



UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS

ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**EFFECTO DE LA HIPOXIA HIPOBÁRICA EN VARIABLES
SANGUÍNEAS DURANTE LA GESTACIÓN EN LA
HEMERA Y FETO OVINO: COMPARACIÓN ENTRE
OVEJAS ADAPTADAS Y NO ADAPTADAS A LA ALTURA**

JORGE ANDRÉS FERNANDOIS ARAYA

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Biológicas
Animales.

PROFESOR GUÍA: Dr. VICTOR HUGO PARRAGUE Z GAMBOA

FINANCIADO POR PROYECTO FONDECYT N°1020706

**SANTIAGO, CHILE
2004**



UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS

ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

EFFECTO DE LA HIPOXIA HIPOBÁRICA EN VARIABLES SANGUÍNEAS DURANTE LA GESTACIÓN EN LA HEMBRA Y FETO OVINO: COMPARACIÓN ENTRE OVEJAS ADAPTADAS Y NO ADAPTADAS A LA ALTURA

JORGE ANDRÉS FERNANDOIS ARAYA

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Biológicas
Animales.

NOTA FINAL:

	NOTA	FIRMA
PROFESOR GUÍA : VICTOR PARRAGUEZ
PROFESOR CONSEJERO: RAMON MARTÍNEZ
PROFESOR CONSEJERO: GUSTAVO MONTES

SANTIAGO, CHILE

2004

ÍNDICE

RESUMEN	1
SUMMARY	2
INTRODUCCIÓN	3
REVISIÓN BIBLIOGRAFICA	5
OBJETIVOS	21
MATERIALES Y MÉTODOS	22
RESULTADOS	29
DISCUSION	38
CONCLUSIONES	51
BIBLIOGRAFÍA	52

RESUMEN

Este trabajo tiene como objetivo determinar el efecto de la hipoxia hipobárica o de altura en variables sanguíneas durante la gestación en la hembra y feto ovino, realizando una comparación entre ovejas adaptadas y no adaptadas a la altura. Para ello se utilizaron 12 ovejas preñadas, de las cuales 6 nacieron y fueron criadas en la altura (3,600 m.sn.m.) y las otras 6 nacieron y fueron criadas a nivel del mar y llevadas a la altura aproximadamente entre los días 30 y 50 de gestación. Uno a cuatro días después de haber subido a los animales del nivel del mar, se les instaló catéteres de silástico, bajo anestesia general, en la arteria y vena femoral a todas las hembras. A los 120 días de gestación aproximadamente, se instalaron catéteres en la arteria y vena femoral en los fetos, vía laparotomía e histerotomía materna, bajo anestesia materna y fetal. Luego de 2 días de recuperación quirúrgica, en ambos casos, se comenzaron a extraer las muestras sanguíneas arteriales y venosas para realizar la medición de las siguientes variables sanguíneas: pH, Presión parcial de anhídrido carbónico (PCO_2), Presión parcial de oxígeno (PO_2), Volumen globular aglomerado (V.G.A.), Concentración de hemoglobina (THb) y Saturación de hemoglobina por oxígeno (O_2Hb). Las muestras fueron tomadas cada 7 días en el caso de las madres y 2 veces por semana en el caso de los fetos hasta el parto. En el caso de las muestras fetales, sólo mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en las variables pH y O_2Hb ($p < 0,05$). Por otra parte, las madres presentaron diferencias significativas entre los dos grupos en las variables $PaCO_2$, V.G.A. y THb ($p < 0,05$). La exposición crónica de ovejas preñadas a un ambiente hipobárico provoca cambios en las variables sanguíneas fetales y maternas, que tienden a compensar la escasez de oxígeno y que difieren en magnitud entre madres y fetos y también entre hembras adaptadas y no adaptadas a la altura.

SUMMARY

The objective of this study was to determine the effect of hypobaric hypoxia on blood variables during gestation in the ewe and the ovine fetus, by making a comparison between adapted and non-adapted pregnant sheep to high altitude. Twelve pregnant ewes were used, of which 6 were born and bred at high altitude (3,600 m) and 6 were born and bred at sea level and taken to high altitude approximately between days 30 and 50 of gestation. One to four days after taken the animals to high altitude, maternal femoral artery and vein were catheterized with silastic catheters under general anaesthesia. Approximately at 120 days of gestation, fetal femoral artery and vein were catheterized with silastic catheters. To place fetal catheters, a maternal laparotomy and hysterotomy were performed under maternal and fetal general anaesthesia. Two days after surgery, in both cases, arterial and venous samples were taken until birth to measure the following blood variables: pH, Partial pressure of carbon dioxide (PCO_2), Partial pressure of oxygen (PO_2), Hematocrit (V.G.A.), Hemoglobin concentration (THb) and hemoglobin saturation with oxygen (O_2Hb). Maternal samples were obtained every 7 days, whereas fetal samples were taken twice a week. Fetal blood variables only showed significant differences between groups in pH and O_2Hb ($p < 0,05$). On the other hand, maternal samples showed significant differences between groups in $PaCO_2$, V.G.A. and THb ($p < 0,05$). Long-term hypobaric hypoxia during pregnancy causes changes in blood variables in the ewe and the ovine fetus. These changes tend to compensate the shortage of oxygen and they differ in magnitude between the mothers and the fetuses and also differ between adapted and non-adapted ewes to high altitude.

INTRODUCCIÓN

El adecuado aporte de oxígeno al organismo es fundamental para los procesos bioquímicos que ocurren dentro de las células, los cuales permiten la realización de diferentes funciones orgánicas tendientes a la mantención de la homeostasis.

La oxigenación es el proceso mediante el cual el oxígeno molecular (O_2) contenido en el ambiente es captado por el sistema respiratorio, transferido hacia la circulación sanguínea por difusión a través de la membrana alveolo capilar y posteriormente llevado hacia los diferentes tejidos del organismo, en unión reversible con la molécula de hemoglobina (Hb), a través del sistema circulatorio.

Durante el crecimiento intrauterino, el proceso de oxigenación fetal involucra la transferencia de oxígeno desde la circulación materna a la circulación fetal a través de la placenta, la unión reversible del oxígeno a la Hb fetal y finalmente, el consumo del oxígeno que deriva en la producción de energía que es utilizada para las funciones metabólicas y para el normal desarrollo y crecimiento fetal.

Cuando el proceso de oxigenación se ve comprometido, el feto es capaz de realizar un conjunto de respuestas adaptativas, las que pueden ser protectivas o potencialmente patológicas. Lo anterior puede tener incidencia directa con el desarrollo del feto a lo largo de la gestación, fenómeno que a su vez será determinante en la sobrevivencia neonatal y desarrollo postnatal.

Una de las situaciones críticas para la oxigenación tisular a grandes alturas es la disminución de la fracción inspiratoria de O₂, la cual proporcional a la disminución de la presión barométrica. Esto lleva inevitablemente a una disminución de la presión arterial de O₂ y en hembras preñadas, a una disminución de la presión arterial de O₂ fetal. Esta situación pone en riesgo la vida de los fetos y recién nacidos, ya que la hipoxemia es causa importante de retraso intrauterino del crecimiento y mortalidad fetal y neonatal.

En el norte de nuestro país existe una importante población humana que habita sobre los 3.500 m.s.n.m., cuya actividad principal es la ganadería de camélidos domésticos y ovinos. Se estima que los camélidos domésticos habitan hace más de 10.000 años en la región altoandina, por lo que se consideran ampliamente adaptados al ambiente hipobárico e hipóxico. Sin embargo, los ovinos fueron introducidos por los conquistadores europeos, por lo que su presencia en esa región data de aproximadamente 500 años. Los ovinos, aún cuando han logrado sobrevivir en la altura, presentan un crecimiento fetal y neonatal inferior al registrado a nivel del mar.

El objetivo de este estudio fue comparar el efecto de la hipoxia hipobárica sobre algunas variables sanguíneas, tanto maternas como fetales, durante la gestación entre de ovejas que se encuentran adaptadas y no adaptadas a la altura (3.600 m.s.n.m).

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La sobrevivencia en las grandes alturas es un tema que suscita gran interés en la comunidad científica mundial, abordándose ésta desde los más diversos enfoques disciplinarios, abarcando desde la antropología hasta la biología molecular, con un especial énfasis en lo que se ha denominado Medicina de Altura (WHO, 1996).

En el norte de Chile (zona altoandina de la I región de Tarapacá), sobre 3.500 m.s.n.m., habita una importante población de campesinos Aymaras, cuya principal actividad económica es la ganadería de camélidos domésticos y ovinos.

El ganado mantenido por estas comunidades altoandinas está constituido por animales adaptados a un ecosistema de altura. Según las últimas estimaciones, la masa de llamas, alpacas y ovinos mantenidos por estas comunidades, llegaría a aproximadamente 50.000, 35.000 y 16.500 cabezas, respectivamente (INE, 1997).

Aunque los ovinos no son una especie propia de la región altoandina, se han adaptado a las rigurosas condiciones ambientales y conviven junto a llamas y alpacas desde hace cientos de años. Sin embargo, un estudio preliminar muestra que, los índices reproductivos de los ovinos criollos de altura son muy inferiores a los de ovinos de tierras bajas, presentando baja fertilidad, bajo peso de los recién nacidos, alta mortalidad neonatal y baja tasa de crecimiento postnatal (De Carolis, 1987). Estudios recientes demuestran que el crecimiento intrauterino en ovejas que gestan en la altura es significativamente menor que el de ovejas que gestan a nivel del mar. Además, se observaron diferencias en la forma de crecimiento entre fetos de madres adaptadas y no adaptadas a la altura. El peso

de los recién nacidos de madres que viven en un ambiente hipobárico durante la gestación es aproximadamente un 26-29% menor a aquellos que son gestados y que nacen a nivel del mar. Aunque no se observa diferencias significativas entre los pesos de recién nacidos de madres adaptadas a la altura y aquellas que son llevadas a la altura inmediatamente después de diagnosticar su preñez, en términos absolutos los recién nacidos de madres nativas de la altura presentan 200 gr. más. El crecimiento posnatal de los corderos también se vió afectado por la hipoxia hipobárica, la ganancia diaria de peso en corderos hijos de madres nativas de la altura fue 27% menor que la de corderos gestados y criados a nivel del mar. Corderos de madres nativas del nivel del mar que fueron gestados y criados en la altura presentaron una ganancia diaria de peso 47% menor que los gestados y criados a nivel del mar (Parraguez *et al.*, 2004).

En el caso de recién nacidos humanos se ha descrito que existe una relación entre la disminución del peso promedio al nacimiento y la altitud durante la gestación, la que corresponde a 100 gr. menos de peso vivo por cada 1000 m de altura, siendo esto más evidente a partir de los 2000 m.s.n.m. (Moore, 2003).

Junto con la importancia que tienen los ovinos para la subsistencia de la población altoandina, esta especie ha sido ampliamente utilizada como modelo experimental para el estudio de los efectos de la hipoxia sobre diferentes variables fisiológicas durante la vida intrauterina. Esta es una de las pocas especies en las que se pueden llevar a cabo técnicas de cateterización fetal mantenidas por un prolongado tiempo durante la gestación (Llanos *et al.*, 2003).

El aporte de oxígeno al feto es producto del flujo sanguíneo umbilical y del contenido de oxígeno en la sangre venosa umbilical. Por lo tanto, cualquier condición materna que comprometa uno de estos dos factores impedirá el normal aporte de oxígeno al feto, teniendo como consecuencia hipoxia fetal y eventualmente acidosis (McQueen, 1997).

Fetos cuya gestación ocurre a nivel del mar (normobaría), crecen y se desarrollan en un ambiente intrauterino que contiene una baja presión de oxígeno (PO_2). La presión de oxígeno en la sangre arterial (PaO_2) en el feto es aproximadamente un cuarto de la PaO_2 de la madre y es a su vez similar a la PaO_2 que registran los montañistas en la cima del monte Everest a 8848 m.s.n.m. (Llanos *et al.*, 2003).

Sin embargo, debido a la gran afinidad que posee la Hb fetal por el oxígeno y a la gran cantidad de Hb generalmente presente en la sangre fetal, comparada con un animal adulto, el contenido de oxígeno en la sangre venosa umbilical es aproximadamente un 80% del contenido de oxígeno en la sangre arterial materna (Llanos *et al.*, 2003) y la saturación por oxígeno de la Hb venosa umbilical fetal es de 85-95% (McQueen, 1997).

En condiciones de normoxia, el oxígeno aportado al feto es aproximadamente 22 ml O_2 /Kg/min y la presión venosa de oxígeno (PvO_2) umbilical es aproximadamente 30-35 mmHg (McQueen, 1997). Además, el consumo de oxígeno del feto ovino por unidad de peso corporal es mayor al consumo basal de oxígeno de un ovino adulto (Llanos *et al.*, 2003), siendo este de 8 ml/kg/min en el feto cerca del nacimiento (Richardson y Bocking, 1998).

La adecuada oxigenación de los tejidos fetales se logra gracias a un alto gasto cardíaco y a la diferente distribución del flujo sanguíneo hacia ciertos órganos en comparación con individuos adultos (Llanos *et al.*, 2003).

Hipoxia se define como la reducción en la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial (PaO_2), que tiene como consecuencia una significativa desaturación de la hemoglobina (Hb). La desaturación clínicamente significativa de la Hb comienza con una $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg (Tilley y Smith, 1998).

Durante la gestación, en condición de ambiente normobárico, la hipoxia fetal puede ser consecuencia de (Nicolaidis *et al.*, 2002):

1. Reducción de la perfusión placentaria con sangre materna y consecuentemente un descenso del oxígeno arterial fetal, debido a una baja presión de oxígeno (PO_2): Hipoxia hipoxémica.
2. Reducción del contenido de oxígeno arterial, debido a una baja concentración de Hb fetal: Hipoxia anémica.
3. Reducción del flujo sanguíneo en los tejidos fetales: Hipoxia isquémica.

Adicionalmente, cuando la presión de oxígeno ambiental se encuentra disminuída, como ocurre en la altura (ambiente hipobárico), el feto también puede presentar hipoxia hipobárica.

El feto posee varios mecanismos homeostáticos que pone en marcha ante un fenómeno hipóxico, los cuales incluyen: buffer sanguíneos y tisulares para la regulación del equilibrio ácido-base; habilidad para excretar orina acidificada en respuesta a un aumento de la carga ácida; redistribución de flujo sanguíneo a órganos vitales y aumento de la frecuencia cardíaca para aumentar el gasto

cardíaco. Sin embargo, el bienestar del feto se puede ver comprometido por los mecanismos compensatorios que la madre realiza ante un fenómeno hipóxico, los que tienden a preservar la presión arterial sistémica a expensas del flujo sanguíneo uterino, observándose una rápida vasoconstricción fetoplacentaria en respuesta a una hipoxia materna (McQueen, 1997).

Independiente de la etiología de la hipoxia, se han identificado diferentes respuestas fetales ante una hipoxia aguda, estas incluyen (McQueen, 1997):

- Aumento de la presión arterial y bradicardia.
- Redistribución del gasto cardíaco hacia el cerebro y corazón.
- Aumento de la liberación de catecolaminas, renina y cortisol.
- Aumento de las concentraciones plasmáticas de vasopresina y eritropoyetina.
- Aumento de la concentración plasmática de glucosa, lactato y ácidos grasos libre.

El feto ovino responde ante un estrés agudo con una dramática elevación en las concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol. Tanto la hipoxia aguda como hipotensión y hemorragias, tienen un gran efecto estimulador del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en el feto (Adachi *et al.*, 2004).

Un estudio realizado por Imamura *et al.* (2004), muestra respuestas fisiológicas y endocrinas puestas en marcha por fetos ovinos ante una oclusión inducida del cordón umbilical por 5 y 10 minutos.

Las respuestas observadas fueron las siguientes (Imamura *et al.*, 2004):

- Bradicardia y aumento de la presión arterial.
- Disminución del pH sanguíneo arterial.
- Disminución de la PaO₂.
- Aumento de la PaCO₂.
- Aumento de la concentración plasmática de ACTH y Cortisol.

El aumento de la presión arterial se mantuvo por algunos minutos después de reestablecer el flujo sanguíneo umbilical. Esto sugiere que el aumento de la resistencia vascular periférica puede ser mantenida por un aumento en la concentración plasmática de algunos vasoconstrictores como catecolaminas, arginina-vasopresina y angiotensina II. Además, la hipoxia y particularmente la acidosis, puede provocar una disminución de la frecuencia cardíaca por un efecto directo sobre el miocardio del feto. La inmediata bradicardia producida al ocluirse el flujo umbilical es mediada primariamente por quimiorreceptores periféricos, no por la activación de barorreceptores. Además de esto, el cortisol puede actuar en forma directa sobre el sistema cardiovascular, aumentando la presión arterial y disminuyendo la frecuencia cardíaca (Imamura *et al.*, 2004).

Durante un episodio de hipoxia aguda, el feto ovino responde en primer lugar con una hipertensión pulmonar y sistémica, bradicardia transitoria, vasoconstricción pulmonar periférica y redistribución del flujo sanguíneo hacia el cerebro, corazón y glándulas adrenales, manteniendo el gasto cardíaco y el flujo umbilical y disminuyendo el flujo sanguíneo hacia los restantes órganos y regiones del cuerpo (Llanos *et al.*, 2003).

Los mecanismos que participan en la respuesta cardiovascular del feto frente a un fenómeno hipóxico agudo son de tipo nervioso, endocrino y local. Al iniciarse la hipoxia aguda, la disminución de la PaO_2 es detectada por quimiorreceptores carotídeos, lo que provoca la bradicardia fetal y la vasoconstricción periférica (Llanos *et al.*, 2003).

La redistribución del flujo cardíaco durante la hipoxia es mantenida por un efecto vasodilatador en las glándulas adrenales, cerebro y corazón; además de un efecto vasoconstrictor debido a un incremento de la actividad α -adrenérgica, liberación de catecolaminas, arginina-vasopresina, angiotensina II y neuropeptido Y (Llanos *et al.*, 2003).

Respuestas fetales ante hipoxia prolongada (2 semanas de duración, en modelo ovino), muestran una disminución de la PaO_2 fetal, aumento compensatorio de la Hb, aumento de la presión arterial, mínimo cambio en la frecuencia cardíaca en reposo y una transitoria disminución de la función cardíaca, la cual se recupera en aproximadamente una semana (McQueen, 1997).

En estudios de poblaciones humanas que viven en altura (hipoxia hipobárica crónica) se ha documentado una disminución en los pesos de los recién nacidos y una persistencia de la redistribución del flujo sanguíneo fetal hacia el cerebro, lo que provee un efecto protector de la circulación cerebral (McQueen, 1997).

Debido a la alta afinidad de la Hb fetal por el oxígeno, la saturación de la Hb (O₂Hb) fetal es mayor o igual a 85% cuando la PaO₂ materna es aproximadamente 60 mmHg. Por su parte, cuando la PaO₂ materna es menor a 60 mmHg, la Hb fetal comienza rápidamente a desaturarse. De igual manera, aumentos en la PaO₂ fetal pueden mejorar significativamente la saturación de oxígeno fetal y beneficiar así el aporte fetal de oxígeno (McQueen, 1997).

Se han realizado variados estudios experimentales, tanto para conocer los distintos efectos de la hipoxia, aguda o prolongada, durante la gestación en la madre y en el feto ovino, como también para documentar las respuestas fisiológicas que estos ponen en marcha para contrarrestar los efectos nocivos que la hipoxia produce durante la gestación.

Hipoxia Aguda: El feto tiene la habilidad de adaptarse a una reducción aguda en la disposición de oxígeno. Las respuestas fetales dependen del grado y duración del fenómeno hipóxico y representan una serie de adaptaciones coordinadas que permiten la sobrevivencia del feto, a pesar de producirse una reducción de hasta un 50% en la entrega de oxígeno (Boyle *et al.*, 1996).

Al producirse hipoxia materna, que provoca una disminución en la tensión sanguínea aórtica fetal de aproximadamente 10 mmHg y donde el contenido de oxígeno es menor a 2 ml/dl, existe una disminución en el consumo de oxígeno en el feto de aproximadamente un 50% en comparación a los valores de control. Este fenómeno parece estar relacionado al grado de hipoxia producido y es reversible cuando se reestablece la normoxia (Llanos *et al.*, 2003).

Otros costos metabólicos aumentan en respuesta a la hipoxia aguda, los cuales pueden estar relacionados con cambios cardiovasculares y hormonales que pueden ocurrir, como por ejemplo el aumento del consumo de oxígeno por parte del miocardio y su relación con un aumento de las catecolaminas (Richardson y Bocking, 1998).

La redistribución del flujo sanguíneo continúa siendo evidente, sin embargo, este fenómeno es menos pronunciado en los casos de hipoxemia aguda, reflejando menores cambios hormonales, alteraciones metabólicas y el tiempo en que los gases fetales se normalizan, en comparación con la hipoxia prolongada (Richardson y Bocking, 1998).

En cuanto a los efectos de la hipoxia aguda sobre variables sanguíneas fetales, se observa una disminución de los valores de las siguientes variables: PaO₂ (Kamitomo *et al.*, 1993), saturación arterial de oxígeno y pH. Además, se observa un incremento tanto en los valores de la PaCO₂ como también en la concentración plasmática de Hb (van Cappellen *et al.*, 1999).

Al inducir hipoxemia en un grupo de fetos ovinos mediante el cambio en los gases inspirados por las madres a 9% de oxígeno en nitrógeno con 2-3% de CO₂ durante 45 minutos, se produce una disminución en los valores fetales de PaO₂ (22.1±0.7 mmHg control vs 12.6±0.2 mmHg en hipoxemia), O₂Hb (61.9±2.6% control vs 30.7±3.1% en hipoxemia) y pH (7.33±0.01 control vs 7.29±0.01 en hipoxemia). Estas diferencias ocurrieron sin cambios significativos en la PaCO₂ (51.0±1.8 mmHg control vs 52.2±2.1 mmHg en hipoxemia) ni en la concentración total de hemoglobina (THb) (8.3±0.3 g/dl control vs 9.0±0.5 g/dl en hipoxemia) (Gardner *et al.*, 2001).

En el caso de las hembras, este período de hipoxia aguda provocó una disminución en los valores de PaO₂ (102.4±3.5 mmHg vs 41.0±2.1 mmHg) y O₂Hb (93.8±2.6% control vs 61.6±3.6% en hipoxemia) acompañado de aumentos en la THb (7.8±8.9 g/dl control vs 8.9±0.7 g/dl en hipoxemia). La PaCO₂ no mostró cambios significativos (35.7±0.9 mmHg control vs 37.6±1.6 mmHg en hipoxemia) al igual que el pH (7.48±0.01 control vs 7.49±0.01 en hipoxemia) (Gardner *et al.*, 2001).

Hipoxia Prolongada: la hipoxia prolongada (varios días), en el feto ovino, origina un aumento en los niveles de eritropoyetina, lo que causa el reclutamiento de células inmaduras precursoras de eritrocitos. Estas células se ven forzadas a seguir un patrón de diferenciación más que de maduración. El resultado es la liberación de un gran número de reticulocitos a la circulación, los cuales producen más Hb fetal de la esperada para una determinada edad gestacional. A partir de lo anterior un incremento en la producción de Hb fetal durante el período perinatal podría ser indicativo de hipoxemia fetal (Bard *et al.*, 1992).

Estudios realizados en fetos sometidos a hipoxemia moderada durante 28 días, a partir del día 110-115 de gestación, muestran que la concentración de eritropoyetina aumenta en las primeras 24 hrs., para luego disminuir hasta los niveles de control al día 7. Por otra parte, la concentración de Hb aumenta en un 29% al día 7, para permanecer constante. El volumen globular aglomerado (V.G.A.) fetal ovino aumentó durante el período de exposición a la hipoxia. Debido a que el feto ovino no posee un reservorio cuantificable de células rojas, este aumento observado en el volumen de eritrocitos puede deberse principalmente a una estimulación en la producción de células de la serie roja

como consecuencia del aumento en la concentración plasmática de eritropoyetina (Kitanaka *et al.*, 1989).

En el caso de hembras ovinas expuestas a hipoxia moderada por 28 días, a partir del día 110-115 de gestación, se observa que la concentración de Hb y el V.G.A. aumentan en un 12% aproximadamente al primer día de exposición a la hipoxia, retornando a valores control al día 3. A partir del día 10 de exposición a la hipoxia, estos valores aumentaron en forma significativa, de manera que al día 21, ambas variables mostraron un incremento de un 18% aproximadamente por sobre los valores control (Kitanaka *et al.*, 1989). A diferencia de lo observado en los fetos, el incremento producido en la cantidad de eritropoyetina en las hembras ocurre sólo en las primeras 24 hrs. para luego retornar a los valores control al día 3.

Fetos cuya gestación ocurre en la altura desde el día 30 de gestación (3820 m.s.n.m.), poseen una PaO₂ evidentemente más baja (18.5 ± 1.1 mmHg) que los que habitan a nivel del mar (22.1 ± 0.5 mmHg). Sin embargo, se observa un contenido de oxígeno sanguíneo que se encuentra en rangos normales (8.00 ± 0.83 ml/dl), lo que se atribuye a una aumento en la concentración plasmática de Hb en los animales que habitan en altura (12.6 ± 0.6 g/dl), en comparación con aquellos que viven a nivel del mar (10.1 ± 0.7 g/dl). El pH y la PaCO₂ de los animales que se gestaron en altura también se mantiene en rangos normales, registrando valores de 7.37 ± 0.01 y 42.6 ± 1.0 mmHg, respectivamente (Kamitomo *et al.*, 1993).

En el caso de los gases sanguíneos maternos en las mismas condiciones anteriormente señaladas, la PaO₂ de las hembras de la altura es significativamente menor que la de las hembras que viven a nivel del mar (57.5 ± 1.5 vs 102.5 ± 0.001 mmHg $p < 0.01$), la PaCO₂ no presenta diferencias significativas entre los individuos de la altura y los del nivel del mar (31.6 ± 0.5 vs 32.2 ± 0.5 mmHg) al igual que el pH arterial (7.43 ± 0.01 vs 7.42 ± 0.01) (Adachi *et al.*, 2004).

Un estudio realizado por Louey *et al* (2000), en que se midieron gases sanguíneos en fetos a los cuales se les indujo restricción intrauterina del crecimiento mediante embolización placentaria (EP) hasta reducir la saturación de Hb por oxígeno en un 50%, desde el día 120 de gestación hasta el parto, se observó que el grupo sometido a EP fue hipoxémico (O₂Hb $37.2 \pm 1.5\%$ PaO₂ 14.7 ± 0.4 mmHg) comparado con el grupo control normóxico (O₂Hb $55.8 \pm 0.9\%$ PaO₂ 20.7 ± 0.4 mmHg), la PaCO₂ fue mayor en el grupo sometido a EP comparado con el grupo control (53.0 ± 0.7 vs 47.8 ± 1.8 mmHg), el pH no fue significativamente diferente entre los dos grupos, excepto en el día 145 de gestación, donde los fetos sometidos a EP tuvieron un valor menor que el grupo control (7.32 ± 0.01 vs 7.38 ± 0.01).

También se ha determinado que en casos de hipoxia crónica se produce una disminución de la respuesta inotrópica al calcio de los músculos papilares del feto ovino y una elevación de los niveles de enzimas cardíacas como la citrato sintetasa y lactato dehidrogenasa, lo que provoca una disminución en la función ventricular derecha e izquierda (Lewis *et al.*, 1999).

Al someter a un grupo de hembras no adaptadas a la altura, las cuales son llevadas la altura entre los días 30 y 123 de gestación, a un período de 30 minutos de hipoxia adicional más intensa, se observa una disminución en las siguientes variables sanguíneas maternas: PaO₂ y saturación de oxígeno arterial, con una resultante disminución en el contenido de oxígeno sanguíneo. También se observó un aumento en la concentración de Hb y de la presión arterial materna. En las mismas condiciones la PaO₂ fetal disminuye significativamente pero el pH y la PaCO₂ permanecen constantes. La presión arterial aumenta, pero la frecuencia cardíaca disminuye. Con la reducción de la PaO₂ el feto responde sin cambios en el gasto cardíaco, pero con un aumento del flujo sanguíneo hacia el cerebro, corazón y glándulas adrenales (Kamitomo *et al.*, 1993).

Es reconocido que para lograr un determinado trabajo físico se requiere de un esfuerzo mayor en la altura, comparado con el mismo trabajo realizado a nivel del mar, por lo que se puede concebir que durante la gestación en la altura, los requerimientos energéticos sean mayores que aquellos a nivel del mar. Por lo tanto la oxidación de carbohidratos debiera ser el camino metabólico de elección, debido a que entrega una mayor cantidad de ATP por mol de oxígeno (Krampl *et al.*, 2001).

El peso al nacimiento depende fundamentalmente de la eficiencia en la utilización del oxígeno y la glucosa. La disminución del peso al nacimiento en individuos gestados en la altura es generalmente atribuible a un caso de hipoxia hipoxémica. A nivel del mar se ha descrito que existe una asociación entre el peso al nacimiento y el metabolismo materno de la glucosa, existiendo una correlación negativa entre la sensibilidad a la insulina y el peso al nacimiento (Krampl *et al.*, 2001).

Se sabe que el crecimiento es responsable de una fracción importante del consumo de glucosa por parte del feto cerca del término de la gestación. La glucosa parece ser el mayor sustrato energético del feto ovino. Esta es capaz de mantener entre un 50 a 70% del metabolismo oxidativo y representa un 20% del total de los requerimientos calóricos del animal. Con una hipoxemia aguda inducida por varias horas, la síntesis de proteínas en el feto ovino disminuye, con una correspondiente disminución en los requerimientos energéticos para crecimiento equivalente aproximadamente a un 10% del total del oxígeno que el feto consume, esto se conoce como “restricción intrauterina del crecimiento”. Al tener una prolongada reducción en la entrega de oxígeno al feto durante varios días, en conjunto con una restricción intrauterina del crecimiento, el total del consumo de oxígeno se reduce en un 20% (Richardson y Bocking, 1998).

El feto ovino posee otros mecanismos protectivos ante la hipoxia, por ejemplo una disminución en el consumo de oxígeno cerebral de un 17% como consecuencia del paso del estado electroenceflográfico de bajo-voltaje alta-frecuencia o “rapid eye movement” (REM), hacia un estado de alto-voltaje baja-frecuencia o “nonrapid eye movement” (NREM) (Llanos *et al.*, 2003; Richardson y Bocking, 1998). En el feto ovino la actividad del estado REM se ve disminuída durante hipoxemia, lo que indica un cambio a un estado con menores requerimientos metabólicos, por lo menos para el cerebro. Sin embargo, este fenómeno es evidenciable en casos de hipoxia más severos (Richardson y Bocking, 1998).

También se produce una disminución en los movimientos fetales durante la hipoxia, existiendo evidencia de que este estado más inactivo puede ahorrar el consumo de oxígeno fetal hasta en un 17% (Llanos *et al.*, 2003). En el feto ovino

cercano al nacimiento, una hipoxemia moderada de corta duración resulta en una marcada disminución de los movimientos fetales, esto pareciera estar relacionado con un cambio en los niveles de algunos neurotransmisores en el cerebro, como la adenosina. Sin embargo, si esta hipoxemia se mantiene en ausencia de acidosis metabólica, los movimientos fetales se normalizan después de algunas horas. Si existe una disminución prolongada y gradual de la oxigenación fetal durante varios días, una disminución marcada en los movimientos fetales será observada sólo cuando la hipoxemia llegue al nivel en que se manifiesta acidosis metabólica fetal (Richardson y Bocking, 1998).

El feto ovino puede soportar una hipoxia moderada, aumentando el flujo sanguíneo para preservar el consumo de oxígeno en niveles normales en ciertos órganos vitales específicos y permitiendo la disminución del consumo de oxígeno en otros órganos y regiones. Esto puede provocar la activación del metabolismo anaeróbico, sin embargo este es un mecanismo compensatorio de corta duración. Además, se presume que estos órganos afectados son más resistentes al daño hipóxico que el cerebro y el corazón (Llanos *et al.*, 2003).

La disminución de sustratos energéticos en el feto ovino, se manifiesta con un retardo del crecimiento intrauterino, lo que disminuye sus necesidades metabólicas durante la hipoxia. Este retardo del crecimiento tiende a normalizar la actividad metabólica fetal, sin embargo, esta normalización del metabolismo fetal esta acompañada de un grado variable de hipoxemia y acidosis metabólica como consecuencia del metabolismo anaeróbico empleado (Richardson y Bocking, 1998). Además, el retardo del crecimiento en fetos hipóxicos es de tipo asimétrico, en el cual se observa un aumento en la relación del peso del corazón y cerebro con el peso corporal y donde el peso de estos órganos se ve menos

reducido que el del resto de órganos del cuerpo. Esta asimetría se atribuye a la distribución del flujo sanguíneo durante la hipoxia, la cual favorece al corazón y cerebro (Kamitomo *et al.*, 1993).

En la literatura no hay información acerca de las posibles adaptaciones materno-fetales para la mantención del intercambio gaseoso, desarrolladas con el transcurso de las generaciones viviendo a gran altura. Por esta razón, en este trabajo se compara el efecto de la hipoxia hipobárica en individuos originarios y recién llegados a la altura.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Determinar el efecto de la hipoxia hipobárica sobre variables sanguíneas, tanto maternas como fetales, en ovinos adaptados y no adaptados a la altura.

Objetivo Específico.

Comparar el efecto de la hipoxia hipobárica, en ovinos adaptados y no adaptados a la altura durante la gestación, tanto en la madre como en el feto, en las siguientes variables sanguíneas:

- Presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2)
- Presión parcial de anhídrido carbónico arterial (PaCO_2)
- Volumen Globular Aglomerado (V.G.A.)
- Concentración de Hemoglobina (THb)
- Saturación de Hemoglobina por oxígeno (O_2Hb)
- pH arterial

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Centro Internacional de Estudios Andinos (INCAS), dependiente de la Universidad de Chile, ubicado en la localidad de Putre (3.600 m.s.n.m.), I Región de Tarapacá, Chile.

Se utilizaron 12 ovejas preñadas, de segundo y tercer parto, de las cuales 6 nacieron y fueron criadas en la localidad de Putre (GRUPO ALTURA) y las otras 6 nacieron y fueron criadas a nivel del mar, en el Valle de Lluta y llevadas a la altura entre los 30 y 50 días de gestación aproximadamente, (GRUPO SUBIDOS). El diagnóstico de gestación se realizó mediante examen ecográfico y la determinación de la edad gestacional se estimó a través de la aplicación de la función de crecimiento intrauterino establecida por Parraguez *et al.* (2004).

Instalación de catéteres maternos:

Uno a cuatro días después de haber subido a los animales del nivel del mar, se les instalaron catéteres de silástico en la arteria y vena femoral a todas las hembras. Para la cirugía se utilizó como premedicación Atropina (0.04 mg/Kg) y la inducción y mantención anestésica se realizó con Ketamina (20 mg/Kg) en bolo seguida de la administración de 0.02 mg/Kg/min.

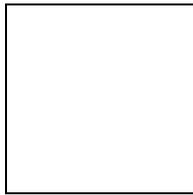
Para acceder a la arteria y vena femoral, se disectó la piel del miembro posterior izquierdo del animal a nivel de la parte distal de la tibia. Posteriormente se aislaron los vasos sanguíneos del tejido muscular y fascias para poder realizar una pequeña incisión en estos (Foto 1), la cual permitió la introducción de los catéteres de silástico de 2.5 m.m. de diámetro interno (Foto 2).

FOTO 1



Exteriorización de vasos femorales para instalación de catéteres maternos.

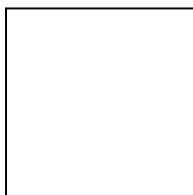
FOTO 2



Instalación de catéteres maternos.

Los catéteres se introdujeron hasta llegar a la aorta abdominal y vena cava caudal, luego se deslizaron a través del tejido subcutáneo hasta el flanco materno izquierdo, donde se almacenaron en un bolsillo de hule suturado a la piel (Foto 3). Posterior a la cirugía los animales recibieron una dosis de antibióticos consistente en Penicilina G Benzatina (6000 UI/Kg, IM), Penicilina G Procaína (6000 UI/Kg, IM) y Metamizol sódico (40 mg/Kg, IM). Para evitar la formación de coágulos en los catéteres, estos fueron sellados y mantenidos con una solución de heparina de 1000 UI/ml.

FOTO 3



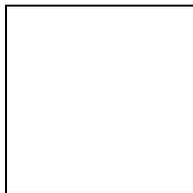
Bolsillo de hule en que se mantenían los catéteres maternos y fetales luego de la cirugía.

Durante todo el período postquirúrgico, los animales se mantuvieron separados por grupo (ALTURA y SUBIDOS) en dos corrales colectivos.

Instalación de catéteres fetales:

En los fetos con 120 días de gestación, aproximadamente, se instalaron catéteres arteriales y venosos (1 mm de diámetro interno), bajo anestesia materna y fetal. Para esto se realizó una laparotomía e hysterotomía a la madre. El procedimiento anestésico utilizado fue el mismo que el mencionado anteriormente para la instalación de los catéteres maternos. El abordaje quirúrgico se realizó mediante una incisión mediana infra-umbilical (Foto 4).

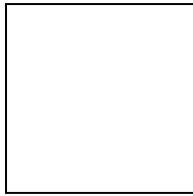
FOTO 4



Incisión mediana infra-umbilical para acceder al útero de la hembra

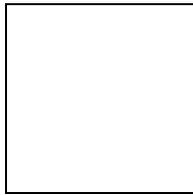
Una vez exteriorizado el útero materno se procedió a ubicar el miembro posterior izquierdo del feto, para luego (Foto 5) cateterizar la arteria y vena femoral, de igual manera que en las madres (Foto 6 y 7).

FOTO 5



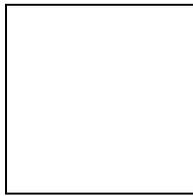
Exteriorización de miembro posterior del feto para la instalación de los catéteres.

FOTO 6



Instalación de catéteres fetales.

FOTO 7



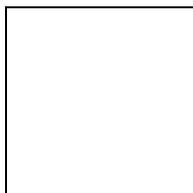
Instalación de catéteres fetales.

Los catéteres fetales fueron exteriorizados desde la cavidad abdominal de la madre hacia el flanco izquierdo para mantenerlos en el mismo bolsillo que contenía los catéteres maternos.

Las hembras recibieron antibióticos por vía intrauterina (1.000.000 UI/5 ml Penicilina G sódica) y parenteral (1.000.000 UI/5 ml Penicilina G sódica), además de Metamizol Sódico (40 mg/Kg, IM) una vez finalizada la cirugía. Para evitar la formación de coágulos dentro de los catéteres fetales, estos fueron sellados con la misma solución de heparina utilizada para sellar los catéteres maternos.

Al cabo de 2 días de recuperación quirúrgica, en ambos casos, se inició la extracción de muestras sanguíneas (1 ml) arteriales y venosas, cada 7 días en el caso de las madres y 2 veces por semana en el caso de los fetos hasta el parto. Una de estas dos muestras fetales semanales se tomó en forma simultánea con la de la madre. Para la toma de muestras, los animales fueron sacados del corral e introducidos en un carro metálico (Foto 8), al cual se le habilitó una ventana para la correcta y cómoda manipulación de los catéteres ubicados en el flanco izquierdo del animal. El análisis de las muestras se realizó inmediatamente después de su obtención.

FOTO 8

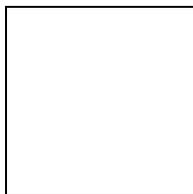


Carro metálico en que se mantuvieron las hembras para realizar la toma muestras.

Medición de variables sanguíneas:

Cada muestra fue analizada en el laboratorio del INCAS mediante un analizador de gases sanguíneos y co-oxímetro marca Instrumentation Laboratory modelo IL Synthesis Critical Care Analyzer (Foto 9), el cual trabaja con un volumen de 0,3 ml de muestra para realizar el análisis de las siguientes variables sanguíneas: PO_2 (mmHg), PCO_2 (mmHg), pH, V.G.A. (%), THb (g/dl) y O_2Hb (%).

FOTO 9



Analizador de gases sanguíneos y co-oxímetro.

El equipo se calibró para trabajar a la misma presión barométrica que existe en la localidad de Putre (508 mmHg), así como también corrigió los análisis de las muestras a la temperatura rectal de los animales (38,5°C).

Análisis de resultados:

Los resultados obtenidos para cada variable se compararon dentro de cada grupo y entre grupos entre distintos tiempos de gestación, mediante análisis de varianza de una vía (ANOVA). Posteriormente, se aplicó el método de comparaciones múltiples de Tukey-Kramer para especificar entre qué rango de tiempos gestacionales se produjo diferencias. Los resultados se expresaron como Promedio \pm D.E. y las diferencias se consideran significativas cuando $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Los procedimientos experimentales influyeron en la capacidad de llegar a término de la gestación en las ovejas. Es así que en el grupo ALTURA se presentó un parto prematuro y en el grupo SUBIDOS se presentaron dos partos prematuros. Los datos obtenidos de estos animales no fueron considerados para el análisis de resultados. La duración de la gestación de los fetos que llegaron a término fue de 153.4 ± 5.9 días en el grupo ALTURA y de 148 ± 3.9 días en el grupo SUBIDOS. El peso al nacimiento de las crías fue de 3.8 ± 0.4 Kg. en el grupo ALTURA y de 3.37 ± 0.27 Kg. en el grupo SUBIDOS.

Los resultados obtenidos para las variables sanguíneas fetales y maternas se resumen en las tablas 1 y 2 respectivamente.

TABLA 1
Variables sanguíneas fetales durante el último mes de gestación.

		RANGO DE DÍAS ANTES DEL PARTO		
VARIABLE	GRUPO	21-35	6-20	1-5
pH	Altura	$7,398 \pm 0,011$	$7,401 \pm 0,025$ ^a	$7,395 \pm 0,049$
	Subidos	$7,375 \pm 0,021$	$7,33 \pm 0,014$ ^b	$7,363 \pm 0,058$
PaCO ₂ (mmHg)	Altura	$39,86 \pm 2,77$	$39,58 \pm 4,93$	$39,87 \pm 1,01$
	Subidos	$44,82 \pm 3,23$	$46,17 \pm 0,90$	$43,80 \pm 3,84$
PaO ₂ (mmHg)	Altura	$21,87 \pm 5,32$	$22,50 \pm 7,66$	$17,25 \pm 3,18$
	Subidos	$16,13 \pm 2,65$	$19,25 \pm 0,35$	$16,00 \pm 1,15$
V.G.A. (%)	Altura	$30,90 \pm 3,32$	$32,83 \pm 4,55$	$31,50 \pm 2,12$
	Subidos	$31,33 \pm 4,04$	$31,00 \pm 1,41$	$32,50 \pm 4,95$
THb (g/dl)	Altura	$11,66 \pm 1,99$	$12,66 \pm 1,87$	$11,87 \pm 1,63$
	Subidos	$12,13 \pm 2,01$	$11,87 \pm 1,04$	$11,24 \pm 1,82$
O ₂ Hb (%)	Altura	$58,69 \pm 4,90$ ^a	$55,38 \pm 8,61$	$50,50 \pm 4,95$
	Subidos	$40,40 \pm 4,10$ ^b	$48,15 \pm 9,970$	$48,30 \pm 3,55$

- Números distintos indican diferencias estadísticas significativas dentro de un mismo grupo ($p < 0.05$).

- Letras distintas indican diferencias estadísticas significativas entre grupos dentro de un mismo rango de días ($p < 0.05$).

TABLA 2

Variables sanguíneas maternas durante la última mitad de la gestación.

		RANGO DE DÍAS ANTES DEL PARTO					
VARIABLE	GRUPO	66-80	51-65	36-50	21-35	6-20	1-5
pH	Altura	7,517±0,032	7,504±0,018	7,490±0,041	7,495±0,036	7,517±0,103	7,485±0,019
	Subidos	7,483±0,028	7,480±0,042	7,479±0,034	7,504±0,017	7,500±0,032	7,470±0,026
PaCO ₂ (mmHg)	Altura	25,15±2,02 _a	26,84±2,67	26,96±2,84	27,47±3,63	26,14±2,47	28,95±1,80
	Subidos	31,54±1,99 _b	31,07±4,71	30,81±3,21	29,34±2,26	29,99±3,50	32,68±1,58
PaO ₂ (mmHg)	Altura	62,90±4,28	59,89±4,62	63,58±5,51	63,58±5,38	64,60±4,11	62,06±2,40
	Subidos	58,25±4,39	59,84±5,69	56,05±6,69	59,40±5,11	59,31±5,39	51,50±9,56
V.G.A. (%)	Altura	33,36±1,96 ¹	32,56±2,56 ¹⁻² _a	30,90±1,91 ¹⁻² _a	32,00±2,77 ¹⁻²	30,23±1,96 ² _a	30,50±1,73 ¹⁻²
	Subidos	35,08±2,39	36,09±1,81 _b	35,36±1,03 _b	33,80±2,34	35,17±1,47 _b	33,00±2,65
THb (g/dl)	Altura	12,87±0,72	12,47±1,62 _a	11,92±0,96 _a	12,14±0,78 _a	12,17±0,62 _a	12,42±1,75
	Subidos	13,98±0,92	14,23±1,45 _b	14,57±0,56 _b	14,02±1,02 _b	14,59±0,73 _b	13,86±1,00
O ₂ Hb (%)	Altura	83,13±4,35	82,74±4,47	82,99±3,81	83,13±4,99	83,08±3,47	82,65±5,08
	Subidos	77,32±5,91	78,47±5,56	77,11±3,60	80,37±5,85	81,09±6,79	75,57±0,12

- Números distintos indican diferencias estadísticas significativas dentro de un mismo grupo (p<0.05).

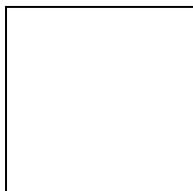
- Letras distintas indican diferencias estadísticas significativas entre grupos dentro de un mismo rango de días (p<0.05).

- pH:

En el caso de los fetos, el pH sanguíneo no mostró diferencias estadísticas significativas dentro de un mismo grupo. Sin embargo, sí hubo diferencias significativas entre grupos en el rango de 6-20 días (Tabla 1). Por otra parte, las muestras maternas no mostraron diferencias significativas entre grupos, ni dentro de un mismo grupo (Tabla 2). Los patrones de pH maternos y fetales durante el período estudiado se presentan en la figura 1.

FIGURA 1

pH Fetal y Materno por rango de días antes del parto.

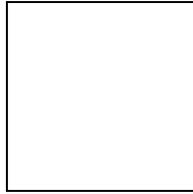


- PaCO₂:

La presión arterial de CO₂ no mostró diferencias estadísticas significativas dentro de grupos ni entre grupos en las muestras fetales (Tabla 1). Sin embargo, como se puede apreciar en el Figura 2, los valores absolutos para esta variable son mayores en el grupo SUBIDOS. Las muestras maternas por su parte, no mostraron diferencias significativas dentro de un mismo grupo, pero sí entre grupos en el intervalo 66-80 (Tabla 2). En la Figura 2 se puede observar, además, que los valores absolutos de la PaCO₂ son mayores en el grupo SUBIDOS al igual que en el caso de los fetos.

FIGURA 2

PaCO₂ fetal y materna por rango de días antes del parto.



- PaO₂:

Tanto en el caso de los fetos como de las madres, la PaO₂ no mostró diferencias significativas dentro de un mismo grupo ni entre grupos (Tablas 1 y 2). Sin embargo y como se puede apreciar en la Figura 3, los valores absolutos de los fetos y de las madres son mayores en el grupo ALTURA comparados con los valores del grupo SUBIDOS.

- V.G.A.:

Las muestras sanguíneas fetales no mostraron diferencias significativas para el V.G.A. dentro de un mismo grupo ni entre grupos (Tabla 1). Por otra parte, las muestras sanguíneas maternas mostraron diferencias significativas dentro del grupo ALTURA y entre grupos en los intervalos 51-65, 36-50, 6-20 y 1-5 (Tabla 2). Los patrones del V.G.A. fetales y maternos se presentan en la Figura 4.

FIGURA 3

PaO₂ fetal y materna por rango de días antes del parto.

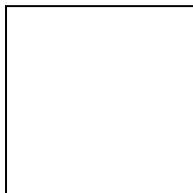
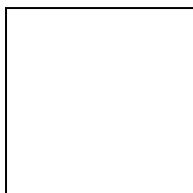


FIGURA 4

V.G.A. fetal y materno por rango de días antes del parto.

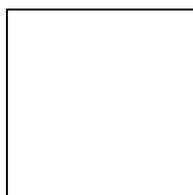


- THb:

En el caso de los fetos, la concentración total de hemoglobina no mostró diferencias estadísticas significativas dentro de un mismo grupo ni entre grupos (Tabla 1). Las muestras maternas no mostraron diferencias significativas dentro de un mismo grupo, pero sí entre grupos en los intervalos 51-65, 36-50, 21-35 y 6-20 (Tabla 2). Los patrones de la THb fetales y maternas muestran en la Figura 5.

FIGURA 5

THb fetal y materna por rango de días antes del parto.

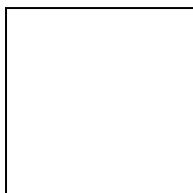


- O₂Hb:

En el caso de los fetos, la saturación de la hemoglobina por oxígeno no presentó diferencias significativas dentro de un mismo grupo, pero sí entre grupos en el rango 21-35 (Tabla 1). Por otra parte, las madres no mostraron diferencias dentro de un mismo grupo, ni entre grupos (Tabla 2). Sin embargo, como se puede observar en la Figura 6, los valores absolutos en ambos casos son mayores en el grupo ALTURA.

FIGURA 6

O₂Hb fetal y materna por rango de días antes del parto.



- En la tabla 3 se encuentran resumidos los valores maternos para contenido arterial de oxígeno (CaO₂), contenido venoso de oxígeno (CvO₂) y para el diferencial arterio-venoso de oxígeno (CaO₂-CvO₂).

TABLA 3

Diferencial arterio-venoso de oxígeno materno durante la última mitad de la gestación.

Rango días	OVEJAS ALTURA			OVEJAS SUBIDOS		
	CaO ₂ (ml/100ml)	CvO ₂ (ml/100ml)	CaO ₂ -CvO ₂ (ml/100ml)	CaO ₂ (ml/100ml)	CvO ₂ (ml/100ml)	CaO ₂ -CvO ₂ (ml/100ml)
66-80	14,52	10,27	4,25	14,65	5,98	8,67
51-65	14	11,32	2,68	15,14	9,82	5,32
36-50	13,44	10,56	2,88	15,22	10,26	4,96
21-35	13,71	11,45	2,26	15,28		
6-20	13,74	10,11	3,63	16,03	10,84	5,19
1-5	13,94			14,18	9,8	4,38

Como lo muestra la tabla 3, el grupo SUBIDOS presenta mayores valores para el diferencial arterio-venoso de oxígeno, los cuales se caracterizan por tener un mayor contenido arterial de oxígeno y un menor contenido venoso de oxígeno en comparación con el grupo ALTURA. A su vez, podemos observar que la extracción de oxígeno arterial es mayor en los animales del grupo SUBIDOS comparado con el grupo ALTURA (TABLA 4).

TABLA 4

Extracción de oxígeno arterial materno durante la última mitad de la gestación.

	EXTRACCIÓN DE OXÍGENO (%)	
Rango días	OVEJAS ALTURA	OVEJAS SUBIDOS
66-80	27,9	59,1
51-65	19,8	33,5
36-50	22,1	28
21-35	21,5	
6-20	20,7	30,3
1-5		29,5

En el caso de los fetos, los valores para CaO_2 , CvO_2 y CaO_2-CvO_2 se encuentran resumidos en la tabla 5.

TABLA 5

Diferencial arterio-venoso de oxígeno fetal durante el último mes gestación.

	FETOS ALTURA			FETOS SUBIDOS		
Rango días	CaO_2 (ml/100ml)	CvO_2 (ml/100ml)	CaO_2-CvO_2 (ml/100ml)	CaO_2 (ml/100ml)	CvO_2 (ml/100ml)	CaO_2-CvO_2 (ml/100ml)
21-35	9,22	7,65	1,57	6,25	5,84	0,41
6-20	9,45	6,78	2,67	7,16	6,53	0,63
1-5	8,07	4,44	3,63	7,31	6,22	1,09

A diferencia de las madres, los fetos del grupo SUBIDOS presentaron valores de CaO_2 menores que el grupo ALTURA, lo que determinó que el diferencial arterio-venoso de oxígeno también fuera menor en este grupo. A su vez los fetos del grupo SUBIDOS presentaron valores de extracción de oxígeno arterial bastante menores que los registrados por el grupo ALTURA (TABLA 6). Sin embargo, se puede observar que en ambos grupos los valores tanto del CaO_2-

CvO₂ como de la extracción de oxígeno van en aumento a medida que transcurre la gestación.

TABLA 6
Extracción de oxígeno arterial fetal durante el último mes de gestación.

	EXTRACCIÓN DE OXÍGENO (%)	
Rango días	FETOS ALTURA	FETOS SUBIDOS
21-35	19,7	2,7
6-20	25,8	13,6
1-5	38,3	15,1

DISCUSIÓN

La adaptación a la altura provoca diversas respuestas orgánicas, las cuales involucran cambios en parámetros fisiológicos, endocrinos y nerviosos, y cambios en la química sanguínea de los animales que son expuestos a un ambiente hipobárico. Estos cambios tienen como finalidad mantener un adecuado aporte de oxígeno al organismo para poder realizar las diferentes funciones que permiten la mantención de la homeostasis. Sin embargo, el grado de las respuestas orgánicas puestas en marcha ante la hipoxia de altura, dependerán del grado de la hipoxia y del tiempo en que el animal esta expuesto a estas condiciones.

Durante la preñez, en animales que no son originarios de ambientes hipobáricos, como es el caso de los ovinos, la adaptación a la altura se ve reflejada con índices reproductivos inferiores en comparación a los de ovinos de tierras bajas, presentando baja fertilidad, bajo peso de los recién nacidos, alta mortalidad neonatal y baja tasa de crecimiento postnatal (De Carolis, 1987).

Existen varios estudios realizados en ovinos en los cuales se determinó el efecto de la hipoxia hipobárica prolongada en variables sanguíneas, por medio de cateterización de los animales estudiados. Sin embargo, ninguno de estos modelos experimentales se realizó comparando la adaptación a la altura de animales que no son originarios de una ambiente hipobárico, con animales que llevan varias generaciones en ese ambiente. Sumado a esto, no existen modelos experimentales en que el muestreo de los animales se halla realizado en la altura durante el transcurso de la gestación.

Los resultados de este estudio evidenciaron que existen diferencias en algunas de las variables sanguíneas estudiadas al comparar madres y fetos recientemente expuestos a la hipoxia hipobárica, con aquellos que llevan largo tiempo en esta condición.

Para el caso del pH sanguíneo, los fetos de madres subidas presentaron una tendencia a la acidemia, aunque la diferencia estadísticamente significativa se observó en el rango de 6-20 días previos al parto, debido a un pequeño aumento del pH en los animales de la altura. Esto coincide con los resultados obtenidos por Louey *et al.* (2000) al comparar un grupo de fetos ovinos sometidos a embolización placentaria desde el día 120 de gestación con un grupo control normóxico, donde el grupo hipóxico mostró valores absolutos menores pero no significativamente diferentes al grupo normóxico hasta el día 145 de gestación, donde sí se observaron diferencias significativas entre los dos grupos.

En el caso de las madres, no se observaron diferencias estadísticas significativas entre grupos, aunque las hembras que llevaban menos tiempo en la altura mostraron una leve tendencia a la acidez. Esto coincide con los resultados obtenidos por Adachi *et al.* (2004), quienes no observaron diferencias significativas al comparar el valor del pH sanguíneo de un grupo de hembras ovinas mantenidas en la altura (3820 m.s.n.m) desde el día 30 de gestación hasta el día 123-125, con un grupo control normóxico. Además, Kamitomo *et al.* (1993) reveló que al someter a un grupo de hembras ovinas que fueron mantenidas en la altura (3820 m.s.n.m.) desde el día 30 de gestación a 30 minutos de hipoxia adicional más severa, el pH sanguíneo de estos animales no mostró cambios significativos a consecuencia de esta hipoxia adicional.

Por otra parte, Gardner *et al.* (2001) demostraron que en las hembras ovinas al final de la gestación, sometidas a hipoxia moderada por una hora, el pH sanguíneo no mostró cambios significativos.

Los gases sanguíneos, tanto en los fetos como en las madres, se caracterizaron por tener valores absolutos menores de PaO₂ y mayores de PaCO₂ en el grupo SUBIDOS comparado con los valores del grupo ALTURA durante todo el período experimental. Sin embargo, esta diferencia fue estadísticamente significativa sólo para el caso de la PaCO₂ entre los grupos de madres en el lapso 66-80 días previos al parto. Esto parece razonable, ya que las hembras originarias del nivel del mar están recién llegadas a la altura, mostrando mayor diferencia en los gases sanguíneos en comparación con las ovejas adaptadas a la altura.

Los valores para la PaO₂ fetal y materna de este estudio, a pesar de no ser significativamente diferentes en ambos grupos, coinciden con los observados por Imamura *et al* (2004) y Adachi *et al* (2004), en los que se observa una menor PaO₂ en hembras ovinas gestantes en la altura (3820 m.s.n.m.) a partir del día 30 de gestación en comparación con aquellas gestantes a nivel del mar. En ambos estudios citados, las diferencias sí fueron estadísticamente significativas observándose una disminución en los valores de PaO₂ del grupo hipóxico de un 40% en comparación al grupo control a nivel del mar. Por otra parte, debe considerarse que en el presente estudio ambos grupos de animales se encontraban frente a una disminución en el aporte de oxígeno ambiental durante todo el período experimental, a diferencia de los dos modelos experimentales citados anteriormente, en que uno de los dos grupos tenía un aporte de oxígeno ambiental normal. Por lo tanto, es razonable que las diferencias presentadas por ambos grupos gestantes en la altura no fueran tan marcadas como en el caso de la

comparación de un grupo sometido a hipoxia hipobárica y otro a nivel del mar, debido a que ambos grupos poseen una PaO_2 menor a la registrada por individuos gestantes a nivel del mar, producto de la disminución de la PO_2 atmosférica.

Para el caso de la PaCO_2 fetal, los resultados de este estudio coinciden con los obtenidos por Kamitomo *et al.* (1993) e Imamura *et al.* (2004) donde la PaCO_2 de fetos ovinos, no adaptados a la altura, cuya gestación ocurre en la altura, desde el día 30 al 123 de gestación aproximadamente, no es significativamente diferente a la de aquellos gestados a nivel del mar. Sin embargo, los valores de PaCO_2 obtenidos por este estudio, a pesar de no ser estadísticamente diferentes entre los dos grupos de fetos fueron mayores en términos absolutos en el grupo SUBIDOS, a diferencia de los dos trabajos anteriormente citados en que los valores absolutos de la PaCO_2 en los dos grupos de fetos fueron prácticamente iguales.

Las madres sí mostraron diferencias significativas en la PaCO_2 en el rango 66-80 y como ya se mencionó anteriormente, resulta razonable debido a que los animales del grupo SUBIDOS estaban recién llegados al ambiente hipobárico, registrando un valor de PaCO_2 mayor al del grupo ALTURA. En la literatura, la PaCO_2 materna de ovinos no adaptados a la altura, que gestan en un ambiente hipobárico desde el día 30 de preñez, no muestra diferencias significativas al compararlos con aquellos que gestan a nivel del mar (Adachi *et al.*, 2004); tampoco se observan diferencias significativas en hembras que al final de la gestación son sometidas a una hipoxia moderada por un lapso de una hora (Gardner *et al.*, 2000).

En el caso de este estudio, tanto las madres como los fetos del grupo ALTURA tuvieron valores absolutos de PaCO₂ menores que los del grupo SUBIDOS, lo que tendría relación con una hiperventilación como ocurre en mujeres embarazadas (Moore *et al.*, 2003).

Esto se produce debido a un aumento en las necesidades metabólicas durante la preñez y a un aumento en la sensibilidad de los quimiorreceptores carotídeos a sus estímulos, la cual está mediada directamente por hormonas como progesterona y estrógenos (Moore , 2003).

Este aumento en la ventilación materna es en sí una hiperventilación, la cual provoca un descenso de la PaCO₂. El aumento de la ventilación es mayor en mujeres adaptadas a la altura (11.7±0.3 L BTPS/min en mujeres embarazadas originarias del Tíbet 3658 m.s.n.m.) comparado con mujeres que gestan a nivel del mar (9.6±0.4 L BTPS/min), lo que tiene como consecuencia que los valores de la PaCO₂ durante la preñez son menores en mujeres adaptadas a la altura (27±1 mmHg) comparado con aquellas gestantes a nivel del mar (38 mmHg), (Moore, 2003).

Por lo tanto, las diferencias observadas entre los dos grupos en la PaCO₂ se podrían explicar por un posible aumento en la ventilación de las hembras durante la preñez, situación que no fue referida e este estudio, el cual es mayor en el grupo ALTURA, que está adaptado al ambiente hipobárico, en comparación a los animales del nivel del mar, que no están adaptados a la altura y al período de aclimatación a la altura sufrido por los animales del grupo SUBIDOS.

En este trabajo el volumen globular aglomerado, junto con la concentración de hemoglobina, no presentó diferencias significativas entre los dos grupos de fetos. Sin embargo, Kamitomo *et al.* (1993) al comparar los valores de THb de fetos no adaptados a la altura, cuya gestación ocurre a 3820 m.s.n.m. desde el día 30 de gestación, con los valores de THb de fetos gestados a nivel del mar, observaron diferencias estadísticamente significativas (12.6 ± 0.6 g/dl vs 10.1 ± 0.7 g/dl, respectivamente).

Estudios realizados en fetos sometidos a hipoxemia moderada durante 28 días, a partir del día 110-115 de gestación, muestran que la concentración de eritropoyetina aumenta en las primeras 24 hrs., para luego disminuir hasta los niveles de control al día 7. Por otra parte, la concentración de Hb aumenta en un 29% al día 7, para permanecer constante. El volumen globular aglomerado (V.G.A.) fetal ovino aumentó durante el período de exposición a la hipoxia (Kitanaka *et al.*, 1989).

Al comparar los resultados de este estudio para la THb con aquellos registrados en la literatura en fetos gestados a nivel del mar (10.1 ± 0.7 g/dl) (Kamitomo *et al.*, 1993), podemos observar que ambos grupos estudiados presentan mayores valores de THb, como está en directa relación con los valores del V.G.A. en ambos grupos, se podría inferir que los fetos adaptados a la altura poseen normalmente un hematocrito mayor a aquellos que se gestan a nivel del mar. La ausencia de diferencias entre fetos de la altura y subidos, puede radicar en el hecho de que, como lo indica Kitranaka *et al.* (1998), la eritropoyesis es rápidamente estimulada en fetos ovinos frente a la hipóxia. Esto se debe a que el feto ovino no posee un reservorio cuantificable de eritrocitos, por lo que este aumento en el V.G.A. podría ser consecuencia principalmente de la estimulación

de la producción de la serie roja, producto del incremento en las concentraciones de eritropoyetina, tal como lo registrara Kitanaka *et al.* (1998) en fetos sometidos a hipoxia moderada por un lapso de tiempo prolongado (28 días), a partir del día 110-115 de gestación.

Los valores para el V.G.A. y la THb de las madres del grupo SUBIDOS fueron significativamente mayores a los registrados por las madres del grupo ALTURA.

Un trabajo realizado por Moore (2003) revela que durante la preñez se produce una anemia fisiológica en las mujeres, la cual se debe a una expansión del volumen plasmático y no a la disminución de la masa de glóbulos rojos. Además, en poblaciones humanas que han residido por lo menos tres generaciones en la altura, las mujeres durante la preñez manifiestan una disminución en la THb, la cual llega a valores cercanos a los de mujeres gestantes a nivel del mar. Lo anterior indica que el aumento en la THb y V.G.A. en el grupo SUBIDOS sea un fenómeno adaptativo ante la hipoxia hipobárica prolongada para aumentar la eficiencia en la captación y transporte de oxígeno, a diferencia del grupo de animales adaptados a la altura en que es posible una disminución del V.G.A. y la THb durante la preñez debido a la adaptación lograda a través de varias generaciones en la altura.

Para el caso de la saturación de la hemoglobina por oxígeno, tanto en las madres como en los fetos, los valores absolutos fueron mayores en el grupo ALTURA, presentando diferencias significativas sólo en los fetos en el rango 21-35 días antes del parto, lo cual se debería a la disminución en la saturación de Hb por oxígeno registrada en el grupo SUBIDOS en este rango de días. Esto se

puede explicar debido a un probable aumento en la ventilación de las hembras durante la preñez, la cual es mayor en individuos adaptados a la altura en comparación con aquellos no adaptados.

Por otra parte, el aumento en la ventilación materna a nivel del mar produce incrementos en la PaO_2 . Sin embargo, este aumento no provoca aumentos significativos de la O_2Hb , a diferencia del mismo caso producido durante la gestación en la altura, donde aumentos en la ventilación materna sí incrementan significativamente los valores de la O_2Hb (Moore, 2003). Lo anterior coincide con los resultados obtenidos por este estudio donde, tanto en fetos como en madres adaptados a la altura registran mayores valores absolutos en la O_2Hb , comparados con los del grupo traído del nivel del mar.

El contenido de oxígeno arterial y la extracción de oxígeno registrado por las hembras del grupo SUBIDOS fue mayor al registrado por las hembras del grupo ALTURA, esto puede estar explicado fundamentalmente por los valores significativamente mayores de V.G.A. y la THb presentados por el grupo SUBIDOS, lo que permite una mayor captación y transporte del oxígeno inspirado en comparación con el grupo ALTURA.

Por el contrario, los fetos del grupo ALTURA presentaron mayores valores para la extracción y cantidad de oxígeno arterial en comparación al grupo de fetos SUBIDOS, los cuales a su vez no mostraron diferencias significativas en V.G.A. y THb con el grupo ALTURA, lo que podría haber disminuido la eficiencia en la captación y transporte del oxígeno placentario ante la condición de hipobaría durante la gestación en este grupo de fetos no adaptados a la altura.

La hipoxia hipobárica puede complicar la gestación en hembras cuya gestación ocurre en la altura, lo cual puede estar asociado a problemas perinatales incluyendo retardo del crecimiento fetal e incremento de la morbilidad y mortalidad embrionaria (Kamitomo *et al.*, 1993). Sin embargo, los mecanismos adaptativos frente a la hipoxia hipobárica durante la gestación parecen ser distintos al comparar los cambios hematológicos observados en el feto y en la madre, siendo estos a su vez diferentes entre los dos grupos de hembras.

En el primer caso, esta diferencia puede estar asociada principalmente a que el feto se desarrolla normalmente en un ambiente que se caracteriza por contener una baja presión de oxígeno, por lo tanto, presenta una PaO₂ mucho menor (22 mmHg) a la PaO₂ materna (95 mmHg) y a su vez, menor a la presión de oxígeno atmosférico a nivel del mar (155 mmHg), lo cual ha tenido como consecuencia que el feto posea mecanismos fisiológicos que le han otorgado cierta adaptación ante la falta de oxígeno en comparación a un individuo adulto, lo que permite la sobrevivencia del feto, a pesar de producirse una reducción de hasta un 50% en la entrega de oxígeno (Boyle *et al.*, 1996).

Dentro de estos mecanismos se pueden mencionar: La gran afinidad que posee la Hb fetal por el oxígeno y a la gran cantidad de Hb generalmente presente en la sangre fetal, comparada con un animal adulto; el mayor consumo de oxígeno del feto ovino por unidad de peso corporal en comparación al consumo basal de oxígeno de un ovino adulto; la activación de una respuesta cardiovascular mediada por mecanismos de tipo nervioso, endocrino y local; la disminución de la actividad cerebral y de los movimientos fetales, para disminuir el consumo de oxígeno (Llanos *et al.*, 2003); la disminución del crecimiento intrauterino, la que se caracteriza por ser de tipo asimétrica, debido a la

redistribución de flujo sanguíneo que favorece al cerebro y corazón siendo sostenida durante la preñez en fetos gestados en la altura (Kamitomo *et al.*, 1993). Sin embargo, la disminución del crecimiento intrauterino es menor en los individuos que han habitado en la altura por mayor cantidad de generaciones (Moore, 2003).

Por otra parte, la diferencia en las respuestas maternas pueden estar asociadas principalmente a la adaptación al ambiente hipobárico lograda a través de varias generaciones por el grupo de ovejas originarias de la localidad de Putre, en comparación a los cambios hematológicos presentados por las ovejas originarias del nivel del mar, los cuales son propias de individuos no adaptados a la altura y que son sometidos a hipoxia prolongada.

Dentro de estos cambios se pueden mencionar, la disminución de la PaO_2 y de la O_2Hb en el grupo SUBIDOS, en comparación con los valores normales presentados por hembras ovinas gestantes al nivel del mar, como consecuencia de la disminución de la PO_2 atmosférica. Los valores mayores de V.G.A. y THb que presentaron los individuos del grupo SUBIDOS en comparación al grupo altura, los que se pueden asociar a la respuesta renal compensatoria ante la hipoxia hipobárica, la cual estimula la producción de eritropoyetina para aumentar la producción de glóbulos rojos y así aumentar la concentración plasmática de hemoglobina, lo que tiene como finalidad, lograr una mayor eficiencia en la captación y el transporte de oxígeno a través del organismo.

Sin embargo, ambos grupos presentaron niveles bajos de PaCO_2 y niveles similares de PaO_2 , lo que se puede asociar principalmente a un aumento en la ventilación, la cual es propia de mujeres embarazadas en altura, en las que se

produce una disminución de la PaCO_2 e incrementa la saturación de la Hb por oxígeno. Esto se produce debido a un aumento en las necesidades metabólicas durante la preñez y a un aumento en la sensibilidad de los quimiorreceptores carotídeos, cambio mediado directamente por hormonas como progesterona y estrógenos, y el cual es más evidente en mujeres adaptadas a la altura (Moore, 2003).

Estudios realizados en poblaciones humanas residentes en la altura demostraron que los recién nacidos de mujeres que presentan una mayor sensibilidad ventilatoria ante la hipoxia durante la preñez, como es el caso de las mujeres habitantes del Tibet, que presentan niveles de ventilación y contenido de oxígeno arterial mayor, muestran pesos al nacimiento mayores en comparación con los recién nacidos de mujeres que tienen una menor sensibilidad ventilatoria ante la hipoxia durante la preñez (Moore *et al.*, 2001).

A su vez, la restricción intrauterina del crecimiento es menor en poblaciones que han habitado en la altura por mayor cantidad de generaciones en comparación con poblaciones que llevan menos tiempo adaptándose a la altura (Moore, 2003). Esto podría implicar el desarrollo de mecanismos fisiológicos en las poblaciones que habitan en la altura, los que han permitido la sobrevivencia y adaptación de estos individuos durante la preñez a pesar de la baja disponibilidad de oxígeno atmosférico.

Por otra parte, Parraguez *et al.* (2004) observó que los pesos al nacimiento, la ganancia de diaria de peso y la duración de la gestación de las crías de hembras que han habitado en la altura por varias generaciones es mayor al registrado por las crías de hembras no adaptadas a la altura y que son llevadas a un ambiente

hipobárico durante la preñez. Lo anterior coincide con lo observado en este estudio, donde tanto los pesos al nacimiento como la duración de la gestación registrados por los fetos del grupo ALTURA son mayores a los registrados por el grupo SUBIDOS.

Moore (2003), ha determinado que existen variaciones en el contenido arterial de oxígeno, volumen sanguíneo, modificaciones en el flujo sanguíneo uterino y la reactividad vascular materna durante la preñez en la altura. Estos son factores importantes en la entrega de oxígeno a través de la circulación útero-placentaria. De estos factores, las variaciones en el flujo sanguíneo útero-placentario, parecieran hacer la mayor contribución a la restricción del crecimiento intrauterino en la altura. Sin embargo, pareciera ser que las poblaciones humanas adaptadas a la altura presentan un factor protectorio ante estas condiciones adversas, por lo tanto, es importante determinar en estudios futuros cuales son los mecanismos fisiológicos mediante los cuales la hipoxia interfiere con la normal circulación útero-placentaria durante la preñez y cuales podrían ser los factores que mantienen protegidos a las poblaciones humanas que han habitado en la altura por varias generaciones con estos efectos adversos.

Por otra parte, la preeclampsia es una patología de la gestación que también cursa con disminución del crecimiento intrauterino. Sin embargo, se ha determinado que no todos los recién nacidos de madres que presentan preeclampsia presentan restricción del crecimiento; además, estudios han demostrado que recién nacidos en normobaría de madres que presentan preeclampsia presentan pesos menores a aquellos gestados en la altura. Por lo tanto, se ha concluido que la hipoxia y la preeclampsia actúan en forma aditiva,

haciendo cada una un igual aporte a la restricción intrauterina del crecimiento asociada a la hipoxia (Moore, 2003).

CONCLUSIONES

1. La exposición crónica de ovejas preñadas al ambiente hipobárico e hipóxico (3,650 m.s.n.m.), provoca cambios en las variables sanguíneas maternas y fetales que tienden a compensar la escasez de oxígeno.
2. Los cambios inducidos por la hipoxia hipobárica son de mayor magnitud en ovejas que en fetos, debido a que estos normalmente se desarrollan en un ambiente uterino hipóxico.
3. Los cambios en variables sanguíneas inducidos por el ambiente hipobárico e hipóxico son de mayor magnitud en ovejas no adaptadas a la altura, lo que les permite hacer frente a esta condición aumentando la extracción de oxígeno.

BIBLIOGRAFÍA

- **ADACHI, K.; UMEZAKI, H.; KAUSHAL, K.M.; DUCSAY, C.A.** 2004. Long term hypoxia alters ovine fetal endocrine and physiologic response to hypotension. *Am. J. Physiol. (Regul. Integr. Comp. Physiol.)*. Articles in press.
- **BARD, H.; FOURON, J.C.; PROSMANNE, J.; GAGNON, J.** 1992. Effect of hypoxemia on fetal hemoglobin synthesis during late gestation. *Pediatr. Res.* 31: 483-485.
- **BOYLE, D.W.; LECKLINTER, S.; LIECHTY, E.A.** 1996. Effect of prolonged uterine blood flow reduction on fetal growth in sheep. *Am. J. Physiol. (Regul. Integra. Comp. Physiol.)*. 39: R246-R253.
- **DE CAROLIS, G.** 1987. Descripción del sistema ganadero y hábitos alimentarios de camélidos domésticos y ovinos en el bofedal de Parinacota. Tesis para optar al título profesional de Ingeniero Agrónomo. Facultad de Ciencias Agrarias y Forestales. Universidad de Chile. P. 261.
- **GARDNER, D.S.; FLETCHER, J.W.; FOWDEN, A.L.; GIUSSANI, D.A.** 2001. Plasma adrenocorticotropin and cortisol concentrations during acute hypoxemia alter a reversible period of adverse intrauterine conditions in the ovine fetus during late gestation. *Endocrinology* 142:589-598.
- **IMAMURA, T.; UMEZAKI, H.; KAUSHAL, K.M.; DUCSAY, C.A.** 2004. Long-term hypoxia alters endocrine physiologic responses to umbilical cord occlusion in the ovine fetus. *J. Soc. Ginecol. Investig.* 11:131-40.
- **INE.** 1997. VI Censo Nacional Agropecuario. Resultados preliminares. Instituto Nacional de Estadísticas, Chile. pp 414-415.
- **KAMITOMO, M.; ALONSO, J.G.; OKAI, T.; LONGO, L.D.; GILBERT, R.D.** 1993. Effects of long-term, high-altitude hypoxemia on ovine fetal cardiac output and blood flow distribution. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169: 701-7.

- **KITANAKA T.; ALONSO J.G.; GILBERT R.D.; SIU B.L.; CLEMONS G.K.; LONGO L.D.** 1989. Fetal responses to long-term hypoxemia in sheep. *Am. J. Physiol.* 156 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 25): R1348-R1354.
- **KITANAKA T.; GILBERT R.D.; LONGO L.D.** 1989. Maternal responses to long-term hypoxemia in sheep. *Am. J. Physiol.* 256 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 25): R1340-R1347.
- **KRAMPL E., KAMETAS N.A., NOWOTNY P., RODEN M., NOCOLAIDES K.H.** 2001. Glucose metabolism in pregnancy at high altitude. *Diabetes Care* 24:817-822.
- **LEWIS A.M., MATHIEU-COSTELLO O., McMILLAN P.J., GILBERT R.D.** 1999. Effects of long-term, high-altitude hypoxia on the capillarity of the ovine fetal heart. *Am. J. Physiol.* 277 (Heart. Circ. Physiol. 46): H756-H762.
- **LLANOS, A.J.; RIQUELME R.A.; SANHUEZA E.M.; HANSON M.A.; BLANCO C.E.; PARER J.T.; HERRERA E.A; PULGAR V.M.; REYES V.R.; CABELLO G.; GIUSSANI D.A.** 2003. The fetal llama versus the fetal sheep: different strategies to withstand hypoxia. *High. Alt. Med. Biol.* 4:193-202.
- **LOUEY, S; COCK ,M.L.; STEVENSON, K.M.; HARDING, R.** 2000. Placental insufficiency and fetal growth restriction lead to postnatal hypotension and altered postnatal growth in sheep. *Pediatr. Res.* 48:808-814.
- **McQUEEN, M.C.** 1997. Fetal Considerations in the Obstetric Intensive Care Patient. [en línea] <www.perinatal.com/prepub/foleybk/fetal.htm> [consulta: 10-01-2003].
- **MOORE, L.G.; ZAMUDIO, S.; SHUANG, J.; SUN, S.; DROMA, T.** 2001. Oxygen transport in Tibetan women during pregnancy at 3,658 m. *Am. J. Phys. Anthropol.* 114:42-53.
- **MOORE, L.G.** 2003. Fetal growth restriction and maternal oxygen transport during high altitude pregnancy. *High. Alt. Med. Biol.* 4:141-156.

- **NICOLAIDES, K.; RIZZO, G.; HEKER, K.; XIMENES, R.** 2002. Doppler Studies In Fetal Hypoxemic Hypoxia. [en línea] <www.centrus.com.br/DiplomaFMF/seriesFMF/doppler/capitulos-html/chapter_04.htm> [consulta: 10-01-2003].
- **PARRAGUEZ, V.H.; ATLAGICH, M.; DÍAZ, R.; BRUZZONE, M.E.; BEHN, C.; RAGGI, L.A.** 2004. Lambs growth at high altitude: comparisson between animals with different time of adaptation to hypoxic environment. *Agro-Ciencia* 20(1):39-45.
- **RICHARDSON, B.S.; BOCKING, A.D.** 1998. Metabolic and circulatory adaptations to chronic hypoxia in the fetus. *Comp. Biochem. Physiol.* 119A:717-723.
- **TILLEY, L.P.; SMITH F.** 1998. La consulta veterinaria en 5 minutos, canina y felina. Editorial Intermédica, 2º Edición. Buenos Aires, República Argentina. p. 236.
- **VAN CAPPELLEN VAN WALSUM, A.M.; HEERSCHAP, A.; NIJHUIS, J.G.; OESENBURG, B.; JONGSMA, H.W.** 1999. Hypoxia, the subsecuent systemic metabolic acidosis, and their relationship with cerebral metabolite concentrations: An in vivo study in fetal lambs with proton magnetic resonance spectroscopy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 181:1537-1545.
- **WHO** (1996) In: Ward, Milledge and West, High Altitude Medicine and Physiology 3rd ed. Arnold, London and Oxoford University Press Inc. New York p. 1