

## "INFLUENCIA DE LA ALTITUD SOBRE LA RESPUESTA HIPOFISARIA A UN ANALOGO DE LA LH-RH (D-Leu-6-Des-Gly-NH<sup>2</sup>-10) LH-RH".

Mario Paredes Suárez, A. V. Schally, José Vanea Terán, Gustavo Garcés V.,  
Eduardo Arroyo, Cecilia Avila, Juan Marcial.

Hospital "CARLOS ANDRADE MARIN" Servicio de Endocrinología, Quito.

A partir del año 1971, luego de la identificación, aislamiento y síntesis de la LH-RH realizado por Schally y Col., los estudios sobre la acción de este decapeptido hipotalámico han sido múltiples. Conocemos que la LH-RH estimula la síntesis y liberación de la LH y la FSH, con una mayor acción sobre la primera. Sin embargo existen algunas evidencias que orientan a sospechar en la existencia de una neurohormona específica para la FSH.

La utilización de LH-RH como ayuda diagnóstica y ahora como terapéutica, ha sido ampliamente estudiada. Se conoce que dosis entre 25 a 100 microgramos son suficientes para promover elevación de las gonadotrofinas. Sin embargo, se ha observado que la administración endovenosa del decapeptido presenta incremento de la LH y FSH en forma asincrónica y pulsátil,

dependiendo particularmente de la respuesta personal del sujeto en estudio. Se presume que el pico de máximo incremento se halla entre los 20 y 30 minutos luego de la administración del polipeptido.

Con miras al uso terapéutico y en el diagnóstico, varios autores, particularmente Schally y Col., basándose en el conocimiento de la fórmula estructural de la LH-RH, han sintetizado varios compuestos semejantes y que serían más resistentes a la degradación enzimática y por lo tanto de mayor potencia y tiempo de acción.

Varios "análogos" han sido estudiados y entre los más importantes tenemos a la D-Ala-6-Des-Gly-10-LH-RH-Ethylamide, la D-Leu-6-Des-Gly-NH<sub>2</sub>-10-

Trabajo auspiciado por la I.A.E.A. Viena, Austria. Beca de Investigación 1823/RB.

LH-RH y el D-Trp-6-LH-RH que han demostrado ser más potentes que la LH-RH natural o sintética. Se han ensayado varias vías de administración para los "análogos" y se ha observado que son activos por múltiples vías: oral, intravaginal, rectal, intranasal, etc. Creemos que un futuro cercano, la terapéutica con LH-RH o con sus "análogos" tanto "estimuladores" como "inhibidores" podrá ser por vía oral o intranasal.

No se ha demostrado hasta el momento la influencia que tendría la altitud sobre la respuesta en los niveles de LH y FSH luego de la administración de LH-RH o sus "análogos".

Numerosos estudios refieren cambios en algunos sistemas endócrinos en sujetos sometidos a la influencia de la altitud, reflejados en la disminución los niveles de Testosterona, Estrógenos, de la espermatogénesis; sobre los fenómenos de la ovulación y la respuesta al Clomifeno, etc.

Por esta razón creemos que la respuesta hipofisaria a la LH-RH o sus "análogos" podría variar al nivel del mar y en la altura, mucho más a la luz de los nuevos conocimientos sobre la regulación de los sistemas neuro-endócrinos y la adquisición de nuevos conceptos y sustancias, cuya final explicación está por definirse.

En este trabajo valoramos la actividad liberadora de gonadotrofinas de un "análogo" de LH-RH, en sujetos normales, hombres y mujeres habitantes de nivel del mar y de la altura.

## MATERIALES Y METODOS

El material humano está representado por los siguientes grupos:

### a) Grupo del nivel del mar (G N M)

Se estudiaron 17 mujeres y 14 hombres habitantes de la costa ecuatoriana. Todos ellos fueron voluntarios sanos, libres de alteraciones endócrinas aparentes. La edad del grupo oscila entre los 18 y 40 años. Las mujeres presentaban ciclos menstruales normales y la prueba se realizó entre los 10 y 14 días del ciclo.

### b) Grupo habitante de altura (G A)

Este grupo comprende 20 mujeres y 18 varones, adultos normales, y voluntarios. La gran mayoría fueron estudiantes de la Escuela de Medicina de Quito (2880 m.s.n.m.) El criterio para catalogarlos aptos fue el mismo que en el grupo a). Las edades en este grupo fueron entre 21 y 47 años.

El "análogo", (D-Leu-6-Des-Gly - NH<sub>2</sub>-10) LH-RH-Ethylamide, ha sido proporcionado gentilmente por el Dr. A. V. Schally, a quien presentamos nuestro agradecimiento por esta gentil donación y por la enorme confianza depositada en nosotros.

Este análogo ha sido preparado en solución salina a pH 6.5 para obtener una concentración de 25 mcg/ml. La

preparación y control farmacológico han sido realizados en Laboratorios "Life", que cuenta con nuestro reconocimiento.

Se ha inyectado el "análogo" en forma subcutánea. Se han obtenido muestras de sangre venosa siguiendo el siguiente esquema horario:

- 10 (Basal); 15; 30; 60; 90; 120; 180 y 240 minutos. El suero centrifugado ha sido congelado a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de su utilización.

En todas las muestras se han determinado los niveles de LH y FSH mediante técnicas de Radioinmunoanálisis por método de doble anticuerpo. Los Standards utilizados han sido obtenidos del Instituto de Standards Biológicos de Londres (International Reference Preparation 69/104) referidos en m.I.U./ml. (2nd. IRP-HMG).

## RESULTADOS

### a) Grupo del nivel del mar (G N M)

#### 1) Hormona Luteinizante (LH)

En todos los casos estudiados se evidenció una elevación de LH, tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo el ritmo de incremento no ha sido uniforme, ni en los valores de LH ni en el tiempo en el cual se presenta, existiendo variaciones individuales.

Se ha calculado el incremento máximo porcentual en cada caso es-

tudiado y los valores medios nos demuestran que en el grupo masculino de nivel del mar (GMNM) el pico de "máximo incremento" se presenta a los 120 minutos con un valor medio de 1.424,85% (S.D. 423,83) y con una cifra media de LH de 156,5 mIU/ml. (S.D. 47,56).

El grupo femenino de nivel del mar (GFNM) demostró un esquema semejante.

El pico de "máximo incremento" se observó a los 120 minutos con un "máximo incremento porcentual" (MIP) de 1789,74% (S.D. 881,69) y una cifra máxima de LH de 158,48 mIU/ml. (S.D. 46,68).

#### 2) Hormona Folículo Estimulante (FSH)

Los niveles de FSH se incrementaron en los grupos masculino y femenino.

El grupo masculino (GMNM) demostró un pico de "máximo incremento" (MI) a los 180 minutos como tiempo medio, con una cifra de 109.4 mIU/ml (S.D. 20.31) y un "incremento máximo porcentual" (MIP) de 1275.71 (S.D. 427.2).

El grupo femenino (GFNM) presentó un pico medio de "máximo incremento" a los 180 minutos a semejanza del grupo masculino. El valor máximo alcanzado para FSH fue de 136.49 mIU/ml. (S.D. 31.49)

y el "máximo incremento porcentual" (MIP) fue de 1547.16% (S.D. 697.98).

## b) Grupo de altura (GA)

### 1) Hormona Luteinizante (LH)

Se ha observado incremento de esta hormona en hombres y mujeres. Este incremento no es uniforme en tiempo e intensidad.

En el grupo masculino de altura (GMA) el pico máximo se presentó a los 90 minutos con un "máximo incremento porcentual" (MIP) de 1.145% (S.D. 690.44).

El valor medio de LH en este pico de "máximo incremento" (MI) fue de 77.31 mIU/ml. (S.D. 32.2).

La respuesta del grupo femenino (GFA) fue a un "régimen más elevado". El pico de máximo incremento se presentó a los 120 minutos, con una cifra media de 92.32 mIU/ml (S. D. 42.4) y con un "máximo incremento porcentual" (MIP) de 1198.8 (S. D. 456.52).

### 2) Hormona Folículo Estimulante (FSH)

El grupo masculino de altura (GMA) demostró un "máximo incremento porcentual" (MIP) a los 180 minutos, con una cifra media de 674.46% (S. D. 526.12) y niveles medios de 46.01 mIU/ml (S.D. 22.79) para la FSH.

El grupo femenino (GFA) presentó una cifra media de 82.32 mIU/ml. (S.D. 30.01) en el pico de máximo incremento, a los 240 minutos. El "máximo incremento porcentual" (M.P) de este grupo fue de 966.15/ (S.D.d 389.21).

## COMENTARIO

Se conoce que la respuesta positiva a la administración de LH-RH se valora en relación al máximo incremento de las gonadotropinas y sus niveles basales, considerando que la respuesta para la LH es más temprana que para la FSH.

Este concepto podría aplicarse "a priori" para los "análogos".

El análisis de los datos obtenidos en el grupo masculino de nivel del mar (GMNM) demuestra que la máxima respuesta para la LH es variable en los diferentes individuos, encontrándose que se halla entre los 90 y 240 minutos y para la FSH entre los 120 y 240. En el grupo femenino (GFNM) el pico de máxima respuesta para la LH se halló algo más tardío que en los hombres; entre los 120 y 240 minutos al igual que para la FSH. El valor medio de estos datos determina que los tiempos para observar el pico de máximo incremento sería:

En los hombres 120 minutos para la LH y 180 para la FSH. En el grupo femenino estos tiempos son similares. Con estos concluimos que la respuesta

para la LH es algo más temprana que para la FSH.

El grupo de altura (GA), hombres y mujeres, se ha demostrado algo diferente.

En la respuesta de incremento de LH se observa que los hombres presentan un pico de máximo incremento a los 90 minutos, y las mujeres a los 120 minutos.

Por lo tanto, el grupo masculino de altura presenta un pico más temprano que el grupo de la costa. Esta misma observación se presenta en el grupo femenino de altura en relación con su similar de la costa.

Para la FSH, el comportamiento de hombres y mujeres de altura fueron similares aunque a tiempo más prolongado. Los hombres presentaron su tiempo medio a los 180 minutos, y las mujeres a los 240 minutos.

De todas formas, la respuesta para LH es más precoz que para la FSH.

Estas variaciones del tiempo de respuesta máxima entre los grupos estudiados se observan también en los valores de las gonadotropinas..

**El grupo de nivel del mar presenta los siguientes datos:**

**Grupo masculino:**

LH Basal: 13.04 mIU/ml. (S.D. 3.3)  
Pico máximo: 156.5 mIU/ml. (S.D. 32.2)

**Grupo femenino:**

LH Basal: 10.16 mIU/ml. (S.D. 3.1)  
Pico máximo: 158.48 mIU/ml. (S.D. 46.68)

**Grupo masculino:**

FSH Basal: 9.93 mIU/ml. (S.D.3.48)  
Pico máximo: 109.4 mIU/ml. (S.D. 20.3)

**Grupo Femenino:**

FSH Basal: 10.27 mIU/ml. (S.D. 3.72)  
Pico máximo: 136.49 mIU/ml. (S.D. 31.49)

**El grupo de altura presenta:**

**Hombres:**

LH Basal: 10.69 mIU/ (S.D. 5.43)  
Pico máximo: 77.31 mIU/ml. (S. D. 32.2)

**Mujeres:**

LH Basal: 10.41 mIU/ml. (S.D.3.8)  
Pico máximo 92.32 mIU/ml. (S.D. 42.4)

**Hombres:**

FSH Basal: 10.4 mIU/ml. (S.D. 4.13)  
Pico máximo 46.01 mIU/ml. (S.D. 22.79)

**Mujeres:**

FSH Basal: 10.67 mIU/ml. (S.D. 3.42)  
Pico máximo: 82.32 mIU/ml. (S.D. 30.01)

El análisis estadístico de los valores de "máximo incremento" obtenidos para LH y FSH en los grupos estudiados nos demuestra que las diferencias entre los valores obtenidos para estos datos hormonales son claramente significativos ( $p < 0.001$ ), tanto en hombres como en mujeres.

A pesar de las variadas experiencias que se tienen hasta el momento sobre la acción de algunos "análogos", los resultados obtenidos no han sido uniformes tanto en el tiempo como en el nivel de respuesta.

Sin embargo la acción estimuladora de los 'análogos' de LH-RH es concluyente.

Por los datos obtenidos por nosotros, en estos grupos de estudio, podemos concluir que la respuesta a la administración de la D-Leu-6-LHRH-Ethylamide, se demuestra claramente diferente en sujetos que habitan en la costa en relación a los que viven en la altura. No sabemos con claridad el significado de esta variación.

Se ha hablado mucho sobre la "hipoxia de altura" que podría ser la responsable para estas respuestas. Posiblemente la disminución crónica de oxígeno influiría sobre algunos sistemas enzimáticos intracelulares; sobre los receptores; sobre el AMP cíclico o sobre otros sistemas que, en el presente caso, determinarían una disminución en la respuesta hipofisaria a la administración del "análogo" de LH-RH. Sin

embargo, los sistemas de adaptación se demuestran lo suficientemente eficientes como para permitir una homeostasis adecuada en los grupos que habitan en grandes alturas.

Se podría sugerir que la "reserva hipofisaria" en la altura, estaría disminuida como se observa en los valores de LH y FSH luego de la administración del 'análogo', concepto que podría verse apoyado por las observaciones realizadas por nuestro grupo de trabajo, en la respuesta hipofisaria para la TRH, pues hemos podido demostrar que se halla disminuida en los niños que habitan en la sierra ecuatoriana en relación con habitantes de la costa. Creemos, de todas maneras, que estas observaciones deberán tener una confirmación posterior así como su lógica explicación fisiológica.

## BIBLIOGRAFIA

- Arimura, A., Kastin, A. J., Schally, A. V., Saito, M., Kumasaka, T., Yaoi, Y., Nishi, N. Ohjura, K. (1974 a) Immunoreactive LH—releasing hormone in plasma: mid-cycle elevation in women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 38, 510.
- Arimura, A., Vilchez — Martínez, J. A., Copy, D. H., Coy, E. J. Hirotsu, Y. Schally, A. V. (1974 b) (D-ala6-Des-Gly-NH<sub>2</sub>-10 — LH-RH Ethylamide: a new analogue with unusually high LH-RH/FSH—RH activity. *Endocrinology*, 95, 174.
- Alpert, L. C., Brawer, J. R., Jackson, M. D. Reichlin, S. (1976) Localization of LH—RH in neurons in frog brain (*Rana pi-*

- piens and *Rana catesbiana*). *Endocrinology*, 98, 910.
- Baker, H. W. G., Brenner, W. J., Burger, H. G., de Kretser, M. D., Dulmanis, A., Eddie, L. W., Hudson, B., Keogh, E. J., Lee, V. W. K., Remnie, G. C. (1975) Testicular control of FSH secretion. *Recent Progress in Hormone Research*.
  - Baker, B. L., Dermody, W. C. Reel, J. R. (1975) Distribution of gonadotrophin-releasing hormone in the rat brain as observed with immunocytochemistry. *Endocrinology*, 97, 125-135.
  - Besser, G. M., Mortimer, C. H. (1974) Hypothalamic regulatory hormones: a review. *Journal of Clinical Pathology*, 27, 173.
  - De Kretser, D. M., Burger, H. G., Hudson, B. (1974) The relationship between germinal cells and serum FSH levels in males with infertility. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 38, 787-793.
  - Franchimont, P., Becker, H., Ernould, Ch., Demoulin, A., Bourguignon, J. P., Legros, J. L., Valche, J. C. (1974) Effect of hypothalamic luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH) on plasma gonadotrophin levels in normal subjects. *Clinical Endocrinology*, 3, 27.
  - Griffiths, E. C., Hooper, K. C., Jeffcoate, S. L. (1975) Role of hypothalamic releasing hormones in the central nervous system. *Lancet*, ii, 554.
  - Harris, G. W., Johnson, R. T. (1950) Regeneration of the Hypophyseal portal vessels after section of the hypophyseal stalk in the monkey (*Macacus rhesus*). *Nature (London)*, 165, 819.
  - Keye, W. R., Jaffe, T. B. (1975) Strength duration characteristic of estrogen effects on gonadotrophin-releasing hormone in woman. I effects of varying duration of estradiol administration. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 41, 1003-1008.
  - Lugaro, G., Castellato, M. M., Mazzola, G., Fachini, G., Carrea, G. (1974) Evidence for the existence in spermatozoa of a factor inhibiting the follicle stimulating hormone releasing hormone synthesis. *Neuroendocrinology*, 15, 62-68.
  - Mortimer, C. H., Besser, G. M., Mc Neilly, A. S., Goldie, D. (1973 a) Asynchronous pulsatile LH and FSH responses during LH-/FSH-RH and TRH infusions. *Journal of Endocrinology*, 59, 12.
  - Mortimer, C. H., Besser, G. M., Hook, J., Mc Neilly, A. S. (1974 a) Intravenous, intramuscular, subcutaneous and intranasal administration of LH-FSH-RH: the duration of effect occurrence of asynchronous pulsatile release of LH and FSH. *Clinical Endocrinology* 3, 19.
  - Mortimer, C. H., Mc Neilly, A. S., Rees, L. H., Lowry, P. J., Gilmore, D., Dobbie, H. G. (1976) Radioimmunoassay and chromatographic similarity of circulating endogenous gonadotropin releasing hormone and hypothalamic extracts in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 43, 882.
  - Naftolin, E., Judd, H. L., Yen, S. S. C. (1973) Pulsatile patterns of gonadotrophins and testosterone in man: the effects of clomiphene with and without testosterone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 36, 285-288.
  - Nillius, S. J., Wide, L. (1975) Gonadotrophin-releasing hormone treatment for induction of follicular maturation and ovulation in amenorrhoeic women with anorexia nervosa in acute and recovery stages. *British Medical Journal*, i, 405.

- Palmer, R. L. Crisp, A. H., Mc Kinnin, P. C. B., Franklin, M. Bonnar, J. Wheeler, M. (1975) Pituitary sensitivity to 50 ug LH/FSH-RH in subjects with anorexia nervosa in acute and recovery stages. *British Medical Journal*, i, 179.
- Palkovits, M., Arimura, A., Brownstein, M., Schally, A. V. Saavedra, J. M. (1974) Luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) content of the hypothalamic nuclei in rat. *Endocrinology*, 95, 554-558.
- Schally, A. V., Arimura, A., Kastin, A. J., Matsuo, H., Baba, Y., Redding, T. W., Nair R. M. G. Debeljuk, L (1971) Gonadotrophin releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinising and follicle stimulating hormones. *Science*, 173, 1036-1037.
- Sherins, R. J. Loriaux, D. L. (1973) Studies on the role of sex steroids in the feedback control of FSH concentrations in men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 36, 886-893.
- Stewart-Bentley, M., Odell, W. Horton, R. (1974) The feedback control of luteinising hormone in normal adult men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 38, 545-553.
- Tsai, C. C. Yen, S. S. C. (1971) The effect of ethinyl oestradiol administration during early follicular phase of the cycle on the gonadotrophin levels and ovarian function. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 33, 917-923.
- Taber, C. A. Karabolos, H. J. (1975) Subcellular localization of LH-releasing activity in the rat hypothalamus. *Endocrinology*, 96, 446-452.
- Vermeulen, A., Rubens, R. Verdock, L. (1972) Testosterone secretion and metabolism in male senescence. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 34, 730-735.
- Van Loon, G. R. Brown, G. N. (1975) Secondary drug failure occurring during chronic treatment with LH-RH: appearance of an antibody. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 41, 640.
- Vilchez-Martinez, J. A., Schally, A. V., Coy, D. H., Coy, E. J. Debeljuk, L. Arimura, A (1974) In vivo inhibition of LH release by a synthetic antagonist of LH releasing hormone (LH-RH) *Endocrinology*, 95-213.
- Warren, M. P., Jewelewicz, R., Dyrenfurth, I., Ans. R., Khalaf, S. Vande Wiele, R. L. (1975) The significance of weight loss in the evaluation of pituitary response to LH-RH in woman with secondary amenorrhea. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 40, 601-611.
- Wheaton, J. E., Krulich, L. Mc Cann, S. M. (1975) Localization of luteinizing hormone releasing hormone in the preoptic area and hypothalamus of the rat using radioimmunoassay. *Endocrinology*, 97, 30-38.
- White, W. F., Hedlund, M. T. Weber, G. B., Rippel, R. H., Johnson, E. S. Wilber, J. F. (1974) The pineal gland; a supplemental source of hypothalamic releasing hormones *Endocrinology*, 94, 1422.
- Yen, S. S. C. Vicic, W. J. (1970) Serum follicle-stimulating hormone levels in puberty. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 106, 134-137.
- Yen, S. S. C. Rebar, R. Vandenberg, G., Naftolin, F. Ehara, Y., Engblom S., Ryan, K. J. Benirschke, K., Rivier, Jr., Amoss, M. and Guillemin, R. (1972) Synthetic luteinising hormone releasing factor: potent



- stimulation of gonadotrophin release in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 34, 1108-1111.
- Zarate, A., Canales, E. S., de la Cruz, A., Soria, J. Schally, A. V. (1973) Pituitary response to synthetic LH-RH in Stein Leventhal syndrome and functional amenorrhea. *Obstetrics and Gynecology*, 41, 803-808.
  - Zañartu, J., Dabances, A., Rodríguez-Bravo, R. Schally, A. V. (1974) Induction of ovulation with synthetic gonadotrophin releasing hormone in women with constant anovulation induced by contraceptive steroids. *British Medical Journal*. ii, 605.
  - Zimmermann, E. A., Hsu, K. C., Ferin, M. Kozlowski, G. P. (1974) Localization of gonadotrophin - releasing hormone (Gn-RH) in the hypothalamus of the mouse by immunoperoxidase technique. *Endocrinology*, 95, 1-8.
  - The hypothalamus and Pituitary. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. Volumen 6. N° 1. G. M. Besser, Editor. W. B. Saunders Company Ltd. 1977.
  - Jaramillo, J., C. Pérez Infante, V., López Cacia, A., Charro Salgado, A., Coy, D. H. y Schally A. V. (1977) Serum LH, FSH and Testosterone Response to the Administration of a New LH-RH Analogue D-Trp<sup>6</sup>-LH-RH, in Normal Men. *International J. Of Fertility*, 22, 2.
  - Natural acclimatization to high altitudes. A. Hurtado. *The Regulation of human respiration*, Blackwell Scientific Publications. Ltd., 1963, p. 71-82.
  - Reproducción y Altitud. R. Guerra García. *En población y altitud*, Editor, L. A. Sobrevilla. Imp. SESATOR, Lima. 1965, p. 153-158.
  - Cambios seminales en sujetos expuestos a la altura. J. Donayre R. Guerra-García, F. Moncloa, and L. A. Sobrevilla. *Excerpta Médica International Congress Series N° 99, Abstract N° 135*. VI PAN American Congress of Endocrinology, México, 1965.
  - Cambios en la testosterona urinaria de sujetos expuestos a la altura. R. Guerra-García, J. Donayre, L. A. Sobrevilla y F. Moncloa *Excerpta Médica International Congress Series N° 99, Abstract N° 130*. VI PAN American Congress of Endocrinology. México, 1965.
  - Gonadotrofinas urinarias en el nativo de altura y durante la exposición aguda de sujetos de nivel del mar a la altitud. L. Sobrevilla. I. Romero, F. Moncloa, J. Donayre, y R-Guerra-García. *Excerpta Médica International Congress Series N° 99 Abstract N° 131*. VI PAN American Congress of Endocrinology, México, Oct. 1965.
  - Endocrine studies at high altitude. II. Adrenal cortical Function in sea level natives exposed to high altitude (4 300 m) for two weeks. F. Moncloa, J. Donayre, L. A. Sobrevilla, and R. Guerra-García. *J. Clin. Endocr. Metab.* 25: 1640-42 1965.
  - Endocrine Studies at high Altitude. I. Thyroid Function in sea level natives exposed for two weeks to an altitude of 4 300 m. F. Moncloa. R. Guerra-García. C. Subauste, L. A. Sobrevilla and J. Donayre. *J. Clin. Endocr. Metab.* Vo. 26: 1237-39, 1966.