



# Efectos de la altura sobre la neuroendocrinología: testosterona, menarquía y menopausia, y estrés oxidativo

Ybañez Julca Roberto Osmundo<sup>1</sup>, Llajaruna Acosta Araceli<sup>2</sup>

## Información del artículo

### Historia del artículo

Recibido: 22/06/2017  
Aprobado: 22/07/2017

### Autor corresponsal

Roberto Ybañez Julca  
Girasoles 368 Urb Sta Edelmira-  
Trujillo  
roberto.ybanez@upagu.edu.pe

### Fuentes de financiamiento

Autofinanciado

### Citar como

Ybañez Julca RO; Llajaruna Acosta A. Efectos de la altura sobre la neuroendocrinología: testosterona, menarquía y menopausia, y estrés oxidativo. Rev Peru Med Integrativa.2017;2(2):144-9.

## Resumen

Las hormonas son mensajeros químicos que cumplen funciones vitales en el ser humano. La variación hormonal en el organismo es influenciada por distintos factores, entre ellos, el medioambiente. La exposición a las grandes alturas sugiere cambios hormonales importantísimos, debido a la disminución de la presión parcial de oxígeno. Los efectos de la hipoxia aguda y crónica en el organismo van acompañados de importantes cambios en la concentración de serotonina, testosterona y estrógenos, como lo demuestran innumerables estudios. La testosterona se incrementa en la exposición aguda a la altura y en los nativos de altura con eritrocitosis excesiva, esta hormona es la encargada de la regulación de la eritropoyesis y la ventilación, por ello, está estrechamente relacionada con los procesos de aclimatación y adaptación a la altura. Por otra parte, se han hecho importantes investigaciones sobre el promedio de vida menstrual en las mujeres que viven en grandes alturas, concluyéndose que la vida menstrual en ellas, es menor que en las mujeres que viven a nivel del mar. La exposición a la altura influye en la actividad de enzimas antioxidantes eritrocitarias, especialmente en la superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT) que cumplen un rol importante en la detoxificación de especies reactivas al oxígeno (ERO); asimismo se ha reportado aumento del marcador no enzimático, malondialdehído (MAD), producto final de la peroxidación lipídica.

**Palabras clave:** Gran altura, Menopausia, Terapia Hormonal de Reemplazo

## Effects of altitude on the neuroendocrinology: testosterone, menarche and menopause, oxidative stress

### Abstract

Hormones are chemical messengers that perform vital functions in humans. The hormonal changes in the organism are influenced by various factors, including the environment. Exposure to high altitude, suggests very important hormonal changes due to the decrease in oxygen partial pressure. The effects of acute and chronic hypoxia in the organism are accompanied by important changes in the concentration of serotonin, testosterone and estrogen, as demonstrated by countless studies. Testosterone increases in acute altitude exposure and native tall with Erythrocytosis excessive, this hormone is responsible for the regulation of erythropoiesis and ventilation therefore is closely linked with the process of acclimatization and adaptation to scratch. Moreover, there has been significant research on the average life of menstrual women living at high altitudes, concluding that the menstrual life in them is lower than in women who live sea level. The altitude exposure influences the activity of erythrocyte antioxidant enzymes, especially superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) that play an important role in the detoxification of reactive oxygen species (ROS), also has reported increased non enzymatic marker, malondialdehyde (MAD), the end product of lipid peroxidation.

**Keywords:** High altitude, Menopause, Hormonal Replacement Therapy

<sup>1</sup> Médico. Docente de la Universidad Nacional de Trujillo.

<sup>2</sup> Químico farmacéutico.

## Introducción

La endocrinología analiza la biosíntesis de hormonas, sus sitios de producción y sitios y mecanismos de acción, así como las interacciones. El término hormona tiene un origen griego y se refiere a los mensajeros químicos que circulan en los líquidos corporales y producen efectos específicos en células distantes al sitio de origen. Las principales funciones de las hormonas incluyen la regulación del almacenamiento, producción y utilización de energía; la adaptación a nuevos entornos o condiciones de estrés, facilitación de crecimiento y desarrollo, y la maduración y función de sistemas reproductores. Las hormonas se definieron originalmente como productos de glándulas de secreción interna, actualmente, se sabe que muchos órganos que no se consideraban como “endocrino” (corazón, riñones, tubo digestivo, adipocitos, encéfalo) sintetizan y secretan hormonas que tienen funciones fisiológicas fundamentales, muchas de estas se utilizan hoy en día para el diagnóstico o tratamiento en medicina clínica <sup>(1)</sup>.

La neuroendocrinología estudia todos los procesos por los cuales el sistema nervioso se relaciona con el sistema endocrino. En un principio, se basaba en la regulación por los neurotransmisores de la función hipotalámica y cómo las hormonas secretadas por esta estructura neuroendocrina afectaban la función de la adenohipófisis. De allí es que se establecen los ejes de regulación sistema nervioso central-hipotálamo-hipófisis-glándula blanco <sup>(2)</sup>.

Al sintetizar las hormonas hipotalámicas de liberación de hormonas hipofisarias, demostraron que el hipotálamo era el nexo entre el sistema nervioso central y el sistema endocrino. Existen también complejas conexiones nerviosas entre el hipotálamo y otras áreas del cerebro, como por ejemplo, el hipocampo, el septum, el tálamo anterior, el cerebro medio, la amígdala y, con estos, el bulbo olfatorio y el nervio óptico. Estas conexiones consisten en fibras aferentes y eferentes cuya función es regulada por los neurotransmisores. Así, el control hipotalámico de la secreción hipofisaria está influenciado por cierto número de estímulos intrínsecos y extrínsecos de tipo extrahipotalámico que actúan modulando la secreción de las hormonas hipotalámicas <sup>(3)</sup>.

Por sus potentes efectos, las concentraciones circulantes de hormonas, por lo general, están estrictamente reguladas dentro de un intervalo normal. Las estrategias fisiológicas utilizadas para mantener niveles apropiados de hormonas varían desde las muy simples, que consisten en mecanismos de retroalimentación negativa directa o mecanismos

de anticipación, hasta mecanismos más complejos que implican interacciones recíprocas entre el hipotálamo, la adenohipófisis y las glándulas endocrinas. Sin importar el mecanismo, la regulación normal puede perturbarse <sup>(4)</sup>.

Actualmente, están bien reconocidos los efectos de los factores ambientales y emocionales sobre el sistema endocrino. En los últimos veinte años ha quedado firmemente establecido que los mecanismos de control endocrino de los animales y humanos depende de la conexión y de la interdependencia de los sistemas nervioso y endocrino <sup>(3)</sup>.

Las fuerzas ambientales, frío e hipoxia, producirían cambios en el sistema endocrino, que serían dependientes de alteraciones en la disponibilidad de los neurotransmisores cerebrales. Un estímulo constante de tipo ambiental durante el ciclo biológico, produciría diferencias en el sistema endocrino, con respecto a lo que acontece ante la ausencia de este estímulo <sup>(3,6)</sup>.

## Efecto de la gran altitud sobre la neuroendocrinología

No existe diferencia para el desempeño físico entre nivel de mar y altitudes hasta los 2500 m. En cambio, a partir de esta altitud, la capacidad de realizar un trabajo intenso se reduce claramente <sup>4</sup>.

Se ha determinado que el nivel desde la cual se debe considerar altitud es 3000 m sobre el nivel del mar, pues, a partir de allí, y entre otras razones, la presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) en el aire traqueal comienza a disminuir a menos de 100 torrelios (torr), nivel crítico en la cascada de oxígeno. Se considera “gran altitud” a partir de 3600 m sobre el nivel del mar.

### Lake Louise Consensus

Fisiológicamente, los niveles de altitud se definen según la siguiente relación establecida por el Lake Louise Consensus <sup>5</sup>.

El vivir en las grandes altitudes significa someterse a un medio donde predomina una baja presión de oxígeno. Ante tal situación, el organismo responde en diversas formas

### Factores ambientales y el sistema endocrino

Denominación	Altitud metros	Altitud pies
Altitud	3000 - 3658	10 000-12 000
Gran altitud	3658 - 5487	12 000-18 000
Altitud extrema	> 5487	> 18 000

para obtener una adaptación a este medio hipóxico. Estas respuestas pueden ser diferentes de acuerdo a la magnitud de la hipoxia <sup>(3,6,7)</sup>.

La serotonina sanguínea se incrementa tanto en ratas como en humanos expuestos agudamente a una altitud de 4340 m. Asimismo, la concentración sanguínea de serotonina en el hombre nativo de altitud es mayor que la observada a nivel del mar. Es posible que la serotonina también se incremente en el ámbito cerebral. Existen evidencias clínicas de una mayor actividad dopaminérgica en los nativos de las altitudes <sup>(3)</sup>.

Según Gonzales *et al.*, la detención espermatogénica inducida por la altitud (4340 m) puede ser debido a un aumento de la actividad serotoninérgica. Además, se ha demostrado que la serotonina afecta a la espermatogénesis, actuando directamente sobre los testículos, y se ha demostrado que la hipoxia puede aumentar los niveles de serotonina. La serotonina puede producir desequilibrio de la dieta. Asimismo, la restricción de la dieta, puede afectar la espermatogénesis y el número de espermatozoides en ratas macho. Por consiguiente, es posible que el desequilibrio dietético pueda afectar la espermatogénesis durante la permanencia en grandes altitudes <sup>(6)</sup>.

La eritrocitosis y la menor saturación arterial de oxígeno se deben a una mayor concentración plasmática de la relación testosterona/estradiol, tanto en varones como en mujeres. La testosterona disminuye la ventilación durante el sueño y favorece la eritropoyesis, en tanto que el estradiol estimula la ventilación e inhibe la eritropoyesis. Se propone, también, que la eritrocitosis sería un buen mecanismo de aclimatación, más no de adaptación a la altitud, y se llega a la conclusión de que la mayor relación testosterona/estradiol es benéfica para la aclimatación, pero no para la adaptación. Con base en esto, se puede decir que mientras la aclimatación se beneficia del aumento de glóbulos rojos, un individuo adaptado no se puede permitir tener un aumento marcado de glóbulos rojos, pues pasado cierto límite, se produce la sintomatología del mal de montaña crónico. De esto se deduce que los varones son más propensos a la eritrocitosis excesiva y a padecer mal de montaña crónico <sup>(8)</sup>.

## Mal de montaña crónico y agudo y su relación con testosterona, estradiol y progesterona

Un estudio sobre los niveles altos de testosterona en suero asociados con la eritrocitosis excesiva del mal de montaña

crónico en los hombres, demuestra que la testosterona sérica basal, estradiol y los niveles de 17-hidroxiprogesterona, es mayor en Cerro de Pasco (4340 m), que en Lima (150 m), Perú. Además, en los nativos de gran altitud, los niveles de testosterona son más altos en los hombres con eritrocitosis excesiva (EE), que en aquellos sin EE. Estos resultados también se asociaron con bajos niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona <sup>(9)</sup>.

En las mujeres en altitudes más altas, un aumento en los niveles de hemoglobina se asoció con un aumento de la testosterona sérica. Esto puede indicar que una mayor actividad bioandrogénica a gran altitud podría explicar la EE que se observa en la población andina del Perú. Este estudio hace referencia, también, a que después de actuar, la testosterona es convertida en estradiol por la enzima aromatasa. El estradiol y la progesterona se han utilizado como estimuladores respiratorios para reducir la hipoventilación y mejorar la eritropoyesis. Sin embargo, la testosterona puede reducir su efecto disminuyendo los receptores de estradiol y de progesterona. En esa circunstancia, los altos niveles de testosterona en grandes altitudes pueden atenuar las acciones del estradiol y la progesterona sobre la ventilación, lo que favorece la hipoventilación y el alto estímulo para la eritropoyesis <sup>(9)</sup>.

Lo que se postula en la exposición aguda a la altitud es que, debido a la hiperventilación, hay mayor eliminación de CO<sub>2</sub> que conlleva a una alcalosis respiratoria. Si este fenómeno no es regulado, la persona tiene síntomas. Asimismo, se postula que, en la exposición aguda a la altitud, la hiperventilación genera como respuesta una elevación de testosterona. La testosterona cumple su papel de reducir la ventilación y, con ello, regular este proceso; además, la testosterona favorece la eritropoyesis y, por consiguiente, mejora el transporte de oxígeno, lo que conlleva un proceso de aclimatación. La situación en el nativo de altitudes es otra. Al estar permanentemente estimulado con mayores niveles de testosterona, por ejemplo, entre hombres y mujeres, se produce una hipoventilación permanente y este es un estímulo para eritropoyesis que, asociado al propio estímulo eritropoyético de la testosterona, conduce a la eritrocitosis excesiva y al mal de montaña crónico. Por ello, si bien en situaciones de exposición aguda, la testosterona es útil, no lo es para el nativo de altitudes que tiene valores altos de testosterona. Por ello, se concluye que la testosterona es buena para aclimatación, pero mala para adaptación a la altura <sup>(10)</sup>.

Los mecanismos por los cuales la testosterona estimula la eritropoyesis son poco conocidos <sup>(13)</sup>. La eritropoyesis es un proceso regulado hormonalmente. Al menos dos hormonas

tienen las propiedades de inducir la producción de eritrocitos, la eritropoyetina (Epo) y la testosterona. En los nativos de los Andes hay una gran variabilidad en los niveles de Epo y la respuesta eritrocítica a la altitud; sin embargo, no hay correlación entre los niveles de Epo séricos en nativos de altitud con eritrocitosis excesiva y aquellos viviendo en la altura sin esta condición patológica. Si la eritropoyetina no cumple una función principal en el mal de montaña crónico, es posible que la otra hormona eritropoyética, la testosterona, tenga un papel preponderante. La testosterona probablemente actúe directamente en la médula ósea a nivel de los eritroblastos policromatófilos y mejore la síntesis de RNA ribosomal o sus precursores y estimule una ribonucleasa nuclear.<sup>(11,12)</sup>

## Menarquía y menopausia en mujeres expuestas a gran altitud

La menarquía es la primera menstruación y la menopausia representa el cese definitivo de la menstruación, como consecuencia de insuficiencia ovárica, y se presenta en la mujer que cursa entre los 47 y 50 años de edad<sup>(13,14)</sup>.

Las características clínicas de la menopausia incluyen, por lo menos, un periodo de 12 meses sin menstruación, síntomas vasomotores recurrentes (bochornos y sudación nocturna), niveles superiores a los 30 U/L en las gonadotropinas, como la hormona foliculo estimulante (FSH), y una disminución en los esteroides sexuales, particularmente en los estrógenos (niveles de estradiol de 30 pg/mL) y la progesterona (niveles menores de 0,4 ng/mL). Una vez que se presentan estos síntomas se establece el periodo de la posmenopausia. Durante la menopausia se ha observado una serie de cambios neuroendocrinos en diferentes áreas del cerebro, entre las cuales se encuentran el hipotálamo, el área preóptica, la amígdala y el hipocampo<sup>(13)</sup>.

En las últimas décadas, la expectativa de vida de las mujeres en países desarrollados es de aproximadamente 75 años, y si la menopausia ocurre alrededor de los 50 años, esto significa que un número grande de mujeres transcurren un tercio de su vida en este período de senectud y que requieren atención no solo para su patología médica, sino, lo que es más importante, para que en este período vivan en un buen estado de salud<sup>(14)</sup>.

En el Perú, la edad de la menarquía a nivel del mar (Lima) fue de 12 años y 2 meses. La menarquía puede ser influenciada por muchos factores, entre ellos la altitud, que retardan su presentación. En el Perú, la edad promedio de menarquía en altitudes como en Cerro de Pasco (4240 m)

fue de 13 años 6 meses con un retardo en su presentación de aproximadamente un año en relación a niñas de nivel del mar<sup>(14)</sup>.

No se ha hallado información sobre la edad de la menopausia en el Perú, pero, puede presumirse que la edad de menopausia a nivel del mar ocurra a la edad esperada en otros países. En la altura, donde la edad de menarquía está retardada, debería esperarse una edad de menopausia más tardía siguiendo el mismo razonamiento. Sin embargo, siendo el ovario un órgano funcionalmente activo tanto gametogénica como endocrinamente, al estar expuesto a una situación de hipoxia crónica, causa deterioro en la función ovárica, resultando en una edad de menopausia más temprana<sup>(14)</sup>.

La edad de menopausia en la altura es más temprana que a nivel del mar, siendo menor la misma a medida que se incrementa la altitud de residencia; existiendo así una relación lineal inversa entre altitud y edad de menopausia<sup>(14)</sup>.

Por tanto, el promedio de la vida menstrual en Lima es aproximadamente de 35,4 años, mientras que en Cerro de Pasco es de 30,6 años; se observa que en la altura hay un acortamiento de 4,8 años en la duración de vida menstrual que es altamente significativa. El porcentaje de mujeres que llegan a la menopausia no difiere entre Lima y Cerro de Pasco, pero la edad de presentación es más temprana en la altura<sup>(14)</sup>.

En un estudio, Coyotupa compara la edad promedio de la menopausia en Cerro de Pasco (45,3 años) y el Himalaya (de 45,9 años), concluyendo que son bastante parecidos. Asimismo, muestra que la duración de vida menstrual en Cerro de Pasco fue de 30,7 años, mientras que en el Himalaya fue de 28,3 años. Cuando en este estudio se compara altitud con nivel del mar, encontramos que la edad promedio de la menarquía en Cerro de Pasco fue de 14,6 años y en Lima fue de 12,6 años; esto es, 2 años de diferencia, lo que indica que la altitud influye negativamente sobre la menarquía, probablemente a través de la hipoxia crónica<sup>(14)</sup>.

El estudio realizado acerca de la adrenopausa o la disminución sérica de los andrógenos suprarrenales en las mujeres que viven a nivel del mar (Lima, 150 m) o en gran altitud (4340 m); nos muestra que la edad de la menarquía, el número total de embarazos, y las concentraciones séricas de testosterona, fueron mayores en mujeres que viven a gran altitud que en las personas que viven a nivel del mar. Este estudio mostró, también que la menopausia se alcanzó a una edad más temprana en las mujeres de altitudes que entre las personas que viven a nivel del mar, y que las

concentraciones séricas de dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona y androstenediona fueron menores en las muestras obtenidas de las mujeres que viven a gran altitud <sup>(15)</sup>.

Asimismo, en mujeres en edad reproductiva, los niveles séricos de estradiol, progesterona y prolactina, fueron menores en las altitudes que a nivel de mar y durante la perimenopausia, los niveles séricos de la hormona foliculoestimulante (FSH) fueron mayores en la altura que a nivel de mar <sup>(23)</sup>.

Además, se hace referencia al efecto de la hipoxia hipobárica en altura sobre la hormona foliculo estimulante (FSH), la cual se encuentra aumentada en las mujeres. Esto significa que en la altura hay un incremento de FSH independiente de LH a pesar de que la hormona liberadora es la misma <sup>(16,17,18)</sup>.

## El estrés oxidativo en altura y su relación con menopausia

En el estudio denominado "Indicadores de estrés oxidativo en eritrocitos de una población de Huaraz" donde se determinaron las actividades de las enzimas antioxidantes; glutatión peroxidasa (GPx), superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), y la concentración de malondialdehído (MDA) como un indicador de la peroxidación lipídica en eritrocitos de 60 personas, aparentemente sanas: 30 residentes de mediana altura (Huaraz, 3050 m) y 30 residentes de nivel del mar (Lima, 154 m), encontraron diferencia estadísticamente significativa entre la actividad de SOD de los nativos de mediana altura y los de nivel del mar; así como la actividad de la CAT a mediana altura y los del nivel de mar ( $p < 0,05$ ). Concluyendo que la exposición a la mediana altura influye en la actividad de enzimas antioxidantes eritrocitarias, especialmente en la SOD y CAT que cumplen un rol importante en la detoxificación de especies ERO <sup>(19)</sup>.

La generación persistente y elevada de ERO, asimismo por la hipoxia hipobárica, generada por exposición a gran altitud, lleva a una alteración del potencial redox que, a su vez, causa mayor estrés oxidativo, con disminución del potencial celular en la capacidad reductora de los pares redox (reacciones reduccionoxidación de transferencia de electrones), responsable de su deterioro y envejecimiento cuando sobrepasa de manera descontrolada los límites que establecen los mecanismos antioxidantes<sup>(20)</sup>.

En la hipoxia se incrementa la producción de glóbulos rojos y la concentración de hemoglobina circulante. Este fenómeno también está relacionado con el aumento de la lipoperoxidación, en la hipoxia crónica, debido a que muchas

evidencias han establecido que la hemoglobina es capaz de estimular las reacciones peroxidativas por tres diferentes vías; la primera es referida a la formación de radicales peroxil y alcoxil a partir de los hidroperóxidos lipídicos; la segunda, a la producción de radical hidroxil a partir del peróxido de hidrógeno, por medio de reacciones de Haber Weiss catalizada por el hierro, y tercero, a la formación de complejos con especies reactivas al oxígeno, tales como los complejos perferil y feril <sup>(21)</sup>.

## Mecanismo de generación de especies reactivas (ERO) en altura

La hipoxia puede conducir a estrés reductivo, que también se traduce en un aumento de la producción de ERO por el sistema mitocondrial de transporte de electrones. Las ERO generan el complejo I y complejo III de la cadena de transporte de electrones. Durante la hipoxia, menos  $O_2$  está disponible para ser reducido a  $H_2O$  por la citocromooxidasa, causando acumulación de equivalentes reductores en la secuencia respiratoria mitocondrial. Esta acumulación se conoce como estrés reductivo y esta reacción conduce a la formación de ERO por la autooxidación de uno o más complejos mitocondriales, como la pareja ubiquinona – ubiquinol redox. El aumento celular de NADH / NAD<sup>+</sup> se encuentra asociado a la hipoxia, y estrés reductor. Además de los mencionados sistemas de generación de ERO, se conoce que la radiación UV aumenta considerablemente a mayor altitud, lo que resulta en una mayor formación de ERO <sup>(22)</sup>.

## Hipoxia hipobárica y los niveles de estrógenos

El efecto de la hipoxia hipobárica produce una disminución en los niveles basales de estrógenos, presentando cambios en todo el sistema reproductor, como es el caso de la vagina se estrecha, tiende a reducirse de tamaño, desaparecen los fondos del saco cérvico-vaginales; asimismo, se atrofia el epitelio disminuyendo el espesor, desaparecen los pliegues y la mucosa se muestra seca y brillante, además de ocasionar una disminución en la cantidad de células cornificadas en la capa superficial <sup>(23)</sup>.

Se evidencia una menor cantidad estas células en comparación al grupo anterior, esto se debe a la ausencia de ovarios y, por ende, a la disminución de estrógenos endógenos los cuales son los responsables de la presencia de células acidófilas (cornificadas) en la capa superficial de la luz vaginal <sup>(23)</sup>.

## Conclusiones

La exposición a grandes altitudes influye severamente en el funcionamiento hormonal, tanto en situaciones fisiológicas como la menarquia y la menopausia, y en situaciones patológicas como la eritrocitosis excesiva y el mal de montaña crónico. Se observa que la menarquia es más tardía en las mujeres expuestas a altura que las expuestas a nivel del mar, por el contrario, la presencia de la menopausia es mucho más temprana en las mujeres de la altura que en las mujeres que viven a nivel del mar.

## Referencias bibliográficas

1. Bruton L, Lazo J. Goodman y Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12.ª ed. Editorial Interamericana Mc Graw-Hill. México. 2006. pp. 1103.
2. Gustavo G. Neuroendocrinología. Revista Peruana de Endocrinología y Metabolismo. 1999; 4 (2): 57-82
3. Gustavo G. Endocrinología En Las Grandes Alturas. Acta Andina. 1994; 3 (2): 83-111.
4. Åstrand P, Rodahl K. Fisiología del trabajo físico. Capítulo 17: Factores que afectan el desempeño físico. Bs. As., Argentina: Ed. Panamericana. 1995.
5. Hackett P, Oelz O. The Lake Louise Consensus on the definition and quantification of altitude illness - Hypoxia and Mountain Medicine. Burlington. USA: Queen City Printers. 1992.
7. Gonzales G, Gasco M, Córdova A, Chung A, Rubio J, Villegas L. Effect of *Lepidium meyenii* (Maca) on spermatogenesis in male rats acutely exposed to high altitude (4340 m). Journal of Endocrinology .2004. 180, 87–95.
8. Gustavo G. Metabolismo en las Grandes Alturas. Acta Andina 2001; 9 (1-2) : 31-42
9. Gonzales G, Tapia V. Hemoglobina, Hematocrito y Adaptación a la Altura: Su relación con los cambios hormonales y el periodo de residencia multigeneracional. REVISTA Med. 2007. 15 (1): 80-93.
10. Gustavo F, Gasco M, Tapia V, Gonzales C. High serum testosterone levels are associated with excessive erythrocytosis of chronic mountain sickness in men. *AJP-Endocrinol Metab* . 2009. Vol 296.
11. Gustavo G. Hemoglobina y Testosterona: Importancia en la Aclimatación y Adaptación a la Altura. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2011; 28(1): 92-100.
12. Gonzales G. Hemoglobina y Testosterona: Importancia en la Aclimatación y Adaptación a la Altura. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2011; 28(1): 92-100.
13. Coviello D, Kaplan B, Lakshman K, Chen T, Singh A, Bhasin S. Effects of Graded Doses of Testosterone on Erythropoiesis in Healthy Young and Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*. March 2008, 93(3):914–919
14. Aveleyra E, Ostrosky-Solís F. Efectos de la Terapia Hormonal en el Funcionamiento Cognoscitivo: Una Revisión de Estudios Neuropsicológicos y Psicofisiológicos. *Revista Mexicana de Psicología*, Dic. 2005 Vol. 22, Núm. 2, 405-417
15. Coyotupa J, Gonzáles S, Zorrilla R, Gonzáles G, Guerra-García R. Menarquía y Menopausia en la Altura. *Ginecología y Obstetricia* . 1991. Vol. 37 N°11 -
16. Gonzales G, Góñez C, Villena A. Adrenopause or decline of serum adrenal androgens with age in women living at sea level or at high altitude. *Journal of Endocrinology*. 2002. 173, 95–101
17. Kelley W. Medicina Interna. Tomo II. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires (Argentina). 1990. pp. 2362, 2376, 2770, 2771.
18. Fauci A. Principios de Medicina Interna. Tomo II. 16.ª edición. Editorial Interamericana McGraw – Hill. México. 2006. pp. 2420–2435.
19. Gonzales G. Estudio Sobre La Menopausia En El Perú. 2011. [Acceso el 25/04/11]. URL disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/acta\\_andina/v03\\_n1/images\\_menopausia.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/acta_andina/v03_n1/images_menopausia.htm).
20. Adrianzola M, Olivera P. Enzimas antioxidantes eritrocitarias en sujetos de altura. Tesis para Optar el Título de Químico Farmacéutico. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Departamento de Bioquímica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. 2005.
21. Pacheco. Estrés oxidativo en el climaterio y menopausia y cáncer ginecológico. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2010; 56: 108-119.
22. Torres M. Niveles de malondialdehído y catalasa en tejidos de cobayos nativos de altura. Ciencia e Investigación VII-Universidad Mayor de San Marcos. 2004.
23. Coz J, Villavicencio J. Indicadores de estrés oxidativo en eritrocitos de una población de Huaraz. Tesis. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica; 2013: p. 17 – 27.
24. Ybañez R. Efecto del extracto acuoso de *Lepidium meyenii* walp en niveles séricos de malondialdehído y peso uterino en *Rattus norvegicus var albinus*