

# EFFECTOS DE LA HIPOXIA CRONICA SOBRE EL DESARROLLO Y REPRODUCCION DE LA RATA\*

PAUL D. ALTLAND, M. D.

Laboratory of Physical Biology, Experimental Biology and Medicine Institute  
National Institutes of Health, Bethesda 14, Maryland, U. S. A.

Un pequeño número de experiencias sobre el efecto de las grandes alturas simuladas, en el crecimiento, desarrollo sexual y longevidad de los animales ha sido llevado a cabo. Hace algunos años comencé a trabajar exponiendo ratas a variadas altitudes simuladas, diariamente, por intervalos de cuatro horas, a fin de estudiar estos procesos.

El experimento comenzaba a los 14 días de edad y muy pronto vimos que, exposiciones a 25,000 pies tenían un efecto retardador del crecimiento. La pubertad se retardaba de 1 a 6 semanas. La mortalidad era elevada durante los primeros seis meses y, pocas ratas vivían más de un año. El lapso de vida este lote de ratas (Sprague Dawley) se redujo a la mitad. Similares exposiciones de ratas a 18,000 pies no producían estas alteraciones.

A fin de ayudar a analizar el efecto de la hipoxia sobre las ratas, se tomaron muestras de sangre y se condujeron, a intervalos, experiencias de reproducción durante el experimento. Los animales expuestos a 25,000 pies no se reproducían y una marcada reducción de la fertilidad se reveló a 18,000 pies. La falla del macho para reproducirse satisfactoriamente cuando se le exponía a 25,000 pies era debida a severa lesión del testículo, lo cual se acompañaba siempre de células sexuales inmaduras en el epididismo. Cuando la exposición se continuaba había una parcial recuperación de la estructura normal del testículo, que se evidenciaba por un aumento de la actividad espermiolítica, un incremento del número de espermatozoides en el epididismo y por la ausencia de grandes áreas degenerativas en los túbulos semi-

\* Comunicación al Symposium Internacional sobre Biología de Altitud, Lima, Noviembre de 1949.

níferos. Sin embargo, los testículos no se recuperaban suficientemente para llevar a cabo el proceso reproductor. La lesión ovárica no era marcada.

A 18,000 pies de nivel ni se encontró alteraciones macro o microscópicas en los órganos sexuales primarios. La reducida fertilidad y el pequeño tamaño de las crías fué debida a otros factores. En las autopsias y las laparatomías, el reducido tamaño de las crías encontradas se relacionaba con: 1) un número disminuido de implantaciones satisfactorias y 2) la presencia de reabsorción fetal. Gestación defectuosa se observó solamente después de 250 días de edad, lo cual indicaba que había alguna adaptación durante este período del experimento. Los trastornos en la gestación fueron debidos en gran parte a alteraciones críticas durante e inmediatamente después de la implantación y en algunos casos, a hemorragia y necrosis de la placenta. Muchos pequeños fetos muertos se encontraron en ratas que fueron examinadas al fin del embarazo, indudablemente debido a falla precoz. En un gran número de embarazos observados en animales de altitud, solamente se hallaron cuatro abortos y no ocurrieron muertes maternas durante el parto.

Como la reproducción no se restituyó a lo normal por un proceso de aclimatación, se hizo un estudio de la proporción de casos de daño testicular y de la proporción de recuperación de tal lesión durante los períodos de descanso. Cuando las ratas adultas eran expuestas a 25,000 pies, cuatro horas diariamente, la primera evidencia de alteración en el testículo aparecían después de tres días, encontrándose células sexuales inmaduras en los grandes tubulís del epididimo.

La presencia de lesiones más marcadas, en forma de espacios estrechados alrededor de la membrana basal, aparecían después de catorce días y ésto era seguido de una severa destrucción del epitelio germinal. Cuando las exposiciones se hacían cada dos días las áreas estrechadas aparecían después de nueve exposiciones (18 días) y la lesión severa después de doce (24 días). Cuando las exposiciones se hacían cada tres días, las áreas estrechadas aparecían después de seis exposiciones (18 días) y la gran lesión después de doce (36 días). Si las exposiciones se hacían a los 5, 7 o 10 días de intervalo, las áreas estrechadas aparecían después de la cuarta o sexta exposición y la lesión severa después de la décima, en todos los grupos pero no en el grupo de diez días. Con este experimento se demostró que por lo menos doce exposiciones diariamente, era necesarias para producir marcado daño en el testículo y que todavía, pocas exposiciones, por ejemplo cuatro era necesarias si se hacían a intervalos semanales. Es bastante

evidente entonces que el tiempo debe ser tomado en cuenta para el desarrollo de la lesión testicular, si ello ha de ser concienzudamente analizado.

Después que se inducía una severa lesión testicular, como en el caso de ratas expuestas diariamente del 14 al 120 días de edad, se encontraba que la absoluta recuperación de los tejidos reproductora y funcional ocurría si las exposiciones se terminaban. Los tejidos lesionados eran reemplazados dentro de las cuatro semanas, y la relación órgano-peso corporal era reestablecida dentro de las cinco semanas. Satisfactorio apareamiento ocurría de la tercera a la catorce semana en el macho y de la primera a onceava semana en las hembras. El peso normal corporal se reganaba en veinte semanas.

Otra serie de animales expuestos durante ciento veinte días fueron divididos en cinco grupos y expuestos conforme a intervalos de dos, tres, cinco, siete y diez días, a fin de determinar el grado de exposiciones necesarias para mantener elevados niveles sanguíneos. Se encontró que altos valores de hematocrito podía ser mantenidos por exposiciones de intervalos de dos y tres días, pero a intervalos mayores los valores del hematocrito retornaban a lo normal aproximadamente en seis semanas. Se encontró, bastante inesperadamente que el testículo no mostraba ninguna recuperación de la severa alteración a la cual había sido previamente inducida por exposiciones a 25,000 pies diariamente, y aún cuando las ratas tenían diez días de reposo (236 horas) entre las subsecuentes exposiciones. Por tanto esto indica que es necesario completo reposo de la exposición para permitir la recuperación de la función reproductiva.

En un estudio del material patológico tomado de las ratas expuestas a 25,000 pies se encontró que muchas mostraban severa lesión cardíaca. Los hallazgos más significativos incluían la presencia de: engrosamiento de las válvulas de corazón con vegetaciones, principalmente sobre la mitral y ocasionalmente sobre la aórtica, tricúspide y en las aurículas. Además habían cambios fibrosos en la porción interna de la pared del ventrículo izquierdo, cambios degenerativos grasosos del miocardio y ocasionalmente oclusión coronaria con infarto.

Los riñones, a menudo mostraban infartos, agrandamiento de los glomérulos y hemosiderosis. Menos frecuentemente habían numerosos cilindros hemáticos y cambios grasosos en la media de algunas arterias, así como en el epitelio de algunos de los tubulís uriníferos. Algunas ratas presentaban gran hematuria. Un hallazgo muy sorprendente fué la presencia de grandes cantidades de sangre en el intestino en 26% de las ratas que murieron. Frecuentemente, esta hemorragia parecía estar

limitada al área adyacente e incluía el ciego. Solamente, unas pocas ratas mostraron úlceras gástricas.

Otros cambios patológicos anotados fueron alteraciones grasosas en células hepáticas y hemosiderosis de las células de Kupffer, hemorragia y atrofia cortical del timo, hipertrofia de la corteza adrenal y ocasionalmente parálisis de los miembros posteriores.

#### RESUMEN

1º En ratas expuestas diariamente, durante cuatro horas, a alturas simuladas de 25,000 pies, el crecimiento fué lento, la pubertad se retrasó y el lapso de vida se redujo en 50%.

2º Exposiciones diarias a 25,000 pies, producen severa lesión del testículo, lo cual no mejora con la aclimatación. La reproducción estaba completamente inhibida en ambos sexos. A 18,000 pies la reproducción se produce con reducida eficiencia. El tamaño reducido de las crías fué relacionado con un número disminuido de implantaciones satisfactorias y con reabsorción fetal.

3º Exposición diaria de ratas adultas a 25,000 pies produce marcado daño testicular después de doce exposiciones. Marcada lesión fué producida con pocas exposiciones (4) cuando se efectúan a intervalos semanales. El tiempo debe ser considerado en el desarrollo de la lesión testicular después de la exposición a grandes altitudes.

4º Después que se producían la severa lesión testicular en las ratas, solamente fué posible la completa recuperación de la estructura normal cuando todas las exposiciones se terminaron. Una exposición a intervalos de diez días impide la más ligera recuperación.

5º Después de producir policitemia en ratas por cortas exposiciones diarias, fué posible mantener este estado policitémico por exposiciones a intervalos de dos o tres días; períodos más largos de reposo producían el retorno del cuadro sanguíneo normal.

6º Los principales hallazgos patológicos de ratas expuestas diariamente por prolongados períodos, fueron la presencia de 1) vegetaciones sobre las válvulas del corazón; 2) cambios fibrosos y grasosos en la pared del ventrículo izquierdo, 3) infartos del corazón y riñón, ocasionalmente asociados con trombos y embolias, y 4) hematuria y enterorragia.