física. Esto indica que la contracción muscular tiene una vía metabólica más aeróbica en los nativos (Hurtado, 1964). Los estudios de Reynafarje (1966), en cuyos, lo llevaron a proponer que la glicólisis anaeróbica en las grandes altitudes, procede de la vía de las pentosas-fosfato y no de la vía de Emben-Meyerhof. La ventaja adaptativa de este cambio metabólico es el ahorro de energía, ya que la primera no requiere ATP adicional para generar trifosfato de glicerol. Esta interpretación se basa en el hallazgo de mayor actividad de las enzimas oxidativas responsables del proceso en el músculo sartorio de los animales en la altitud, en comparación a los del nivel del mar. Houston y col. en 1987, sugieren que no hay límite, por lo que no se llega a la fatiga muscular.

Peso y Temperatura Corporal. El peso corporal disminuye en las grandes altitudes. Los alpinistas en el Everest perdieron un promedio de 2.7 kg al pasar del nivel del mar a los 5,400 msnm y 3.9 kg, de los 5,400 a los 6,300 msnm (Mordes, 1983). En estudios realizados en altitud simulada de 8,840 m (cima del Everest), durante 40 días, las pérdidas promedio de peso fueron de 7.4 a 8.9 kg, de las cuales 1/3 corresponde a grasa y 2/3 a tejido magro (Houston, 1987). En bovinos a 5,000 msnm, Bianca y Hays (1975), observaron que disminuyó el consumo de agua y comida en 47 y 35 % respectivamente, cesando la ganancia de peso. Mencionan que desde un punto de vista teleológico, esta reducción podría representar una respuesta adaptativa tendiente a disminuir el metabolismo; o simplemente, podría ser una respuesta colateral a

la estimulación simpática que disminuye la motilidad gastrointestinal.

En otros estudios en ovinos y bovinos, se ha observado que la temperatura rectal aumenta discretamente (0.4 C) y se ha atribuido a la mayor actividad cardiorespiratoria (Bianca y Hays, 1975).

Equilibrio Acido-Básico y Transporte de Gases. La policitemia y el aumento de hemoglobina en la sangre circulante, así como la hiperventilación permanente que exhiben los habitantes de la altitud, produce modificaciones en el balance ácido-básico y en el transporte gaseoso. La disminución de la  $PARCO_2$  secundaria a la constante hiperventilación es compensada por una reducción proporcional del bicarbonato. Así, el pH se mantiene dentro de los límites normales. El elevado número de células rojas proporciona mayor capacidad en el transporte de  $CO_2$  y finalmente existe una apreciable reducción del amortiguador básico en sangre. En estudios de los electrolitos sanguíneos se observó que la concentración de cationes ( $Na^+$ ,  $K^+$  y  $Ca^{++}$ ), es similar en los habitantes de la altitud y los del nivel del mar. Con respecto a los aniones, el marcado decremento en el bicarbonato plasmático y la ligera disminución de las proteínas, es compensada con un incremento del anión  $Cl^-$  (Hurtado, 1964; Frisancho, 1975). En individuos mantenidos en altitud simulada de 8,840 msnm el pH sanguíneo fue de 7.56 (Houston y col, 1987).

#### **Modificaciones Cardiovasculares.**

Los habitantes de las grandes alturas tienen hipertensión

arterial pulmonar y en el ventrículo derecho. En el ganado nativo de las alturas también se ha encontrado un incremento de la presión pulmonar (Alexander, 1960; r.c. Hurtado, 1964; Frisancho, 1975). Alberto Hurtado (1964), describe un adelgazamiento de las pequeñas arterias pulmonares y muscularización de las arteriolas; lo que correlaciona con la resistencia precapilar observada y la hipertensión. Se ha observado también que después de un año los individuos que llegan a las grandes alturas (4,540 msnm) y se establecen ahí, desarrollan hipertensión en la circulación pulmonar aunque de menor grado que los nativos. La hemodinamia pulmonar de los nativos de la altitud está asociada con hipertrofia ventricular derecha. La elevación de la presión de la circulación pulmonar puede propiciar una perfusión más efectiva en toda el área pulmonar y en consecuencia mayor efectividad de intercambio en la interfase sangre-alvéolo (Hurtado, 1964). Con el arribo a la altitud el gasto cardiaco aumenta inmediatamente aunque de manera transitoria (unos días) y después va disminuyendo. Con el ejercicio disminuye el gasto cardiaco máximo. Todo lo anterior llevó a pensar que la altitud limita el máximo funcionamiento cardiaco. Sin embargo, actualmente existe gran controversia al respecto ya que mientras Richalet (1988), está de acuerdo con estas explicaciones, los hallazgos de Houston y col (1987), sugieren que el corazón no es el órgano limitante sino los pulmones. El incremento de la actividad cardiaca es secundario al aumento de la actividad simpática estimulada por el estrés hipóxico. Los niveles circulantes de catecolaminas se elevan y ocurre una abrupta disminución del volumen de final sistólico o gasto cardiaco residual, así como del metabolismo basal. Estos cambios

disminuyen paulatinamente conforme progresa la adaptación. La falta de incremento del gasto cardiaco en los residentes adaptados, permite pensar que exista una mejor distribución del flujo sanguíneo; p. ej, se ha visto que el flujo coronario y el hepático son mayores, sin embargo, el cutáneo es menor. La presión sistémica es menor en los nativos de la altitud en relación a los nativos de tierras bajas. La etiología de estas diferencias no se conoce y se ha propuesto que la mayor vascularización que ocurre en la altitud disminuya la resistencia al flujo sanguíneo, por lo que se podría considerar como un producto de la adaptación tisular. (Hurtado, 1964; Lenfant y Sullivan, 1971; Frisancho, 1975).

En bovinos llevados a 5,000 msnm se ha observado un incremento del 65% en la frecuencia cardiaca, la cual disminuye con el tiempo (Bianca y Hays, 1975; cuadro 2). Resultados semejantes ocurren en caballos llevados a una altura de 2,200 msnm (Aluja, 1968). Los trabajos más recientes de Houston y col (1987), sugieren que la capacidad funcional pulmonar determina la posibilidad de incrementar, en condiciones de hipoxia, la frecuencia y gasto cardiacos. Estos estudios acerca de los mecanismos directamente relacionados con el aporte de  $O_2$  a los tejidos, sugieren que el corazón no es el factor limitante para realizar trabajo en la altitud extrema y refutan los planteamientos tradicionales al respecto, puesto que encontraron que, la hipertensión pulmonar no afectó adversamente la función del corazón derecho, y la resistencia vascular pulmonar se mantuvo más estable de lo esperado.

#### **Participación del Sistema Endocrino.**

La función de la corteza adrenal no parece modificarse

durante la adaptación a la altitud. En los estudios realizados por Hurtado (1964) en los nativos de Morocochá (4,050 msnm), la excreción urinaria de 17-cetoesteroides y 17-hidrocorticoides, fue semejante a la de los individuos que residían al nivel del mar. En un estudio más reciente (Mordes y col, 1983) no se encontraron cambios en los niveles circulantes de cortisol y prolactina. En contraste, la función de la médula adrenal está aumentada a juzgar por el incremento observado en las concentraciones de las catecolaminas en suero y orina (Cunningham, 1965; r.c. Lenfant y Sullivan, 1971).

Por otra parte, diferentes estudios tanto in vivo (Mineke & Crafts, 1964), como in vitro (Fuhr et al, 1977), han mostrado que independientemente de su efecto calorigénico, la tiroxina ( $T_4$ ) estimula la síntesis de hemoglobina y la eritropoyesis. Desde los trabajos de Christensen y Plum en 1947, se conoce la participación de la glándula tiroidea en la maduración de los glóbulos rojos. Estos investigadores plantearon que la falta de maduración de los reticulocitos en ratas hipofisectomizadas, se debía a la disminución de la función tiroidea. Mordes y colaboradores, en 1983, (ver cuadro 3), observaron que los niveles circulantes de las hormonas tiroideas:  $T_4$  y triyodotironina ( $T_3$ ), así como de tirotropina (TSH) y de la globulina transportadora de las hormonas tiroideas (TBG), aumentaron significativamente en individuos sanos que ascendieron al Monte Everest. Las hormonas también se reportan aumentadas en nativos de las grandes alturas y en sujetos eutiroideos expuestos a altitud simulada de 3,500 msnm, en una cámara hipobárica mantenida a temperatura termoneutral (Sawhney et al, 1985).

Los estudios al respecto utilizando animales de laboratorio son contradictorios. En ratas con dietas deficientes en yodo y sometidas a altitud simulada de 5,500 msnm en cámaras hipobáricas durante 7 a 9 días, se ha observado disminución en el peso de la glándula tiroides y depleción de su contenido en  $T_3$  y  $T_4$  (Surks, 1966). Este autor postuló un bloqueo de la yodación de tirosina y de la reacción de acoplamiento. Otro estudio más reciente (Connors y Martin, 1982), también con ratas sometidas a una  $pO_2$  equivalente a 6,900 msnm, en una cámara hipobárica, indica que los valores de  $T_4$  y  $T_3$  en el plasma fueron significativamente menores; y consignan aumento de TSH, del peso, del contenido de coloide y del epitelio de la glándula; estos autores postulan la existencia de un bloqueo primario.

#### **Cambios Debidos a la Gestación.**

Es bien conocido que la gestación provoca una respuesta adaptativa similar a la observada durante la aclimatación a la altitud. El volumen circulante materno aumenta gradualmente alcanzando su máximo (30 % de incremento en la mujer) en el último tercio de la gestación. La hemodilución secundaria al aumento inicial del volumen plasmático disminuye ligeramente la concentración de eritrocitos; sin embargo, la hematopoyesis del final de la gestación normaliza la cuenta eritrocitaria por lo que en realidad la hembra gestante tiene policitemia verdadera. Esta respuesta adaptativa se acompaña de aumento en el gasto cardiaco (30 a 40%), la frecuencia respiratoria y la ventilación pulmonar (50%); así como disminución de la  $pCO_2$  arterial. También aumenta el metabolismo basal (15%) y la concentración circulante

de hormonas tiroideas. La mayoría de estas respuestas desaparece unas semanas después del puerperio (Houssay, 1969; Schalm, 1975; Guyton, 1976). Estos cambios suceden también en la borrega, algunos de éstos reportados en nuestro país son los de Enríquez y Velázquez en 1988, ellos encontraron aumento significativo en la cantidad de hemoglobina en borregas Rambouillet y tendencias a la alza en glóbulos rojos (CE) y hematocrito, aunque, no fue significativo estadísticamente.

#### **Pérdida o Incapacidad de Adaptación a Altitud.**

Se conoce que el alto grado de aclimatación mostrado por los indígenas nacidos y habitantes de las grandes altitudes puede perderse. Esta situación también llamada Mal de Montaña Crónico desaparece cuando los individuos son transportados a menor altura o al nivel del mar. Existe una gran variabilidad en el tipo y severidad de las alteraciones asociadas a la pérdida de aclimatación, pero los casos más típicos se caracterizan por el alto grado de insaturación de oxígeno arterial y la marcada acentuación de la policitemia. Esta última es secundaria a la caída de la tasa ventilatoria y alcanza valores muy por encima de los mostrados por los individuos adaptados. La policitemia excesiva es un factor negativo de adaptación y su presencia está asociada directamente con la edad del organismo. El número y tipo de leucocitos así como la cantidad de plaquetas se encuentran normales. Existe también una notable hipertrofia del corazón derecho. La hipertensión pulmonar es mayor y se asocia con un incremento anormal del gasto cardiaco. La presión periférica, tanto sistólica como diastólica es usualmente muy baja. En los estudios

**CUADRO 5. PRINCIPALES ESTUDIOS DE ADAPTACION A ALTITUD  
REALIZADOS EN ANIMALES DOMESTICOS.**

AUTOR	AÑO	ESPECIE	ALTITUD(m)	DURACION	OBSERVACIONES
-----					
*+Viault	1891	Describe policitemia en animales expuestos a bajas pO <sub>2</sub> , lo que significa que este elemento es un estímulo para la formación de eritrocitos y hemoglobina.			
*Hall, Dill y Barron	1936	Ovino, conejo y llama	3,050	Perú	La Hb aumenta a mayor altitud, pero en la llama disminuye.
Rotta	1938	Cánidos	4,540	Perú	Nativo Aumenta el volumen de células rojas y de Hb, pero no el volumen plasmático.
Cuba y col	1950	Ovinos	3,600 y 4,000	Perú	Nativo Establece valores hematológicos de la altura en corderos, carneros y borregas. El número de hematíes en los ovinos es una constante con amplios límites de variación. La altura no parece aumentar su número, pero sí la concentración de Hb (aunque poco), el Ht y el VGM, sobre todo en corderos. En cambio HGM y CMHG son menores que en animales de la costa.
Cuba	1951	Ovinos	4,000 y 4,500	Perú	Nacidos ahí Estudio clínico, hematológico y anatomo-patológico en 20 corderos cruza de raza Corriedale de 1 a 2.5 meses de edad. Por los resultados los clasificó en: normales, policitémicos de grado moderado (13 a 14 millones de hematíes/ $\mu$ l), policitémicos compensados (14 a 17 mill. hematíes/ $\mu$ l) y enfermos de Mal de Montaña. Confirman hallazgos anteriores acerca de la similitud en número de hematíes de los animales del nivel del mar y de la altura, tanto para corderos como para animales adultos. Esto lo interpretan como que el carnero puede adaptarse a la altura sin recurrir al mecanismo de la policitemia. El Ht, la Hb y el VGM es mayor que el de la costa, sin embargo la HGM es menor.
Watson	1953	Ovinos	3,500	Perú	Nativo El valor de Hb es mayor. Valores normales para la altura, en la especie. Los animales importados llegan con cifras menores de Hb y en 3 a 4 meses alcanzan los "normales de la altura". En hembras gestantes la Hb tiende a disminuir 1 semana antes del parto y 1 semana después a aumentar.
**Alexander	1960	Bovinos			En ganado nativo es mayor la presión arterial pulmonar.
Blake	1965	Bovinos	2,745 y 3,050	3 meses	El ganado con enfermedad de Brisket mostraba disminución de Ht, VGM, Hb y CMHG, sin cambio GR y HGM; o sea, anemia microcítica medianamente hipocrómica. A mayor enfermedad más anemia. Marcada hipocalcemia, hiperfosfatemia e hiperpotasemia. De menor importancia: leucopenia, linfopenia y eosinopenia, aumento de neutrófilos. Excesiva destrucción de eritrocitos por hemólisis hepática debida a falla congestiva cardiaca.
-----					

**Aluja de y col 1968 Caballos 2,200 y nivel mar México 2 meses** Aumento de la frecuencia cardiaca y de la relación frecuencia cardiaca/frecuencia respiratoria por minuto, hiperventilación antes y después del ejercicio. Incremento de eritrocitos, Ht y Hb; marcada neutrofilia y ligera linfopenia. A los 16 días se invirtió el cuadro: neutropenia, linfocitosis y eosinofilia. La respuesta de leucocitos la consideraron como de estrés a la hipoxia y después como el inicio de adaptación, a los 28 - 35 días los valores se normalizaron.

**Jara 1970 Bovinos 2,686 México 4 meses** Describe la fisiopatología de la Enfermedad de las Alturas en 750 animales, encontró 14.6% de incidencia y 7.3 % de mortalidad. Con depresión, disnea, taquicardia, edema, emaciación progresiva, dilatación yugular y postración. El aumento de presión en arteria pulmonar (a 3000 m fue 2-3 veces mayor) provocó insuficiencia de la válvula aurículo-ventricular derecha. En la necropsia: hidrotórax, hipertrofia miocárdio, dilatación ventricular derecha y cianosis hepática. Dos animales abortaron y los becerros nacidos de vacas recién llegadas presentaron la enfermedad. El curso fue de 15 a 60 días; al disminuir la altitud se recuperan. En sangre, anemia microcítica hipocrómica: incremento del Ht, Hb, GB, VGM, CMHG y HGM, pero no de GR. También neutrofilia y eosinofilia.

**Blunt 1970 Ovinos 7,000 Cámara Hipobárica 3 sem** Los animales con Hb AA produjeron Hb C, entre el 3-7 día. Es incierta la manera como la eritropoyetina inicia la producción de Hb C. Los valores hemáticos se mantuvieron elevados. Ocurrió reticulocitosis entre los días 6-10 y elevación del potasio intraeritrocítico.

**Bianca y Hays 1975 Bovinos; 5,000 Cámara Hipobárica 14 días** El consumo de comida y agua disminuyó, cesando la ganancia de peso. Teleológicamente lo consideran una respuesta adaptativa ya que el metabolismo disminuye, o ser parte de la estimulación simpática que disminuye la motilidad gastrointestinal. La temperatura rectal aumenta 0.4 C (Hays lo observó en borregos y lo atribuyó al aumento de la actividad cardiorrespiratoria). La frecuencia cardiaca incrementó, la respiratoria mostró una gran variación. Las curvas de pH y respiración fueron similares mostrando cambios en ventilación alveolar y resultando en alcalosis respiratoria, sin embargo, la respuesta es relativamente pobre, lo cual podría explicar la pronunciada respuesta eritropoyética (Ht±24%). Vacas y cabras requieren 1 a 2 meses para alcanzar los valores de policitemia de la altura. La curva de viscosidad fue idéntica a la de Ht.

\* (citado por Hurtado, 1945).

+ (citado por Houston y Riley, 1947).

\*\* (citado por Hurtado, 1964).

de la capacidad respiratoria, se encuentra ausencia de hiperventilación; que propicia una disminución de la  $pO_2$  alveolar y provoca un mayor grado de hipoxia, la cual es parcialmente compensada por el aumento de la hemoglobina y el mayor gasto cardiaco. También se nota un incremento en la  $pCO_2$ , no compensada con el aumento proporcional del bicarbonato; dando como resultante la disminución del pH, que indica un grado de acidosis respiratoria. La patogénesis del Mal de Montaña crónico parece estar asociada a una disminución en la sensibilidad del centro respiratorio al estímulo químico del  $CO_2$  sanguíneo, asociado con la edad. Una de las lesiones más importantes es el edema pulmonar y cerebral ya que puede provocar la muerte. Desde el punto de vista biológico estos estudios apuntan a que existe un límite en la capacidad de los grupos humanos estudiados que se adaptan a la altitud y se plantea la necesidad de reevaluar la adaptación humana a las grandes alturas (Cuba, 1951; Hurtado, 1964; Sime, 1975; Richalet, 1988).

Se conoce que los bovinos y los equinos son especies particularmente sensibles a la exposición brusca a la altitud o a bajas presiones de oxígeno y es común que padezcan la Enfermedad de las Alturas; también llamada "Brisket Disease" por Glover y Newson en 1915. Estos autores observaron en bovinos de las montañas de Colorado, E. U. (r.c. Cuba, 1951) un síndrome clínico similar al arriba descrito en el hombre (Blake, 1965; Aluja, 1968; Jara, 1970; West, 1982; ver Cuadro 2).

En los ovinos también se ha descrito la policitemia de la altura (Cuba, 1950); sin embargo y en marcado contraste con lo

anterior, a la especie ovina se le considera como una de las que mejor se adapta a las grandes alturas, e incluso se recomienda la crianza de estos animales en las zonas donde la altitud es inapropiada para los bovinos. Hasta donde sabemos, Cuba (1951) es el único investigador que ha descrito el síndrome del mal de montaña en corderos. El trabajo describe los hallazgos en 20 animales cruza de la raza Corriedale, de 1 a 2.5 meses de edad, nacidos en alturas de 4,000 a 4,500 msnm. De acuerdo a sus resultados hematológicos y anatomo-patológicos, los clasificó en cuatro grupos: normales, policitémicos de grado moderado (animales normales clínicamente pero con eritrocitosis de 13 a 14 millones/ $\mu$ l), policitémicos compensados (normales clínicamente pero con policitemia que fluctuó entre 14 a 17 millones/ $\mu$ l) y enfermos de Mal de Montaña. Este último grupo incluía 5 animales de los que hace una muy completa descripción del síndrome caracterizado por: marcada policitemia, con valores de hasta 18.4 millones/ $\mu$ l y hematocrito de 55 a 68 %; dilatación del ventrículo derecho y hepatomegalia. Se presenta en animales jóvenes de 1 a 3 meses de edad y su evolución es rara vez mayor de un mes. El síntoma más importante fue la marcada disnea que se acentuaba considerablemente con el menor movimiento realizado por el animal; existía taquicardia, siendo difícil determinar la frecuencia cardíaca. Los hallazgos hematológicos reflejan una estimulación de médula ósea circunscrita a la fracción eritropoyética. La fracción leucopoyética se vió poco afectada, aunque en la fórmula leucocitaria se nota linfopenia, eosinopenia o anaeosinofilia y neutrofilia, interpretado como expresión de la hiperfunción de la corteza adrenal. La anatomía patológica mostró abundante líquido en las cavidades,

dilatación del ventrículo derecho, hepatomegalia y degeneración centrolobulillar. Los ganglios linfáticos abdominales estaban muy aumentados. Histológicamente hay atrofia del tejido linfoide. Las glándulas adrenales mostraron zonas hemorrágicas extensas, que comprometían sólo la parte cortical, con hiperplasia o franco estado de "agotamiento" en las células de la cortical. La degeneración basófila descrita en el corazón de los corderos y la hipertrofia adrenal son observaciones originales para esta especie.

**CUADRO 6. PRINCIPALES ESTUDIOS DE ADAPTACION A ALTITUD REALIZADOS EN ANIMALES DE LABORATORIO**

AUTOR	AÑO	ESPECIE	ALTITUD(m)	DURACION
Surks	1966	Ratas	4,572 y 5,486 en Cámara Hipobárica	7-9 días y 4,000 m en Pikes Peak, Colorado USA
En animales con dietas pobres en yodo: menor peso de la glándula, disminución de $T_4$ y $T_3$ en la glándula y de yodo unido a proteína, aumento de diyodotiro-nina y $I^{131}$ en sangre. Postuló un bloqueo en la yodación de tiro-sina y en la reacción de acoplamiento. En animales con dieta normal no hubo cambio.				
Hathorn	1971	Ratas	4,575 Cámara Hipobárica	2,4,6 y 8 hrs.
Administró $Fe^{59}$ por intubación gástrica. Aumentó la absorción a las 6 y 8 hrs de hipoxia, pero la médula osea no captó más. Sugiere que la absorción sucede por cambios en la mucosa intestinal.				
Eaton y col	1974	Ratas	9,180 Cámara Hipobárica	90 minutos
Incremento de la afinidad de la Hb por el $O_2$ , como un modo efectivo de "adaptación" a una severa disminución de $pO_2$ . El Difosfo Glicerato eritrocítico disminuye.				
Connors y Martin	1982	Ratas	6,900 Cámara Hipobárica	5 semanas
Disminuyen niveles circulantes de $T_4$ y $T_3$ , y aumenta TSH. El peso de la tiroides fue mayor así como el coloide, el epitelio estaba elevado. Plantean que existe un bloqueo primario.				

## V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA EXPERIMENTAL.

Como se revisó en las secciones anteriores y hasta donde sabemos, en nuestro país no se han llevado a cabo estudios en los que utilizando parámetros fisiológicos ad hoc, se valore la capacidad adaptativa de ovinos cuando son introducidos a un nuevo habitat. Igualmente, en la literatura internacional, son escasos los trabajos que analizan las respuestas adaptativas de ovinos llevados a regiones altas. En mucho menor grado, se han estudiado las adaptaciones fisiológicas a la altitud, cuando los animales enfrentan además la demanda impuesta por la gestación. Por todo lo anterior y aprovechando la posibilidad de contar con un hato de animales que se desarrollaron a baja altitud (menos de 1000 msnm), que fueron aclimatados a nivel del mar por lo menos durante cinco meses, y que serían trasladados bruscamente (24 horas) a 2,600 msnm; se diseñó el presente estudio, planteándose los siguientes objetivos:

- 1) Evaluar mediante la medición de diversos parámetros fisiológicos, la instalación y el curso temporal de la respuesta adaptativa que exhiben un grupo de ovinos transportados en forma aguda del nivel del mar a 2,600 msnm, con una  $pO_2$  disminuída un 26 %.
- 2) Analizar en particular los cambios hemáticos a mediano plazo, desarrollados por ovinos introducidos al altiplano mexicano, zona importante en la ovinocultura nacional.

3) Relacionar la evolución de los cambios hemáticos con la respuesta cardiopulmonar y el desarrollo de la gestación, durante la adaptación a la altitud.

4) Describir los cambios circulantes en las hormonas tiroideas, que en otras especies se conoce acompañan los arreglos fisiológicos adaptativos a altitud.

5) Distinguir las estrategias fisiológico-adaptativas a altitud, entre animales gestantes y no gestantes.

La importancia de este conocimiento es obvia, si se considera que la capacidad y respuesta adaptativa de los animales tendrá repercusión inmediata en su supervivencia y en la subsecuente función de producción. Aun cuando, tradicionalmente, se califique a los ovinos como una especie de fácil adaptación a la altitud.

## MATERIAL Y METODOS.

### ANIMALES.

Se estudiaron 30 borregas Corriedale, gestantes y no gestantes, escogidas al azar de un hato de 200. Los animales provenientes de Nueva Zelanda (latitud 44° S), pasaron cuando menos cinco meses al nivel del mar que incluyeron: el acopio y empadre en el puerto de Canterbury, N.Z.; el traslado en barco y la llegada al puerto de Manzanillo, México. Después de haber mantenido un estrés crónico de traslado en barco (un mes) y camión (24 horas); el estudio se inició a los 4 días del arribo a la granja "El Exilio", situada en el municipio de Villa Nicolás Romero, Edo. de México (latitud 20° N); a una altitud de 2,600 msnm, presión atmosférica de 540 mmHg (disminuida un 26 % con relación al nivel del mar). Con un clima C(wo)(w)b(i'), según la clasificación de Köppen modificada por García (1973).

Los animales de aproximadamente 18 meses de edad recibieron el mismo manejo que el resto del hato, el cual consistió en pastoreo por la mañana (8:00 a 17:00 h) y por la tarde suplementación en el corral, con cortes de avena (aproximadamente 500 g por animal), tamo de maíz (200 g/animal) y sales minerales (mezcla comercial, ad libitum). Al llegar los animales se desparasitaron, a los que no tenían identificación se les puso un arete y todos se mantuvieron bajo constante vigilancia clínica. Diariamente se registraron la temperatura máxima y mínima, la radiación y la humedad relativa ambientales.

No había otros borregos en la granja por lo que no fue

posible comparar las variables estudiadas en animales previamente establecidos, y con las mismas condiciones de manejo. Incluso, al ser ésta una raza que se estaba introduciendo al país, no podía contarse con animales adaptados del mismo tipo como controles.

#### **PROTOCOLO DE ESTUDIO.**

Se diseñó un protocolo de estudio longitudinal en el cual cada individuo representaría su propio control. El estudio se inició en junio de 1982 y terminó en noviembre del mismo año, cinco semanas después del periodo de partos. Durante los primeros dos meses de esta etapa, se registraron y obtuvieron semanalmente los datos fisiológicos, las muestras sanguíneas y las de heces. Posteriormente, las mismas variables se registraron cada dos semanas. Estos procedimientos siempre se iniciaron aproximadamente a las 09:30 horas y eran efectuados por las mismas personas. La valoración de las variables se iniciaba 30 minutos después de haber separado a los animales en estudio del resto del hato y al término de las misma los animales se reincorporaban al rebaño.

#### **REGISTRO DE VARIABLES FISIOLÓGICAS Y OBTENCION DE MUESTRAS.**

Durante la etapa de campo se registraron las siguientes variables:

- Frecuencia cardiaca (FC) y respiratoria (FR) utilizando un estetoscopio común, apoyándolo sobre la pared torácica para la auscultación.
- Temperatura rectal (TR) registrándola directamente con un termómetro clínico.

- Peso corporal (PC), se usó una balanza de machete.
- Al mismo tiempo se obtenían muestras de sangre por venopunción yugular, usando tubos Vacutainer con EDTA como anticoagulante, y heces directamente del recto.
- Durante la toma de muestras se hacía un examen clínico de los animales anotando las observaciones y los tratamientos aplicados.

#### ANÁLISIS Y DETERMINACIONES DE LABORATORIO.

Las muestras sanguíneas eran llevadas al laboratorio en donde una parte se centrifugaba para obtener el plasma, el cual se congelaba inmediatamente para posteriormente cuantificar hormonas tiroideas:  $T_4$ ,  $T_3$  y triyodotironina reversa [ $rT_3$ ], por radioinmunoanálisis homólogo (Aceves y col., 1982; Ruíz-J y col., 1984). Con la sangre restante, se realizaba una biometría hemática que incluía la determinación y análisis de los siguientes parámetros:

1) Conteo Total de Eritrocitos (CE) y de Leucocitos (GB).

Se utilizó el hemocitómetro de Neubauer, diluyendo en las pipetas de Thoma con los reactivos de Hayem y Türk respectivamente (Schalm, 1975; Benjamin, 1978).

2) Determinación del Volumen de Eritrocitos Aglomerados (Ht). Se practicó de acuerdo a la técnica de microhematocrito centrifugando durante 20 minutos a 11,000 rpm (Schalm, 1975).

3) Cuantificación de Hemoglobina (Hb). Por medio de la

técnica colorimétrica de oxihemoglobina (Medway, 1973; Coles, 1980).

4) Cálculo de la Concentración Media de Hemoglobina Globular (CMHG), del Volumen Globular Medio (VGM) y de la Hemoglobina Globular Media (HGM). Se emplearon las fórmulas ideadas por Wintrobe (Wintrobe, 1929 y 1932).

5) Determinación de la Fragilidad Eritrocítica (FE). Se hicieron diluciones sucesivas de cloruro de sodio de 0.25, 0.30, ... a 0.85% y se cuantificó mediante colorimetría el grado de hemólisis (Perk y col., 1964; Schalm, 1975).

6) Medición del Diámetro Eritrocítico (DE). Se utilizó un micrómetro ocular calibrado. En el frotis sanguíneo se observaron las diferencias de tamaño en el eritrocito; se medían cinco células grandes, cinco medianas y cinco pequeñas en cada frotis de ese mismo animal, para obtener el valor promedio para esa muestra. Este parámetro sólo se evaluó en dos animales de cada grupo elegidos al azar y se midieron las muestras correspondientes a las semanas 1, 3, 5, 7, 11, 15, 19, y 23 (Cuba, 1951; Schalm, 1975).

7) Conteo Diferencial de Leucocitos. Se hizo determinando cien células en el frotis sanguíneo, teñido con colorante de Wright (Schalm, 1975).

8) Cuantificación de Proteínas Totales (PT). En el plasma obtenido en el tubo de microhematocrito se cuantificaron las proteínas totales por refractometría (Wolf y col, 1962; Kaneko, 1980).

9) A la muestra de heces se le hicieron exámenes de sedimentación y conteo de huevos de parásitos, en la cámara de Mc Master (Lapage, 1976).

#### **ANALISIS Y PRESENTACION DE LOS RESULTADOS.**

Grupos de Animales. Con base en las fechas de parto de aquellos animales que lo presentaron, los resultados se integraron en los siguientes tres grupos:

**Grupo I.** Conformado por 7 hembras que no parieron y que, por lo tanto, se consideraron como no gestantes. Este grupo constituyó en cierta medida un grupo testigo, ya que se trata de animales que únicamente enfrentaron la demanda de adaptación a la altitud, soportando la disminución de 26% en la presión del O<sub>2</sub> ambiental. El grupo se refiere como G-I.

**Grupo II.** Este grupo comprende 10 hembras, las cuales a juzgar por las fechas de parto tenían menos de ocho semanas de gestación al momento de su arribo a la granja. Es decir, se trata de animales cuya gestación se encontraba en el primer tercio cuando llegaron a México. Este grupo se designó como G-II.

**Grupo III.** También incluye 10 hembras. En este caso se trata de aquellos animales con más de diez semanas de gestación al momento de su arribo a la granja; es decir, se encontraban en el segundo tercio de la misma. Este grupo fue llamado G-III.

**Grupo CM.** Este es un grupo que no se considera parte del total de animales que entraron en el experimento, porque se trató

de un grupo de 10 ovejas cuyas muestras se obtuvieron y analizaron una sola vez, con el objeto de descartar el efecto "inespecífico" que el manejo y las manipulaciones experimentales pudieran tener sobre las variables analizadas. Estas hembras fueron elegidas al azar en la décima semana del estudio. Nunca antes habían sido manipuladas de esta manera y se les sometió a los mismos procedimientos para la toma de muestras. Los resultados de este grupo constituyen un "control de manipulación" y se refieren como G-CM. Sus resultados se muestran en una sola ocasión.

Valores de Referencia. Considerando que las comunicaciones sobre los valores hematológicos normales de la especie ovina carecen de criterios uniformes y presentan intervalos muy amplios (Cuba, 1950; Hudson y Osborne, 1954; Ullrey *et al.*, 1965) (ver cuadro 7), en este trabajo se decidió utilizar como valores normales de referencia para los leucocitos, los obtenidos de los mismos animales del presente estudio y que fueron publicados por Van Scoit (1985), en su tesis de licenciatura. Dichos valores se obtuvieron como sigue:

a) Se asumió, a priori, que durante el tiempo que abarcó el estudio, los valores de las diferentes variables analizadas tendrían en cada grupo su propio perfil temporal, y que ello podría repercutir en el valor medio de todos los datos para cada variable.

b) Así, una vez obtenidas las medias de las diferentes variables para cada grupo, se probó mediante análisis de varianza si existía diferencia significativa entre ellos. Como no se encontraron estas diferencias entre grupos, se asumió que todos

los animales pertenecían a una misma población y se reunieron todos los datos de cada una de las variables analizadas, para obtener el valor de la media poblacional o "gran media" y su desviación estándar. Estos valores se consideraron como los valores normales de referencia, ya que fueron fruto de más de 300 observaciones cada uno.

Este procedimiento permitió hacer comparaciones contra el valor de referencia para las diferentes semanas (muestreos), dentro del mismo grupo; independientemente de las comparaciones entre los grupos y entre las fases.

Valores Basales. Comprenden los valores obtenidos en el primer muestreo que se realizó en los animales al cuarto día de su arribo a la granja. La cantidad de espécimen obtenida en esa ocasión no permitió trabajar todas las técnicas. Los resultados de las variables cuantificadas en este primer muestreo, fueron semejantes en todos los grupos estudiados, por lo que se les consideró como valores basales del estudio.

Curso Temporal de la Respuesta Adaptativa. Para el análisis de los resultados, el periodo total de observación se dividió en tres fases o estadios. Estas fases se establecieron a partir del comportamiento temporal que exhibieron las variables analizadas en el grupo de animales no gestantes. Como ya se mencionó, los animales del G-I se consideran como el grupo testigo del estudio en lo que respecta a la respuesta adaptativa a la altitud, ya que ellos sólo enfrentaron el estrés o esfuerzo de adaptación a dicha demanda. Las tres fases fueron designadas como:

**Fase Inicial o Aguda.** Este estadio abarcó las primeras tres semanas del estudio.

**Fase Subaguda.** Comprende de la semana 4 a la 7 del estudio.

**Fase de Estabilización.** Abarca de la semana 8 en adelante, en esta fase se presentaron los partos.

#### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS.**

Todos los resultados se expresan como el valor promedio,  $\pm$  la desviación estándar. Las variables de respuesta bajo estudio fueron analizadas de acuerdo a un diseño completamente al azar con arreglo factorial de tratamientos, considerando los siguientes modelos:

$$Y = \mu + \epsilon_{EF(i)} + \epsilon_{M(j)} + \epsilon_{EF(i)*\epsilon_{M(j)}} + \epsilon_{ijk}$$

$$Y = \mu + \epsilon_{EF(i)} + \epsilon_{P(j)} + \epsilon_{EF(i)*\epsilon_{P(j)}} + \epsilon_{ijk.pa}$$

Donde:

Y = Variable de respuesta

$\mu$  = Media poblacional

$\epsilon_{EF}$  = Efecto estadio (fisiológico) reproductivo del animal (i = no gestantes; gestantes con < 6 sem.; gestantes con > de 6 sem. a su arribo a México).

$\epsilon_M$  = Efecto de muestreo (j = 1...13 semanas)

$\epsilon_P$  = Efecto de período (j = 1...3 períodos)

$\epsilon_{EF*\epsilon_M}$  = Interacción estado reproductivo- efecto de muestreo

$\epsilon_{EF*\epsilon_P}$  = Interacción estado reproductivo y efecto de período

$\epsilon_{ijk}$  = Error aleatorio

Las diferencias entre medias fueron analizadas por la prueba de Tukey (Daniel, 1979; Steel y Torrie, 1980).

## VI. RESULTADOS

### VALORES BASALES

Como se resume en la Figura 2, en la primera muestra (semana 1 de todos los cuadros), los valores de todas las variables analizadas fueron similares en los tres grupos de animales estudiados. Por esta razón se les consideró como los valores basales, y constituyen no solamente el punto de partida del estudio sino también un importante punto de comparación por su comportamiento mismo.

Los resultados correspondientes al conteo diferencial de leucocitos fueron presentados en extenso en otro trabajo (Van Scoit, 1985), en el cual se reportan los valores de referencia obtenidos según se señaló en la sección de material y métodos, aquí se presentan en las figuras 15 y 16 y comparan con los obtenidos por otros autores en el apéndice 1. Por esta razón y con el fin de analizar los cambios en estas células durante la adaptación a altitud, en esta tesis sólo se mencionan los cambios más importantes. Cabe mencionar, que no existió correlación entre los análisis coproparasitoscópicos y el conteo de eosinófilos; así como entre los hallazgos clínicos y los resultados de leucocitos.

En los cuadros 7 a 18 se presentan los promedios por muestreo, grupo, semana y período para cada una de las variables analizadas; en las figuras 3 a 14 se encuentran los valores de las mismas variables por grupo y período. Para una mejor descripción del fenómeno, aquí se presentan los resultados de cada fase en conjunto y se hace referencia a los cuadros y figuras neces-

rios en cada caso.

#### FASE AGUDA

##### **Variables Hemáticas y Cardiopulmonares**

Fórmula Roja. Durante este período (semanas dos y tres) como puede observarse en los cuadros 7 y 8, los tres grupos exhibieron, con respecto a los valores basales, una disminución significativa ( $p < 0.05$ ) del Ht, así como un aumento ( $p < 0.05$ ) de la Hb. La fragilidad eritrocitaria fue significativamente menor ( $p < 0.01$ ), en la segunda que en las siguientes semanas (G-I,  $0.56 \pm 0.08$  vs  $0.73 \pm 0.06$ ; G-II,  $0.57 \pm 0.09$  vs  $0.69 \pm 0.09$  y G-III,  $0.57 \pm 0.08$  vs  $0.73 \pm 0.06$ ). Sólo en las ovejas del G-III (animales con más de seis semanas de gestación), este aumento de la resistencia persistió hasta la tercera semana ( $0.56 \pm 0.18$ ). En el diámetro eritrocítico, no se observaron diferencias durante esta fase.

Fórmula Blanca. En la tercera semana de la fase aguda, los animales del G-II y del G-III presentaron leucocitosis, que coincidió con una tendencia a la neutrofilia y con marcada desviación a la izquierda en el G-III y menor en el G-II (Figura 16 a y b). También se observó eosinofilia significativa, sólo en el G-III.

Variables Cardiopulmonares. Como se resume en la Figura 8, la frecuencia cardíaca en los animales del G-I fue significativamente menor ( $p < 0.05$ ) que la de los otros grupos; mientras que las ovejas con más de seis semanas de gestación (G-III) exhibieron los valores más elevados. En contraste, la frecuencia respiratoria, tendió a aumentar en todos los grupos hacia la semana 3 (Cuadro 13).

## Tironinas y Temperatura Corporal

En los animales del G-I los niveles de las dos tironinas bioactivas, la tiroxina y la triyodotironina, mostraron un incremento significativo y sostenido; la  $T_4$  aumento de  $3.4 \pm 0.96$  a  $5.95 \pm 1.08$   $\mu\text{g/dl}$  y la  $T_3$  de  $65.0 \pm 15.0$  a  $129.3 \pm 37.4$   $\text{ng/dl}$  (Cuadros 16 y 17). Concomitantemente y sólo en los animales del G-I (Cuadro 15 y Figura 10), se observó un incremento agudo y transitorio en la temperatura rectal. En contraste, en las ovejas preñadas (G-II y G-III), sólo aumentaron los niveles de  $T_3$ . Durante esta fase los animales del G-III (Cuadro 17 y Figura 12), alcanzaron sus valores más elevados de  $T_3$  de todo el estudio ( $123.9 \pm 46.6$   $\text{ng/dl}$ ) (tercera semana), y este incremento coincidió con sus valores más bajos de triyodotironina reversa ( $95.0 \pm 27.0$   $\text{ng/dl}$ ).

### FASE SUBAGUDA

#### Variables Hemáticas y Cardiopulmonares

Fórmula Roja. En esta fase, los tres grupos exhibieron una clara respuesta hematopoyética (Cuadros 8 y 9; y Figuras 4 y 5). Aumentó la CE y la concentración de Hb, y se observó la presencia de macrocitos en la sangre periférica. Durante la quinta semana, el diámetro promedio de los eritrocitos en los tres grupos fue de  $5.33 \pm 1.24$   $\mu\text{m}$  ( $n = 75$ ), cifra significativamente mayor que el valor basal ( $4.85 \pm 1.16$   $\mu\text{m}$ ;  $n = 90$ ).

Fórmula Blanca. El G-II presentó leucopenia en la cuarta semana (Figura 15) y en todos los grupos aumentaron los neutrófilos juveniles (en banda) a intervalos de una semana. Este incremento

se observó primero (cuarta semana) en los animales del G-III, una semana después en el G-II y finalmente, durante la sexta semana, en el G-I. En este último, el incremento no llegó a ser estadísticamente significativo (Figura 16a).

Variables Cardiopulmonares. En todos los grupos la FC mostró una tendencia a disminuir con respecto a la fase anterior; este comportamiento en el promedio de los tres grupos, fue estadísticamente significativo (Cuadro 14 y Figura 8). Por el contrario, la FR mostró en los tres grupos un incremento que, en promedio alcanzó a ser significativo. En el G-III, se alcanzó el valor más alto de todo el estudio durante este período una semana antes de los partos de ese grupo (Cuadro 13 y Figura 9).

#### **Tironinas y Temperatura Corporal**

En este período, los tres grupos de animales presentaron, en promedio, las concentraciones circulantes de  $T_4$  más altas (Figura 11). La  $T_3$  de los animales del G-I y G-II, también alcanzó sus valores más elevados de todo el estudio ( $134.6 \pm 40.2$  y  $140 \pm 80.1$  ng/dl, respectivamente) (Cuadro 17). Aunque en las ovejas del G-III los valores de  $T_4$  también alcanzaron su valor más alto ( $9.0 \pm 1.3$  µg/dl), los niveles de  $T_3$  disminuyeron significativamente hasta alcanzar valores similares a los basales ( $84.4 \pm 37.8$  ng/dl) (Cuadros 16 y 17). Por lo que respecta a la TR, el G-I recobró sus valores normales, semejantes a los de los otros grupos; que se mantuvieron sin cambios (Cuadro 15 y Figura 10).

#### **FASE DE ESTABILIZACION**

En este período del estudio y sólo en los animales del G-I, los valores de prácticamente todas las variables analizadas exhi-

bieron un descenso con respecto a la fase previa; o bien, se mantuvieron estables (Cuadros 8, 9, 11, 12, 13, 14, y 17). En contraste, durante esta misma fase del estudio ocurrieron cambios en la mayoría de las variables, asociados a los partos de los grupos restantes. En el caso del G-III, los partos ocurrieron durante las semanas 8 a 10 y en el G-II, en las semanas 12 a 14 del estudio.

#### **Variables Hemáticas y Cardiopulmonares**

**Fórmula Roja.** En esta fase, los tres grupos en conjunto mostraron los valores más altos del Ht, la Hb, la CE, la HGM y la CMHG; al mismo tiempo que el VGM mostró los valores más bajos (Cuadros 7 a 12). Durante el período posparto, los valores de Ht, Hb y CE en los animales del G-III, se elevaron llegando ser significativo este incremento en la semana 13 (Cuadros 7, 8 y 9). Por el contrario, durante el período de partos o posteriormente, los animales del G-II no mostraron modificaciones de los valores hemáticos con respecto a los animales no gestantes.

**Formula Blanca.** Durante el posparto del G-III se observó leucocitosis ( $GB = 7.46 \pm 1.1$  vs  $9.57 \pm 1.9$  miles/ $\mu$ l) (Figura 15); neutrofilia ( $1469 \pm 457.5$  vs  $2768.4 \pm 989.6$  miles/ $\mu$ l) y eosinopenia no significativa (Figura 16).

**Variables Cardiopulmonares.** Se registró una tendencia a disminuir de la FC, particularmente en el G-I el que además se estabilizó y, en el G-III en el que esta baja llegó a ser significativa ( $p < 0.05$ ) entre este período y el agudo. Por otra parte, el G-I presentó en promedio de todo el estudio, valores de FC más bajos que los grupos de ovejas gestantes. Por el contrario de la FC, el

número de respiraciones por minuto fue aumentando en los tres grupos durante el final de la fase subaguda y en la de adaptación, en el G-II, este incremento fué significativo ( $p < 0.05$ ) al compararlo con la fase aguda. En el G-III se vió una caída después de los partos, pero no tuvo significancia en los datos globales.

#### **Tironinas y Temperatura Corporal**

Durante esta fase del estudio los niveles de las dos tironinas bioactivas  $T_4$  y  $T_3$ , en los tres grupos de ovejas, exhibieron una disminución que se acercó a los valores basales (Figuras 11 y 12). En el caso de la  $T_3$  fue la fase de niveles más bajos, principalmente a costa de los grupos de ovejas gestantes (Figura 12 y Cuadro 17). Al mismo tiempo, sólo el G-I exhibió en esta fase un incremento significativo de  $rT_3$  (Figura 13). Por otra parte, la TR en esta fase incrementó en el G-II y el G-III.

#### **Peso Corporal y Proteínas Plasmáticas**

Durante el intervalo que abarcó el estudio, el peso corporal aumentó  $5.2 \pm 2.3$  kg en los animales no gestantes (grupo I). En contraste, en los gestantes, el peso disminuyó  $1.6 \pm 1.2$  kg y  $4.0 \pm 1.1$  kg en los animales del G-II y en los animales con la gestación más avanzada (G-III), respectivamente (Figura 17). Concomitantemente el G-III mantuvo en promedio los niveles más bajos de proteínas plasmáticas durante todo el estudio (Figura 14 y Cuadro 19).

#### **CONTROL DE MANIPULACION**

Los resultados obtenidos de comparar la FC y la FR entre los

animales que constituían el grupo de estudio (G-I + G-II + G-III, n = 27) con los del G-CM (n = 10), en la semana diez se presentan en la figura 18. Los animales del G-CM aun cuando no habían sido manejados para muestreo en ningún momento, no mostraron diferencias significativas en estas variables con los del estudio que tenían nueve experiencias de manejo anteriores.

VALORES BASALES

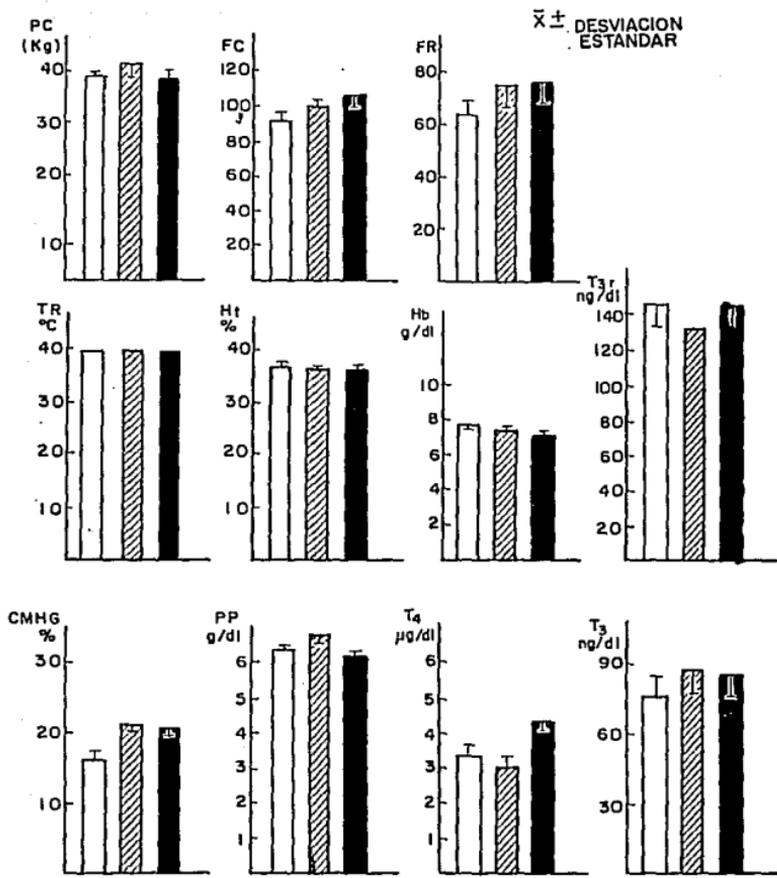
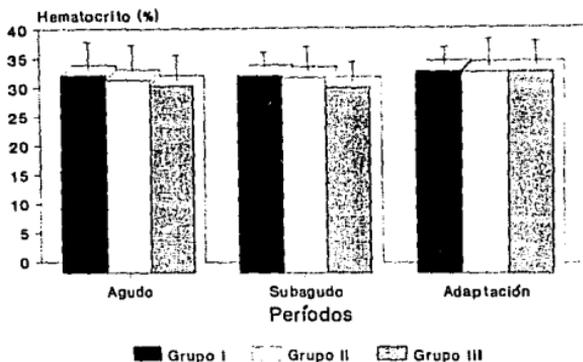
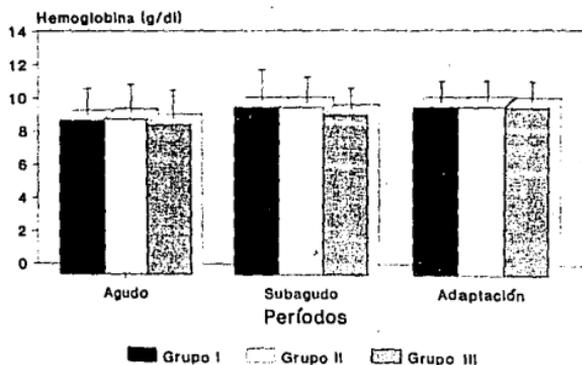


Figura 2. Valores de las variables analizadas, obtenidos en el primer muestreo (4º día del arribo). G-I= barra clara, G-II= barra jaspeada y G-III= barra oscura. No existió diferencia significativa entre los grupos.

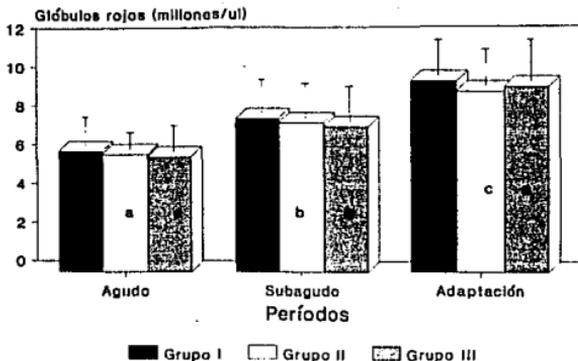


**Figura 3. Valores promedio del hematocrito, por grupo y período.**

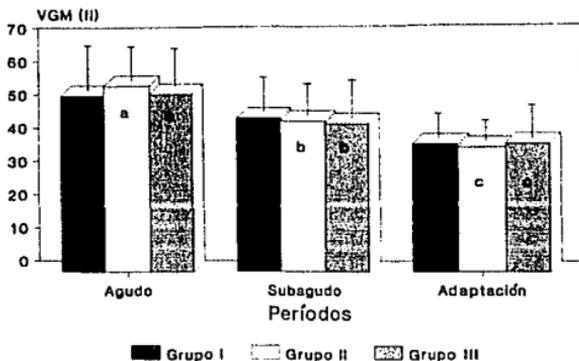
A pesar de que esta variable mostró diferencias significativas con los valores reunidos por período de estudio o grupos de ovejas (Cuadro 8), cuando los valores se disecaron por período y grupo como aquí se muestra, no se alcanzaron diferencias significativas.



**Figura 4. Valores promedio de la hemoglobina, por grupo y período.** Aun cuando la concentración de hemoglobina se incrementó en los períodos subagudo y de adaptación el incremento no alcanzó a ser significativo cuando se consideraron los grupos en forma aislada.



**Figura 5. Valores promedio de glóbulos rojos, por grupo y período.** Los tres grupos de ovejas mostraron un claro incremento escalonado en el número de glóbulos rojos en cada período. Literales distintas indican diferencias significativas a  $p < 0.05$ .



**Figura 6. Valores promedio del volumen globular medio, por grupo y período.** Esta variable presentó un comportamiento inversamente proporcional al número de eritrocitos. Los tres grupos mostraron un decremento significativo y escalonado en cada uno de los períodos del estudio. Literales diferentes indican diferencias significativas a  $p < 0.05$ .

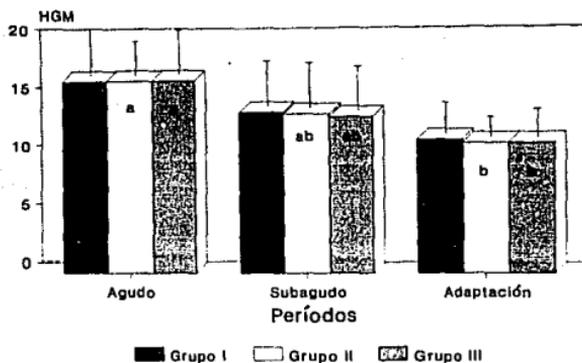


Figura 7. Valores promedio de la hemoglobina globular media, por grupo y período. La concentración de hemoglobina en los eritrocitos al igual que el volumen corpuscular mostró un descenso en los tres grupos que alcanzó a ser significativo en este caso hasta el período de adaptación. Literales distintas indican diferencias significativas a  $p < 0.05$ .

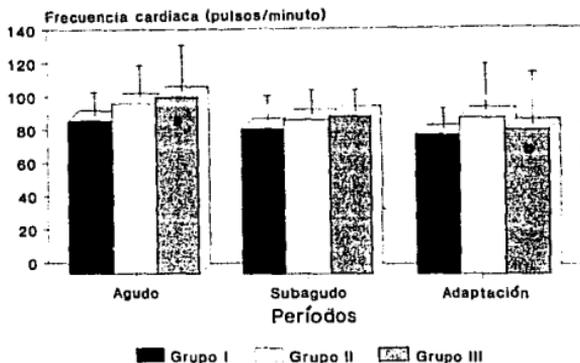
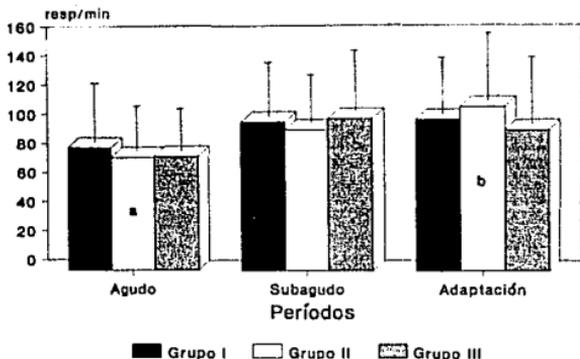
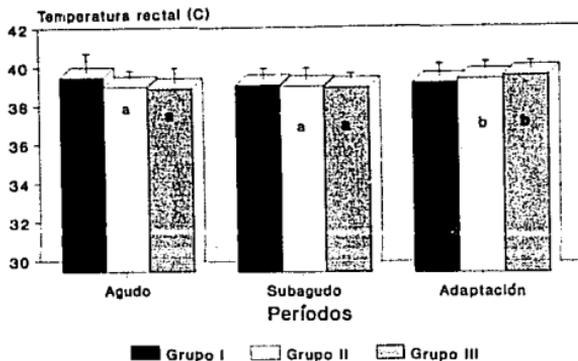


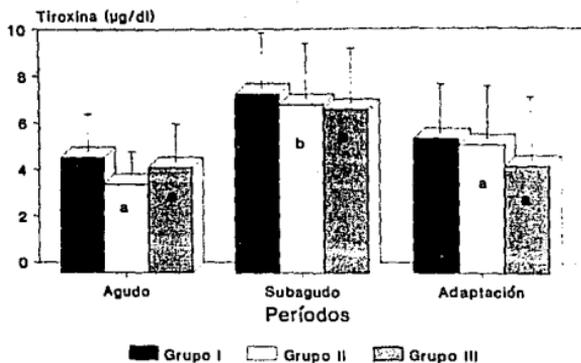
Figura 8. Valores promedio de la frecuencia cardiaca, por grupo y período. Los tres grupos de ovejas, mostraron en conjunto una disminución de la frecuencia cardiaca en los períodos subagudo y de adaptación. Sin embargo, el grupo de ovejas con gestación avanzada fue el que mayores cambios manifestó y por sí solo alcanzó una significancia ( $p < 0.05$ ) en la disminución entre los períodos agudo y de adaptación.



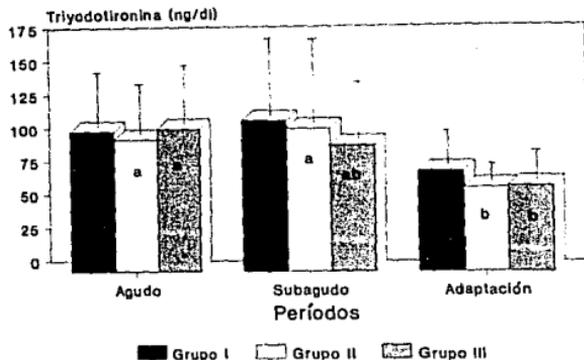
**Figura 9.** Valores promedio de la frecuencia respiratoria, por grupo y período. El promedio de los tres grupos manifestó un incremento de la frecuencia respiratoria que alcanzó diferencias significativas a partir de la sexta semana. Sin embargo cuando se diseccionaron los promedios por grupo y período sólo el G-II muestra un incremento significativo ( $p < 0.05$ ) entre el período agudo y el de adaptación.



**Figura 10.** Valores promedio de la temperatura rectal, por grupo y período. Durante el período agudo, el G-I mostró una mayor temperatura rectal que los grupos de ovejas gestantes; posiblemente asociado con el incremento agudo de T4 en la semana 2 (Cuadro 17). Durante el período de adaptación fueron ahora los grupos de ovejas gestantes los que mostraron un incremento en esta variable; probablemente como respuesta a los incrementos de la tiroxinas bioactivas observados en estos grupos durante los períodos peripartos (Cuadros 17 y 18). Literales distintas indican diferencias significativas a  $p < 0.05$ .



**Figura 11. Valores promedio de tiroxina, por grupo y período.** Aun cuando la latencia en el incremento de esta hormona mostró diferencias asociadas al estado reproductivo de los animales (Cuadro 17), el período subagudo fue en el que los tres grupos alcanzaron las concentraciones plasmáticas más altas de la hormona. Literales distintas indican diferencias significativas a  $p < 0.05$ .



**Figura 12. Valores promedio de triyodotironina por grupo y período.** Al igual que lo ocurrido en forma global, la concentración plasmática de triyodotironina mostró en los tres grupos una disminución significativa ( $p < 0.05$ ) en el período de adaptación.

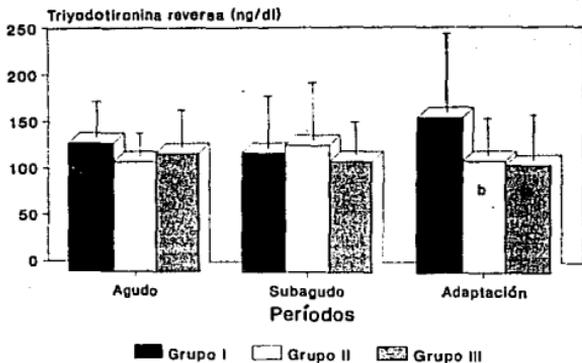


Figura 13. Valores promedio de triyodotironina reversa, por grupo y período. El G-I fue el grupo que mostró en promedio las concentraciones más altas de esta hormona (Cuadro 19); y aquí podemos observar que fueron los valores del periodo de adaptación los que en mayor medida participaron en esa diferencia. Literales distintas indican diferencias significativas a  $p < 0.05$ .

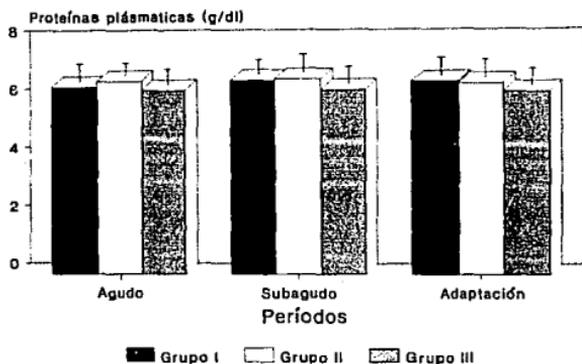
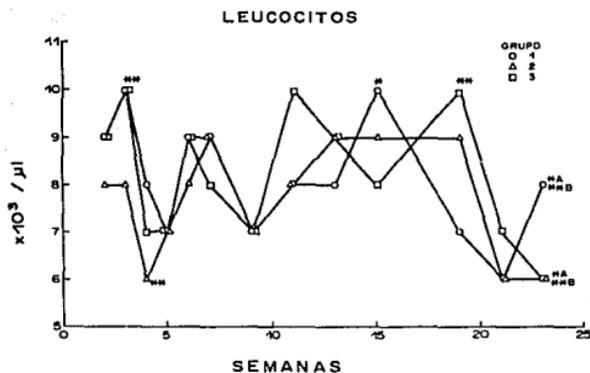
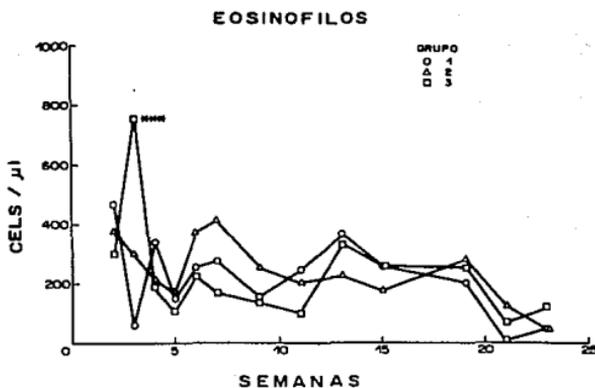
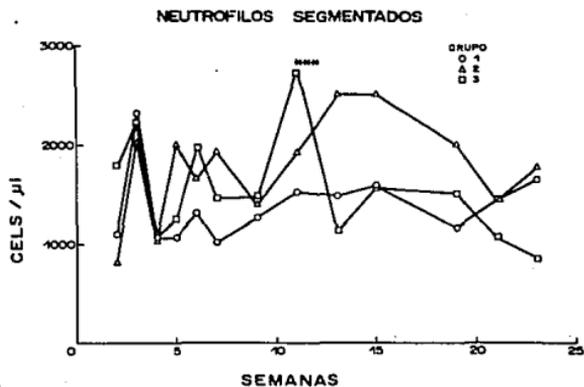


Figura 14. Valores promedio de las proteínas plasmáticas, por grupo y período. El G-III mostró en promedio los valores más bajos de proteínas plasmáticas; y aquí se observa que esta condición se mantuvo a lo largo de los tres periodos de estudio. Literales distintas indican diferencias significativas a  $p < 0.05$ .



**Figura 15. Perfil temporal de la cuenta total de leucocitos. Los asteriscos indican diferencias entre los valores de esos grupos con respecto a la gran media (\* =  $p < 0.05$ , \*\* =  $p < 0.01$ ).**



**Figura 16. Perfil temporal del conteo diferencial de leucocitos a lo largo del estudio. Los asteriscos indican diferencias de los valores de cada uno de los grupos señalados en esa semana con respecto a la media general. (\* =  $p < 0.05$ , \*\* =  $p < 0.01$ , \*\*\* =  $p < 0.005$ ).**

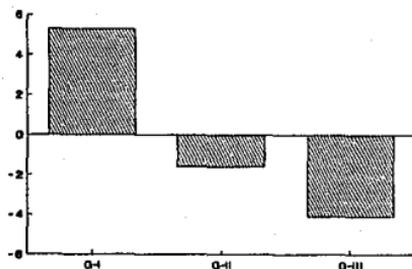


Figura 16. Cambios de peso durante el tiempo que abarcó el estudio. La línea cero o basal representa el promedio de peso con que contaba cada grupo al inicio del estudio, en todos los grupos las barras indican ganancias o pérdidas de peso con respecto al valor inicial.

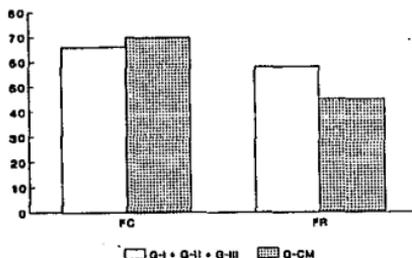


Figura 17. Frecuencias cardíaca y respiratoria entre los animales del estudio y el grupo control de manejo. Comparación de los valores de frecuencias cardíaca (FC) y respiratoria (FR), entre los animales del estudio (AE, n = 27) y los del grupo control de manejo (G-CM, n = 10), en la décima semana del estudio. No se encontraron diferencias significativas.

CUADRO 7. VALORES PROMEDIO DEL HEMATOCRITO (%), POR SEMANA Y GRUPO.

Grupo	S e m a n a s										X/grup
	1	2	3	4	5	6	7	9	11	13	
G I	37.0	28.3	34.4	33.9	34.5	32.5	34.1	34.3	33.2	35.7	34.02 <sup>AA</sup>
±	4.08	2.08	2.23	3.18	3.27	0.55	2.04	1.8	1.72	3.35	2.93
G II	35.2	29.4	34.7	32.9	33.7	33.3	33.6	32.6	32.1	38.0	33.61 <sup>AB</sup>
±	2.86	4.96	2.6	4.91	2.87	3.09	4.62	3.0	2.81	3.4	3.99
G III	35.5	29.0	32.2	30.6	31.8	32.8	31.8	31.3	34.9	37.2	32.57 <sup>BB</sup>
±	2.51	2.78	2.64	1.88	2.28	3.23	3.73	3.28	2.34	1.58	3.47
X/sem	35.72	29.05 <sup>+</sup>	33.71	32.29	33.20	32.92	33.12	32.60	33.22	37.12 <sup>*</sup>	
±	2.91	3.50	2.68	3.64	2.89	2.69	3.77	2.97	2.61	2.96	
X/per			32.85 <sup>aa</sup>				32.89 <sup>aa</sup>			34.34 <sup>bb</sup>	
±			4.02				3.25			3.48	

Se presentan las medias ± la desviación estándar para cada semana de muestreo de los tres grupos que constituyeron el estudio. Además en la columna vertical de la extrema derecha y en la cuarta columna horizontal, se presentan la media global ± la desviación estándar por grupo y por semana respectivamente. Finalmente en la última columna horizontal, sobre la semana en que finaliza cada período aparece su media global. Literales distintas indican diferencias significativas a una  $p < 0.05$ .

\* Fue la semana con el valor significativamente más alto a excepción de la semana 1.

+ Fue la semana con el valor significativamente más bajo que el resto del estudio.

CUADRO 8. VALORES PROMEDIO DE HEMOGLOBINA (g/dl), POR SEMANA Y GRUPO.

Grupo	S e m a n a s										X/Grup
	1	2	3	4	5	6	7	9	11	13	
G I	7.73	9.73	9.90	10.13	10.53	9.42	10.03	9.91	9.97	10.24	9.85 <sup>AA</sup>
±	0.88	1.22	1.25	1.04	1.41	0.82	0.82	1.04	1.35	1.02	1.19
G II	7.62	9.99	10.11	10.21	10.16	10.01	9.89	9.69	9.52	10.89	9.88 <sup>AA</sup>
±	0.32	1.81	0.94	0.71	1.14	1.85	1.41	0.83	0.81	1.03	1.34
G III	7.19	9.83	9.83	9.91	9.58	9.58	9.38	9.01	10.50	10.66	9.54 <sup>AA</sup>
±	0.83	1.16	1.19	0.99	1.12	1.38	1.06	1.17	0.40	0.46	1.33
X/Sem	7.45 <sup>+</sup>	9.87	9.95	10.05	10.04	9.71	9.75	9.50	9.93	10.64	
±	0.71	1.37	1.09	0.88	1.21	1.46	1.15	1.06	0.95	0.89	
X/Per			9.19 <sup>aa</sup>				9.88 <sup>bb</sup>			10.03 <sup>bb</sup>	
±			1.56				1.19			1.07	

Obsérvense las indicaciones en el cuadro 8.

+ Fue la semana con el valor significativamente más bajo que el resto del estudio.

CUADRO 9. VALORES PROMEDIO DE GLOBULOS ROJOS (mill/ $\mu$ l), POR SEMANA Y GRUPO.

Grupo	S e m a n a s										X/Grup
	1	2	3	4	5	6	7	9	11	13	
G I		6.52	6.14	6.92	6.86	7.91	9.36	9.02	10.01	10.21	8.12 <sup>AA</sup>
±		1.72	1.20	0.83	1.60	0.76	1.82	2.26	1.18	1.26	2.07
G II		5.68	6.36	7.45	6.16	8.18	8.82	8.25	9.53	10.01	7.95 <sup>AA</sup>
±		0.93	0.64	0.76	1.13	1.47	1.64	0.93	1.48	1.94	1.90
G III		5.95	5.75	6.95	7.01	8.09	7.78	8.21	10.43	9.98	7.73 <sup>AA</sup>
±		1.74	0.68	1.43	1.00	1.40	2.53	1.73	2.03	1.15	2.13
X/Sem		6.02	6.06	7.12	6.63	8.07 <sup>→</sup>	8.61	8.42	9.95 <sup>*</sup>	10.06 <sup>*</sup>	
±		1.49	0.85	1.07	1.21	1.25	2.06	1.58	1.59	1.48	
X/Per			6.04 <sup>aa</sup>				7.64 <sup>bb</sup>			9.48 <sup>cc</sup>	
±			1.19				1.64			1.71	

Obsérvense las indicaciones en el cuadro 8.

\* Semanas con el valor significativamente más alto que el resto del estudio e iguales entre sí.

→ A partir de esta semana ocurrió un aumento significativo en el número de glóbulos rojos.

CUADRO 10. VALORES PROMEDIO DEL VOLUMEN GLOBULAR MEDIO (fl), POR SEMANA Y GRUPO.

Grupo	S e m a n a s										X/Grup
	1	2	3	4	5	6	7	9	11	13	
G I		46.6	56.9	50.9	51.2	42.2	40.3	40.0	33.8	34.7	44.4 <sup>AA</sup>
±		14.4	6.3	6.3	10.8	3.0	7.5	8.8	4.9	3.3	9.9
G II		56.2	55.4	46.9	53.6	42.1	38.7	38.9	33.1	39.2	44.2 <sup>AA</sup>
±		10.0	5.9	2.5	6.2	7.0	4.4	4.2	3.3	5.9	9.6
G III		50.0	56.1	45.7	50.8	40.0	40.6	44.7	31.2	37.7	44.1 <sup>AA</sup>
±		13.0	5.1	9.6	8.2	5.9	10.6	8.5	3.9	4.4	10.6
X/Sem		51.7	56.0	47.8	51.9	41.4	39.4	41.2	32.6	38.6	
±		12.1	5.5	6.9	8.0	5.7	7.5	7.4	3.8	4.7	
X/Per			54.1 <sup>aa</sup>				44.9 <sup>bb</sup>			37.6 <sup>cc</sup>	
±			9.2				8.6			6.6	

Obsérvense las indicaciones en el cuadro 8.

Se presentó una disminución por período del VGM independiente de los grupos.

**CUADRO 11.**  
**VALORES PROMEDIO DE CONCENTRACION MEDIA DE HEMOGLOBINA GLOBULAR (g/dl), POR GRUPO Y SEMANA**

Grupo	S e m a n a s										X/Grup
	1	2	3	4	5	6	7	9	11	13	
G I	21.0	35.6	28.9	30.6	30.5	30.5	29.0	29.6	28.7	29.7	29.47 <sup>AA</sup>
±	2.3	3.3	2.5	3.0	2.7	2.7	2.2	1.9	1.5	2.6	3.62
G II	21.0	31.6	28.9	31.6	30.1	30.8	29.1	29.5	29.1	29.9	29.38 <sup>AA</sup>
±	1.1	3.7	1.1	7.6	1.7	4.8	4.5	2.8	1.4	2.0	4.24
G III	20.4	33.5	30.3	31.6	30.2	30.1	29.3	29.8	29.0	29.4	29.36 <sup>AA</sup>
±	2.5	4.1	2.2	2.8	2.9	2.0	3.9	2.6	1.9	3.3	4.09
X/Sem	20.72 <sup>+</sup>	33.21	29.41	31.34	30.22	30.50	29.13	29.63	28.94	29.66	
±	1.96	3.87	1.97	4.83	1.98	3.42	3.72	2.41	1.57	2.54	
X/Per			27.95 <sup>aa</sup>				30.27 <sup>bb</sup>			29.41 <sup>ab</sup>	
±			5.67				3.63			2.21	

Obsérvense las indicaciones en el cuadro 8.

+ Fue la semana con el valor significativamente más bajo que el resto del estudio

CUADRO 12. VALORES PROMEDIO DE HEMOGLOBINA GLOBULAR MEDIA (pg), POR GRUPO Y SEMANA.

Grupo	S e m a n a s										X/Grup
	1	2	3	4	5	6	7	9	11	13	
G I		16.1	16.6	15.6	15.7	12.2	11.9	11.8	11.7	10.5	13.37 <sup>AA</sup>
±		5.2	1.9	2.4	4.6	0.8	2.5	2.3	2.5	2.2	3.42
G II		17.0	16.0	15.1	16.1	12.5	11.3	11.3	11.5	10.4	13.29 <sup>AA</sup>
±		2.6	1.8	4.5	2.1	2.4	1.6	1.4	1.3	1.4	3.19
G III		16.2	16.7	13.7	15.6	12.6	11.6	12.7	9.8	10.7	13.19 <sup>AA</sup>
±		4.0	2.4	3.2	2.9	3.0	2.9	2.2	1.2	1.2	3.40
X/Sem		16.49	16.40	14.67	15.80	12.44 <sup>~</sup>	11.55	11.92	10.96	10.52	
±		3.59	1.99	3.50	3.03	2.29	2.25	1.97	1.86	1.51	
X/Per			16.44 <sup>aa</sup>				13.55 <sup>bb</sup>			11.15 <sup>cc</sup>	
±			2.72				3.24			1.87	

Obsérvense las indicaciones en el cuadro 8.

→ A partir de esta semana aparece un descenso significativo de los valores de HGM.

**CUADRO 13. VALORES PROMEDIO DE FRECUENCIA RESPIRATORIA (resp/min), POR GRUPO Y SEMANA.**

Grupo	S e m a n a s										X/Grup
	1	2	3	4	5	6	7	9	11	13	
G I	63.5	64.6	109.4	98.3	91.2	96.5	119	102	96.7	110.9	97.73 <sup>AA</sup>
±	13.1	18.9	40.9	39.1	25.4	29.9	31.0	34.9	34.8	34.2	34.10
G II	72.5	70.8	88.2	80.1	91.4	102.6	110.0	121.6	100.7	113.1	96.06 <sup>AA</sup>
±	27.0	25.0	32.7	21.36	28.8	16.5	40.5	39.1	44.9	38.2	35.31
G III	74.4	63.0*	96.7	107.1	89.4	95.6	124.3*	114.2	73.9	97.7	93.82 <sup>AA</sup>
±	21.4	24.6	22.9	42.9	30.6	18.8	45.8	45.6	28.7	39.4	36.69
X/Sem	71.6	66.4	97.2 <sup>~</sup>	94.9	90.6	98.6	117.4	113.8	91.0	107.6	
±	21.9	22.9	32.0	35.9	27.6	20.4	39.2	39.6	38.0	36.6	
X/Per			79.14 <sup>aa</sup>				100.55 <sup>bb</sup>				104.24 <sup>bb</sup>
±			29.40				32.90				38.84

Obsérvense las indicaciones en el cuadro 8.

→ A partir de esta semana ocurrió un aumento significativo en la frecuencia respiratoria en el conjunto de todos los grupos.

\* El G-III fue el grupo que presentó los mayores cambios en la frecuencia respiratoria y el incremento en ese grupo alcanzó a ser significativo una semana antes de los partos.

**CUADRO 14. VALORES PROMEDIO DE FRECUENCIA CARDIACA (puls/min), POR GRUPO Y SEMANA.**

Grupo	S e m a n a s										X/Grup
	1	2	3	4	5	6	7	9	11	13	
G I	91.0	95.6	89.9	85.4	90.3	80.3	90.3	83.0	82.7	82.9	86.7 <sup>AA</sup>
±	10.5	12.8	14.9	18.1	14.1	10.1	17.8	11.0	12.1	13.8	13.7
G II	99.9	112.0	94.7	88.2	91.4	87.5	101.4	89.9	93.6	95.5	95.2 <sup>BB</sup>
±	12.9	21.3	12.9	14.5	13.7	9.9	10.3	14.9	15.9	21.4	16.1
G III	107.1	115.1	95.8	94.3	100.8	85.3	95.6	97.6	83.7	75.2	95.4 <sup>BB</sup>
±	19.7	33.6	16.3	7.9	15.3	8.5	9.3	40.8	22.8	11.7	13.0
X/Sem	101.3	109.6 <sup>*</sup>	93.7	89.6	94.5	85.0	96.4	90.7	87.4	85.5	
±	16.3	25.8	14.2	13.7	14.6	9.5	12.8	26.0	17.6	18.4	
X/Per			101.3 <sup>aa</sup>				91.4 <sup>bb</sup>			87.9 <sup>bb</sup>	
±			20.2				13.4			20.9	

Obsérvense las indicaciones en el cuadro 8.

\* Fue la semana con el valor más alto durante el estudio y significativamente mayor a las semanas 4, 6, 9, 11 y 13.

**CUADRO 15. VALORES PROMEDIO DE TEMPERATURA RECTAL (C), POR GRUPO Y SEMANA.**

Grupo	S e m a n a s										X/Grup
	1	2	3	4	5	6	7	9	11	13	
G I	39.28	40.42	40.13	39.66	39.47	39.45	39.79	39.70	39.41	40.01	39.74 <sup>AA</sup>
±	0.25	0.44	0.86	0.18	0.29	0.19	0.67	0.35	0.40	0.58	0.55
G II	39.36	39.68	39.54	39.57	39.69	39.31	39.60	39.88	39.63	40.20	39.65 <sup>AA</sup>
±	0.32	0.40	0.28	0.23	0.83	0.28	0.29	0.20	0.16	0.40	0.44
G III	39.33	39.43	39.50	39.56	39.38	39.37	39.60	40.00	40.10	40.09	39.62 <sup>AA</sup>
±	0.23	1.02	0.39	0.36	0.25	0.12	0.29	0.31	0.36	0.10	0.49
X/Sem	39.33	39.74	39.69	39.59	39.52	39.36	39.65	39.87	39.72	40.11*	
±	0.26	0.79	0.58	0.27	0.57	0.21	0.41	0.30	0.41	0.39	
X/Per			39.60 <sup>aa</sup>				39.53 <sup>aa</sup>			39.90 <sup>bb</sup>	
±			0.61				0.40			0.40	

Obsérvense las indicaciones en el cuadro 8.

\* Fue el valor significativamente más alto del estudio a excepción de la 2ª semana y el período de adaptación.

CUADRO 16. VALORES PROMEDIO DE TIROXINA ( $\mu\text{g/dl}$ ), POR GRUPO Y SEMANA.

Grupo	S e m a n a s										X/Grup
	1	2	3	4	5	6	7	9	11	13	
G I	3.40	5.95	5.27	7.84	9.52	7.48	4.60	4.74	7.25	5.45	6.27 <sup>AA</sup>
±	0.96	1.08	1.63	2.19	1.11	0.98	2.63	1.65	2.24	2.24	2.34
G II	3.14	4.28	3.90	7.47	6.59	7.40	7.37	4.29	8.60	5.07	5.71 <sup>AA</sup>
±	1.03	1.44	0.88	1.58	2.95	1.62	3.01	1.32	1.10	0.81	2.42
G III	4.28	4.59	4.68	7.26	9.01	5.85	5.33	3.27	8.35	3.00	5.55 <sup>AA</sup>
±	0.84	1.03	2.53	2.08	1.32	1.47	2.44	1.30	1.36	0.00	2.40
X/Sem	3.67	4.73	4.56	7.50	8.25	6.88	6.19	4.05	7.95	4.90	
±	1.03	1.31	1.84	1.88	2.34	1.57	2.86	1.49	1.74	1.88	
X/Per			4.36 <sup>aa</sup>				7.27 <sup>bb</sup>			5.33 <sup>cc</sup>	
±			1.52				2.19			2.34	

Obsérvense las indicaciones en el cuadro 8.

**CUADRO 17. VALORES PROMEDIO DE TRIYODOTIRONINA (ng/dl), POR GRUPO Y SEMANA.**

Grupo	S e m a n a s										X/Grup	
	1	2	3	4	5	6	7	9	11	13		
G I	65.0	92.8	129.3	134.6	114.0	105.0	94.0	80.0	83.0	57.0	98.57 <sup>AA</sup>	
±	15.0	15.1	37.4	40.2	85.0	51.4	43.2	27.8	28.1	12.1	45.35	
G II	87.0	105.8	105.8	140.4	112.8	101.7	70.5	64.2	65.7	89.8	90.26 <sup>AA</sup>	
±	22.3	26.3	51.3	80.1	60.7	48.6	14.5	14.8	15.9	25.3	46.93	
G III	83.2	113.6	123.9	109.3	98.6	78.3	90.2	68.1	70.3	51.0	89.60 <sup>AA</sup>	
±	20.3	44.7	46.6	51.3	31.6	29.2	47.6	23.3	29.3	2.7	40.56	
X/Sem	82.0	106.4	119.4*	127.6*	107.6	94.4	84.4	69.8	71.6	53.7		
±	20.9	33.7	45.0	60.2	56.5	43.3	37.8	21.9	23.9	7.1		
X/Per			103.56 <sup>aa</sup>					103.80 <sup>aa</sup>			66.10 <sup>bb</sup>	
±			38.32					52.11			21.04	

Obsérvense las indicaciones en el cuadro 8.

\* Fueron los valores significativamente más altos de todo el estudio excepto de las semanas 2, 5 y 6.

**CUADRO 18. VALORES PROMEDIO DE TRIYODOTIRONINA REVERSA (ng/dl), POR GRUPO Y SEMANA.**

Grupo	S e m a n a s										X/Grup	
	1	2	3	4	5	6	7	9	11	13		
G I	142.5	165.0	107.0	110.7	129.3	159.0	98.8	154.3	202.7	137.2	144.9 <sup>AA</sup>	
±	33.4	28.0	26.6	59.7	62.8	61.8	8.8	44.4	124.7	22.3	62.2	
G II	105.5	138.6	109.7	140.8	101.0	156.7	143.3	133.3	128.2	89.7	125.0 <sup>AB</sup>	
±	35.1	7.1	13.5	67.4	17.3	79.3	55.2	41.0	34.7	25.3	45.0	
G III	147.8	132.9	95.4	123.2	96.9	144.0	111.0	129.6	116.8	100.0	120.0 <sup>BB</sup>	
±	38.1	35.0	27.5	29.2	30.4	20.9	44.5	74.3	29.7	25.5	40.1	
X/sem	135.9	141.6	103.2	126.8	104.5	152.7*	120.4	138.3	143.0	105.0		
±	38.5	30.0	22.8	49.2	33.9	54.8	46.2	52.2	73.4	30.2		
X/Per			127.0 <sup>aa</sup>					126.8 <sup>aa</sup>			129.8 <sup>aa</sup>	
±			34.8					49.2			57.4	

Obsérvense las indicaciones en el cuadro 8.

\* Fue la semana con el valor más alto, sin embargo, sólo alcanzó a ser diferente significativamente de las semanas 3 y 13.

**CUADRO 19. VALORES PROMEDIO DE PROTEINAS PLASMATICAS (g/dl), POR GRUPO Y SEMANA.**

Grupo	S e m a n a s										X/Grup
	1	2	3	4	5	6	7	9	11	13	
G I	6.45	6.38	6.43	6.84	6.53	6.65	6.53	6.20	6.57	7.06	6.57 <sup>AA</sup>
±	0.62	0.50	0.48	0.53	0.34	0.24	0.37	0.26	0.36	0.39	0.45
G II	6.80	6.51	6.61	6.70	6.62	6.71	6.77	6.33	6.39	6.83	6.63 <sup>AA</sup>
±	0.45	0.36	0.17	0.26	0.48	0.75	0.53	0.34	0.47	0.54	0.47
G III	6.21	6.38	6.32	6.56	6.28	6.41	6.04	5.89	6.54	6.39	6.30 <sup>BB</sup>
±	0.30	0.46	0.51	0.53	0.49	0.41	0.46	0.50	0.43	0.29	0.47
X/Sem	6.46	6.43	6.46	6.69	6.48	6.59	6.45	6.12 <sup>+</sup>	6.48	6.75	
±	0.49	0.42	0.41	0.45	0.47	0.55	0.55	0.42	0.42	0.49	
X/Per			6.45 <sup>aa</sup>				6.55 <sup>aa</sup>			6.46 <sup>aa</sup>	
±			0.43				0.51			0.51	

Obsérvense las indicaciones en el cuadro 8.

+ Fue la semana con el valor significativamente más bajo, sin embargo, sólo difirió significativamente de la concentración alcanzada por las PP en la semana 4.

## DISCUSION

Los resultados de este trabajo muestran claramente la respuesta adaptativa que provoca en los ovinos su traslado del nivel del mar a una altitud de 2,600 msnm. El curso temporal de esta respuesta permite distinguir tres fases y se caracteriza por cambios significativos en el trabajo cardiovascular y en la eritropoyesis; así como en las concentraciones circulantes de las hormonas tiroideas metabólicamente activas. Estos resultados también muestran que la demanda adicional, impuesta por la gestación, modifica profundamente la estrategia fisiológica adaptativa de esta especie a la altitud.

Durante las tres primeras semanas del estudio (fase aguda) y en comparación con los valores basales obtenidos durante el 4º día de arribo al altiplano, los tres grupos de ovejas exhibieron una respuesta eritropoyética significativa. Esta respuesta asemeja la policitemia verdadera descrita tanto en el hombre expuesto a altitudes similares a las del altiplano mexicano (Izquierdo, 1918; Ocaranza, 1919, rc. Izquierdo, 1934 y 1966; Lozoya Solis, 1936; Ruíz-Argüelles y col, 1980), como en otras especies domésticas (Aluja y col, 1968; Jara, 1970; Bianca y Hays, 1975), incluyendo los estudios realizados en ovinos a mayor altitud (Cuba, 1948 y 1951; Watson, 1953), o bien en cámaras hipobáricas (Blunt, 1970); con excepción del trabajo de Cuba (1950) (si se desea comparar valores consúltese el apéndice 1). Actualmente se reconoce que la magnitud de la policitemia está relacionada con la altitud o grado de hipoxia que enfrenta el organismo (Hurtado, 1964; Lenfant y Sullivan, 1971), y se han descrito tres fases en

esta respuesta eritropoyética (Ruiz-Argüelles y col, 1980). Los resultados de la presente tesis confirman estos estudios y muestran que aun en los ovinos, especie tradicionalmente considerada como "resistente" a la hipoxia moderada (Cuba, 1950), el traslado abrupto al altiplano mexicano (2,600 msnm) provoca una clara respuesta eritropoyética. A pesar de que basado en sus observaciones en ovejas adultas residentes a 4,000 msnm, Cuba (1950), sostiene que no todos los animales presentan la policitemia de la altura; en estudios posteriores (Cuba, 1951) comunicó que en corderos nacidos a la misma altitud ocurre un aumento significativo en la cuenta eritrocítica por lo que clasificó a cuatro de los cinco grupos estudiados como "policitémicos" en grados diversos. Estos hallazgos confirmados también en humanos recién nacidos en la altura, están de acuerdo con la interpretación de que el neonato se comporta como un individuo recién llegado a la altitud y su respuesta adaptativa es en todo semejante a la descrita en dichos individuos (Hurtado, 1964; Sobrevilla, 1971).

Las características de la respuesta eritropoyética encontradas en esta tesis son consistentes con los estudios de Ruiz-Argüelles y col (1980) en el hombre residente a cinco altitudes diferentes (1,000 a 2,670 msnm). Así, los cambios que ocurren durante las fases aguda y subaguda de nuestro estudio, son similares a los observados durante las fases que estos autores denominan 1 y 2.

En la fase inicial de ambos estudios se encuentra disminución del Ht y un ligero incremento de la CMHG. Además, Ruiz-Argüelles (1980) observó decremento en la Hb que no se constató en el presente trabajo; así como un incremento en la CE que

desafortunadamente no se pudo documentar al inicio de nuestro estudio. Por otra parte, los cambios observados en la fase 2 del trabajo citado y la subaguda de este trabajo son prácticamente semejantes. En ambos se encontró aumento de Ht, Hb, CE y CMHG.

Aun cuando, los individuos de uno y otro estudio son, residentes (Ruiz-Argüelles y col, 1980); o bien, recién llegados (presente trabajo), y no es válida su comparación absoluta, la coincidencia de los resultados permite plantear como una explicación tentativa a dichas semejanzas que:

Los cambios adaptativos del organismo a las bajas  $PO_2$ , muestran un perfil temporal que transcurre por fases que semejan a los estadios que se instalan en residentes permanentes de las diferentes altitudes crecientes, hasta alcanzar un perfil característico al de la altitud en que se establecen.

O bien, que por el corto tiempo en el que enfrentan el cambio de los 0 a los 2,600 (24 horas), los animales estudiados en este trabajo presentan una combinación de los mecanismos adaptativos descritos por Ruiz-Argüelles y col. (1980).

Esta explicación concuerda con el hecho de que la magnitud de la respuesta adaptativa a la altitud depende de la intensidad y persistencia del estímulo hipóxico (Hurtado, 1945 y 1964, Lenfant y Sullivan, 1971; Richalet, 1988). Efectivamente, el curso temporal de la respuesta cardíaca y hematopoyética observa-

da en el presente trabajo, muestra que el rápido traslado de las ovejas del nivel del mar al altiplano desencadena la instalación secuencial de una serie de mecanismos adaptativos que, en el caso de los animales no gestantes se manifiesta desde la tercer semana, y les permite alcanzar en un lapso relativamente corto (8 semanas) la nueva homeostasis o estado estabilizado. Esta temporalidad es semejante a la observada en el hombre y otras especies (ver cuadros 1 a 6).

Por otra parte, los resultados de la presente tesis muestran claramente que la gestación modifica, significativamente, tanto la temporalidad como la magnitud de la respuesta adaptativa a la altitud. Así, en el caso de los animales del G-II (ovejas en primer tercio de gestación), el curso inicial de la respuesta es semejante al que exhiben las no gestantes, pero la consecución de la nueva homeostasis es más lenta (13 semanas). En el G-III (gestación avanzada), además de la mayor latencia en la respuesta (11 semanas), la intensidad de la misma fue claramente diferente a la observada en el resto de animales. El incremento de la CE y la Hb durante las fases aguda y subaguda del estudio fue menor que el observado en los otros grupos. Esta disminución en la respuesta hematopoyética del G-III se mantiene hasta el parto, a partir de donde los valores de PP, CE, Hb y Ht se incrementaron significativamente. Estas observaciones difieren de los cambios que se conoce acompañan normalmente a la gestación (Houssay, 1969; Schalm, 1975; Guyton, 1976), pero confirman y amplían los hallazgos de Watson (1953) en ovejas gestantes trasladadas a 4,000 msnm.

El último tercio de la gestación corresponde al período de mayor crecimiento fetal y consecuentemente al de gran demanda metabólica en la madre (Guyton, 1976). Este hecho aunado a los presentes resultados nos permite proponer que, frente a la demanda simultánea que implican la altitud y la gestación avanzada, la redistribución preferencial de la energía materna privilegia el compartimento fetal. Esta jerarquización de la respuesta homeorrética retarda o disminuye la hematopoyesis materna. En apoyo a esta hipótesis está la estrecha correlación que se observó entre los cambios hematopoyéticos y las modificaciones en los niveles circulantes de las HT.

Así, en el G-I, la instalación inicial de la respuesta hemática (fase aguda), se acompañó de un incremento brusco de  $T_4$  y  $T_3$  que se manifestó, además, con un aumento significativo de la temperatura rectal.

En el G-II, cuya respuesta hemática fue más lenta, sólo aumentó la  $T_3$ , posiblemente a expensas de la monodesyodación selectiva de  $T_4$ , ya que disminuyó la  $rT_3$  circulante sin afectar la concentración periférica de  $T_4$ .

Durante la fase aguda, los niveles de ambas tiroquinas bioactivas no se modificaron significativamente en los animales con gestación avanzada (G-III), cuya respuesta hemática permaneció abatida mientras duró la gestación.

En este mismo grupo (G-III) y durante el período parto (semana 7), la  $T_4$  aumentó en forma aguda y la

T<sub>3</sub> discretamente. Ambos incrementos coinciden con una elevación sostenida de la temperatura rectal. Estos cambios en las HT preceden a la notoria respuesta hemática posparto observada en este grupo de ovejas.

El incremento de la TR en la altitud ya ha sido descrito en ovinos y bovinos y atribuido a la mayor actividad cardiorespiratoria (Bianca and Hays, 1975). La participación de las hormonas tiroideas en el incremento de esa actividad es bien conocida (Brobeck, 1983). Esta estrecha asociación encontrada en este trabajo, entre las respuestas hematopoyética, cardiovascular y tiroidea amplía las observaciones de Mordes y col. (1983) y permite proponer que las hormonas tiroideas jueguen un papel fisiológico en la respuesta adaptativa a la altitud.

Hasta hace pocos años se pensaba que los niveles circulantes de las hormonas tiroideas no presentaban oscilaciones o cambios bruscos. Sin embargo, en la última década se han acumulado evidencias de su participación en diversos procesos fisiológicos que exigen movilización de energía con un consecuente cambio en sus niveles circulantes y en su metabolismo órgano-específico (Blum y col, 1980, Aceves, 1986; Aceves y Valverde, 1988). Así, además de su clara acción permisiva y sinérgica con la eritropoyetina (Fuhr, 1977), se ha documentado que los niveles circulantes de T<sub>4</sub> y T<sub>3</sub> aumentan significativamente en el hombre (Mordes, 1983) y en animales (Surks, 1966) expuestos bruscamente a bajas pO<sub>2</sub>. Los resultados de esta tesis confirman estas observaciones y muestran además que:

1. Incluso el cambio brusco a una altitud de 2,600 msnm, puede inducir, en ovejas, un incremento en los niveles

circulantes de estas hormonas.

2. Este incremento se "asocia" con la respuesta hematopoyética característica de la adaptación a la altitud.

3. La respuesta de  $T_3$  es más rápida que la de  $T_4$ , posiblemente a través de la deiodación selectiva de esta última, ya que simultáneamente disminuyen los niveles circulantes de  $rT_3$ .

4. La gestación modifica significativamente la magnitud y el curso temporal de estas respuestas.

Por lo que se refiere a los cambios en la fórmula blanca durante la fase aguda, los resultados de la presente tesis concuerdan con las observaciones de Hurtado (1946) y Wintrobe (1974) en humanos, y las de Aluja y col (1968) en equinos. Al igual que estos autores no se puede ofrecer una explicación satisfactoria a estos cambios, ya que resulta difícil distinguir el componente hipóxico per se del secundario a la respuesta del síndrome general de adaptación. Sin embargo, la respuesta de los granulocitos principalmente neutrofilos, durante el final de la fase aguda y la fase subaguda, nos permiten plantear la posibilidad de que exista aumento de granulopoyetinas (Wintrobe, 1974; Duncan, 1980), como lo hubo de las otras hormonas. Por otra parte, los cambios en los leucocitos observados en las ovejas gestantes durante el período periparto, más significativos en el G-III; así como el hecho de que el trabajo de parto en esta especie es desencadenado por la activación de la glándula adrenal

fetal (Liggins y col, 1972), apoyan la participación del eje hipotálamo hipófisis adrenal en este fenómeno. Estas hipótesis deben ser estudiadas posteriormente en trabajos específicos.

Por lo que se refiere al peso corporal, se ha encontrado que éste disminuye en las grandes alturas; alpinistas que ascendieron al Everest perdieron más peso entre los 0 y 5,400, que entre estos y los 6,300 msnm (Mordes, 1983). Incluso en humanos sanos en cámaras hipobáricas donde puede descartarse la pérdida por el esfuerzo físico, la altitud simulada de 8840 msnm produjo una disminución de peso en 40 días de 7.4 a 8.9 Kg (Houston, 1987). En bovinos mantenidos a 5,000 msnm, disminuyó considerablemente el consumo de agua y comida y cesó la ganancia de peso (Bianca y Hays, 1975). Esta disminución del peso corporal se explica como una forma de disminuir la demanda metabólica. En el caso del presente trabajo, es notoria la diferencia que existió al final del estudio entre los animales del G-I y los del G-III, lo que apoya que ante la gran demanda energética que sufrieron estos animales, ya que simultáneamente enfrentaron el proceso de adaptación y el de mayor crecimiento fetal, la homeorresis preferencial (Aceves y Valverde, 1988) estuvo dirigida a la sobrevivencia de la cría, aún a costa de la madre.

Finalmente, el hecho de no haber encontrado diferencias significativas en la FC y FR entre los animales del estudio y el grupo de control de manipulación, seleccionado exprofeso en la semana 10, permite considerar que los cambios temporales en éstas y las otras variables analizadas, se debieron al proceso fisiológico de adaptación a altitud y no a la habituación al manejo durante el muestreo.

## CONCLUSIONES

Los ovinos trasladados a una altitud de 2600 msnm, exhiben la respuesta hematopoyética de adaptación a la altitud característica de otros mamíferos.

Esta respuesta abarca aproximadamente 8 semanas, y transcurre por una fase inmediata o aguda (3 semanas), una intermedia o subaguda (hasta la semana 7) y la final o de adaptación, propiamente dicha.

La gestación, dependiendo de su grado de avance o estadio, modifica sensiblemente la magnitud y temporalidad de la respuesta adaptativa a la altitud:

A) En los animales que estaban en el primer tercio de gestación al momento del arribo, ocurre un retraso en la respuesta hematopoyética de 4 semanas.

B) En las ovejas que estaban en el segundo tercio de gestación, la policitemia se presenta hasta después del parto.

Los cambios observados en las hormonas tiroideas durante la fase aguda, sugieren que ellas participan en la respuesta hematopoyética, independientemente del estado de gestación.

La importancia práctica de estos resultados es que:

Por las características geográficas de nuestro país, es necesario poner atención a los cambios de altitud cuando se trasladen animales, más aun, si están gestantes.

Se sugiere que el presente trabajo se extienda, sobre todo, comparando la respuesta con ovinos criollos en diferentes estadios fisiológicos, desarrollados en regiones similares y a diferente altitud.

## BIBLIOGRAFIA

- Aceves V.C., Legarreta F.G. y Valverde-R C. (1982). Importancia del radioinmunoanálisis homólogo de tiroxina en el suero de bovinos y caprinos. *Veterinaria México*, 13: 207-210.
- Aceves V.C. (1985). Hormonas tiroideas en bovinos. Relaciones entre condiciones ambientales y niveles de producción láctea. Tesis de Maestría en Ciencias Fisiológicas Instituto de Investigaciones Biomédicas, UACPyP, UNAM, México.
- Aceves C., Ruiz-J. A., Romero C. & Valverde-R C. (1985). Euthyroid sick-like syndrome in lactating cows. *Acta Endocrinol.*, 110: 505-509.
- Aceves C., Romero C., Sahagun L. & Valverde-R C. (1987). Thyroid hormone profile in dairy cattle acclimated to cold or hot environmental temperatures *Acta Endocrinol (Kbh)*. 114: 201-207.
- Aceves V.C. y Valverde-R C. (1987). Lactación, homeorresis y hormonas tiroideas. *Veterinaria México* 18: 215-228.
- Aceves V.C. (1988). Monodesyodación órgano específica de la tiroxina durante la lactancia. Tesis de Doctorado en Ciencias Fisiológicas. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UACPyP, UNAM, México
- Adams H.W. & Strang J.L. (1975). Hemoglobin levels in persons of tibetan ancestry living at high altitude. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 149: 1036-1039.
- Aluja de S.A., Gross D.R., McCosker P.J. & Svendsen J. (1968). Effect of altitude on horses. *Vet. Rec.*, 82: 368-373.
- Baird G.D. (1981). Metabolic modes indicative of carbohydrate status in dairy cows. *Fed. Proc.*, 40: 2530-2535.
- Barcroft J. (1925). The respiratory function of the blood. Cambridge Univ. Press. U.S.A.
- Bauman D. & Currie W. (1980). Partitioning of nutrients during pregnancy and lactation: a review of mechanism involving homeostasis and homeorresis. *J. Dairy Sci.*, 63: 1514-1529.
- Benjamin M.M. (1978). Outline of Veterinary Clinical Pathology. 3<sup>th</sup> ed. The Iowa State University Press. U.S.A.
- Bianca W. & Hays F.L. (1975). Responses of calves to a simulated altitude of 5000 m. *Int. J. Biometeor.*, 19 (3): 155-165.
- Blake J. T. (1965). Certain hematopathologic conditions associated with Brisket disease. *Am. J. Vet. Res.*, 26: 68-75.

Blunt M.H.; Perry M. & Lane R. (1970). The production of haemoglobin C by sheep at simulated high altitude. *Res. Vet. Sci.*, II: 191-193.

Brobeck J.R. (1983). Bases fisiológicas de la práctica médica de Best y Taylor. 10a. ed. 2a reimp. Ed. Médica Panamericana, S.A. Buenos Aires, Argentina.

Cannon W.B. (1929). Organization for physiological homeostasis. *Physiol. Rev.* 9: 399-431.

Cannon W.B. (1941). La Sabiduría del Cuerpo. Editorial Séneca México.

Ciscar R. y Farreras P. (1972). Diagnóstico hematológico, laboratorio y clínica. 3a ed. Ed. Jims, Barcelona, España.

Coindet Leon (1864). Physiologie de la respiration sur les altitudes. *Gaceta Médica de México*, Tomo I Num. 1: 3-5 y Num. 2: 17-19.

Coles H. (1968). Patología y diagnóstico veterinario. 3a ed. Ed. Interamericana, S.A., México, D.F.

Commonwealth of Australia. Department of Trade and Resources. (1979). Sheep Breeds Study Mexico. Preliminary Draft. G.R.M. International Pty. Ltd. Queensland, Australia.

Connors J.M. y Martin L.G. (1982). Altitude induced changes in plasma thyroxine, 3,5,3'-triiodo thyronine and thyrotropin in rats. *J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 53: 313-315.

Cuba C.A., Copaira M. y de la Vega E. (1950). Algunos valores hematológicos en ovinos de la altura. *Rev. Fac. Med. Vet. Univ. Nac. de Lima*, 5: 123-134. Lima, Perú.

Cuba C.A. (1951). Policitemia y mal de montaña en corderos. *Rev. Fac. Med. Vet. Univ. Nac. de Lima*, 6: 5-64. Lima, Perú

Daniel, W.W. (1987). Bioestadística. Bases para el análisis de las ciencias de la salud. 3a. ed. Ed. Limusa S.A.. México.

Del Castillo-R A.R., Martínez M.A. y Romero R.C. (1986). Variaciones del hematocrito y de la concentración de proteínas plasmáticas, asociadas a hora y frecuencia de muestreo. I Congreso Nacional de Patología Clínica Veterinaria. AMPCV., UNAM. México.

Duncan J.R. (1977). Veterinary laboratory medicine clinical pathology. Ed. Iowa State University Press. Ames Iowa. U.S.A.

Dukes H.H. y Swenson M.J. (1978). Fisiología de los animales domésticos. Aguilar S.A. de Ediciones, 4a. ed. Madrid, España.

Eaton J.W., Skelton T.D. & Berger E. (1974). Survival at extreme altitude: Protective effect of increased hemoglobin-oxygen affinity. *Science* 183: 743-744.

Frisancho A.R. (1975). Functional adaptation to high altitude hypoxia. *Science* 187: 313-319.

Frisancho A.R. (1977). Developmental adaptation to high altitude hypoxia. *Int. J. Biometeor.* 21(2): 135-146.

Führ J.E., Gengozian N. & Overton M. (1977). *In vitro* stimulation of primate hemoglobin synthesis by l-thyroxine. *Blood* 49: 407-413.

Gordon M. (1984). Fisiología Animal Principios y Adaptaciones. 3a imp. Cia. Editorial Continental S.A. México. cap. 5-6.

Hathorn Michael K.S. (1971). The influence of hypoxia on iron absorption in the rat. *Gastroenterology* 60: 76-81.

Hitchcock F. A. (1964). Animals in high altitudes: the atmosphere. In Handbook of Physiology. Section 4: Adaptation to the Environment. pp 835-839. American Physiological Society. Wavery Press, Inc. Baltimore, U.S.A.

Houssay B. A. (1969). Fisiología Humana. 4ª ed. Cap. I. El Ate-  
neó. Buenos Aires, Argentina.

Houston C.S. & Riley R.L. (1947). Respiratory and circulatory changes during acclimatization to high altitude. *Am. J. Physiol.* 140: 565-588.

Houston C.S., Sutton J.R., Cymerman A. & Reeves J.T. (1987). Operation Everest II: man at extreme altitude. *J. Appl. Physiol.* 63: 877-882.

Hudson, A.E. & Osborne, J.C. (1954). A note on certain blood values of adult sheep. *Vet. Med.* 49: 423-442.

Hurtado A., Merino C. & Delgado E. (1945) Influence of Anoxemia on the hematopoietic activity. *Archives of Internal Medicine*, 75: 284-323.

Hurtado Alberto (1964). Animals in high altitudes: resident man. In Handbook of Physiology, Section 4: Adaptation to the Environment. American Physiological Society. Wavery Press, Inc. Baltimore, USA. pp 843-860.

Izquierdo J. J. (1923). El gasto respiratorio máximo. Contribución a la fisiología de la respiración en las alturas. Memorias de la Soc. Antonio Alzate, tomo 41 (1923). *Gac. Méd. Méx.* 55: 687-712.

Izquierdo J.J. (1934). Balance del Cuatricentenario de la Fisiología en México. Ediciones Ciencia. México, D. F.

Izquierdo J. J. (1966). Desde un alto en el camino. Visión y exámen retrospectivos. Ediciones Ciencia. México, D. F.

Jara, B. (1970). Enfermedad de las alturas en los bovinos. *Vet. Méx.* 1: 4-15.

Jourdanet Dr. (1866). De la phthisie de l'Anahuac jugée par la statistique. *Gaceta Médica de México*, Tomo II Num. 4: 55-60 y Núm. 5: 65-72.

Kaneko J.J. (1980). *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 3d. Academic Press. New York, U.S.A.

Lapage G. (1968). *Parasitología Veterinaria*. Cia. Editorial Continental S. A.. México.

Lenfant C., Torrance J., English, E., Finch, C.A., Reynafarje C., Ramos, J. & Faura, J. (1968). Effect of altitude on oxygen binding by hemoglobin and on organic phosphate levels. *J. of Clin. Inves.* 47: 2652-2656.

Lenfant C. & Sullivan K. (1971). Adaptation to high altitude. *N. Engl. J. Med.* 284: 1298-1309.

Liggins G.C.; Grieves S.A.; Kendall J.Z. & Knox B.S. (1972). The physiological roles of progesterone, oestradiol-17B and prostaglandin F<sub>2α</sub> in the control of ovine parturition. *J. Rep. Fert. Suppl.* 16: 85-113.

Medway W. (1973). *Patología clínica veterinaria*. 1ª ed. español. Ed. UTHERA México.

Meineke H.A. & Crafts C. (1964). Evidence for a non-calorigenic effect of thyroxin on erythropoiesis as judged by radioiron utilization. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 117: 520-524.

Miller A. T. Jr. (1974). Altitude. In: *Environmental Physiology*. Ed. Balfour S. N. C. V. Mosby Co. St. Louis, U.S.A. pp. 350-375.

Miller E.M., Rorth M., Parving H.H., Howard D., Reddington I., Commander C.R., Valeri M.C. & Stohlman F.Jr. (1973). pH effect on erythropoietin response to hypoxia. *N. Engl. J. Med.* 288: 706-710.

Moe P. & Tyrrell F. (1971). Metabolizable energy requirements of dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 55: 480-486.

Mordes J.P., Blume F.D., Boyer S., Zheng M.R. & Braverman L.E. (1983). High-altitude pituitary-thyroid dysfunction on Mount Everest. *N. Engl. J. Med.* 308: 1135-1138.

Ocaranza F. (1920). *Histología de la sangre en lugares elevados*. Memoria del V Congreso Médico Mexicano. Puebla de Zaragoza, enero 9-16 de 1918. Tomo I: 140-162. México.

Pasqualini Q.R. (1952). Stress. Enfermedades de adaptación, ACTH y Cortisona. Ed. El Ateneo. Buenos Aires, Argentina.

Perk K., Frei Y.F. & Herz A. (1964). Osmotic fragility of red blood cells of young and mature domestic and laboratory animals. *Am. J. Vet. Res.* 25: 1241-1248.

Ruiz-Argüelles G.J., Sánchez-Medal L., Loria A., Piedras J. y Cordova M.S. (1980). Red cell indices in normal adults residing at altitudes from sea level to 2670 meters. *Am. J. of Hemat.* 8: 265-271.

Ruiz-J A., Tovalín A.A., Mora-B R. y Valverde-R C. (1984). Desarrollo y estandarización de un radioinmunoanálisis para cuantificar T<sub>3</sub> reversa en suero humano y de bovinos. *Rev. Inv. Clín. Mex.* 36: 231-238.

San Pablo Raúl (1986) director. Gran Geografía Salvat. Ed. Salvat, Barcelona, España. Núm. 1 y 14.

Sánchez M.A., Andrade de H.V. y García D.N. (1970). Síntesis de Geografía Física y Humana. 2ª ed. Ed. Trillas. México.

Savage (1984). Evolución. LIMUSA .S.A. México.

Sawhney R.C., Malhotra A.S. & Rai R.M. (1985). Adaptation of thyroid gland on exposure to high altitude in man. Abstracts of 67th Annual Meeting of The Endocrine Society, U.S.A. pp 182.

Schalm O.W., Jain N.C. & Carroll E.J. (1975). Veterinary Hematology. 3d. Lea & Febiger Philadelphia, U.S.A.

Selye H. (1951). General adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *Am. J. Med.*, 10: 549.

Sime F., Monge C. & Whittembury J. (1975). Age as a cause of chronic mountain sickness (Monge's disease). *Int. J. Biometeor.* 19: 93-98.

Sobrevilla A.L.A. (1971). Nacer en los Andes, estudios fisiológicos sobre el embarazo y parto en la altura. Tesis Doctoral. Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Steel G.D.R. & Torrie H.J. (1980). Bioestadística: Principios y Procedimientos. 2ª edición Mc.Graw-Hill Latinoamericana. Colombia.

Surks M. I. (1966). Effect of hypoxia and high altitude on thyroidal iodine metabolism in the rat. *Endocrinology*, 78: 307-315.

Ullrey D.E.; Miller E.R.; Lony C.H. & Vincent B.H. (1965). Sheep hematology from birth to maturity. II: Leucocyte concentration and differential distribution. *J. Anim. Sci.* 24: 141-144.

Van Scoit R.S. (1985). Evaluación del perfil leucocitario y eritrocítico en frotis sanguíneo de borregos Corriedale durante su etapa de adaptación en México. Tesis Profesional, Facultad de Estudios Profesionales Cuautitlán, UNAM.

Varios Autores. (1986). Atmosphere. In: The New Encyclopaedia Britannica. (Chief editor) Goetz, W.P. 15<sup>th</sup> ed. Macropaedia Knowledge in Depth # 14, pp. 305-317.

Vergara-Lope D. (1897). La Anoxahemia Barométrica. *Anal. Inst. Méd. Nal.*: 175, 361, 366 y 368.

Vergara-Lope D. (1961). La Anemia de las Alturas o Anoxahemia. En los Anales compendiados En: Historia Bibliográfica del Instituto Médico Nacional de México (1888 - 1915). Antecesor del Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Fernández del Castillo F. (Compilador). *Imprenta Universitaria. México.*

Watson D.F. (1953). Studies on the hemoglobin content of sheep blood in the Sierra of Perú. *Am. J. Vet. Res.* 120(julio) 405-407.

Wintrobe M.M. (1929). The volume and hemoglobin content of the red blood corpuscle. *Am. J. Mec. Sci.* 177: 513.

Wintrobe M.M. (1932). The size and hemoglobin content of the erythrocyte. Methods of determination and clinical application. *J. Lab. Clin. Med.* 17: 899.

Wintrobe M. M. (1974). *Clinical Hematology.* 7<sup>th</sup> edition. *Lea & Febiger, Philadelphia, U.S.A.*

Wolf A.V., Fuller J.B., Goldman E.J. & Mahony T.D. (1962). New refractometric methods for determination of total proteins in serum and urine. *Clin. Chem.* 8: 158-164.

## ANEXO 1

Cuadro 21. VALORES HEMATICOS NORMALES DE BORREGOS EN LA ALTITUD Y/O GESTANTES.

ANO	G R 10 <sup>6</sup> /μl	Hb g/dl	Ht %	VGM fl	CMHG g/dl	G B 10 <sup>3</sup> /μl	Lín %	N S %	N B %	Mo %	Eo %	PP g/dl
(1)1951	10.1 ± 1.55	10.77 1.38	39.2 4.53	38.53 4.9	26.9 1.64							
(2)1951		8.10										
*		8.55										
**		9.75										
***		7.8										
(3)1953		12.3-16.3										
--		13.7-16.1										
---		13.2-16.1										
----		13.1-16.2										
-----		13.1-16.4										
(4)1975	10-13	12.9	38.8	33.8	32.1							
(5)1985	8.33 ± 2.1	9.64 1.3	33.2 3.8	31.5 6.0	27.7 1.6	7.93 2.3	73.4 10.4	20.7 9.7	0.52 0.98	2.1 1.9	3.1 4.0	
(6)1986			26.7									7.3
±			2.2									0.3
(7)1986		9.6	29.7	32.5		7.72	67.2	26.7	0.12	3.2	2.8	6.7
±		1.14	3.1	4.3		3.8	4.8	7.8	0.3	1.8	3.2	0.6
(8)1988	5.4-6.0	10.8-13.2	32.6-40.8			6.0-8.5						6.3-8.3
±	5.6-6.7	11.2-13.7	33.9-41.3			5.7-7.8						6.4-9.0

(1) Cuba C. Carneros adultos, Perú, 4,000 msnm.

(2) Reda y Hathout (r.c. Watson, 1953). ♀ normales. \*♀ 1er. mes gestación. \*\*♀ 2º mes gestación. \*\*\*♀ momento del parto.

(3) Watson. Perú, todos los animales, por edades: 1 año edad. ^2 años. ^3 años. ^4 años. ^5 años o más.

(4) Schalm. Solo 6 animales Corriedale, no dice la altitud.

(5) Presente Estudio. ♀ adultas, Corriedale, gestantes y no gestantes. México, 2,600 msnm.

(6) Del Castillo y col. ♀ adultas Suffolk, en pastoreo. México, 2,270 msnm.

(7) Gutierrez y col. ♀ adultas mestizas, no gestantes. México, 2,500 msnm.

(8) Enríquez y Velázquez. ♀ adultas Rambouillet, gestantes, en pastoreo en pradera de pasto. México, 2,750 msnm. ±En pradera de pasto y trébol.