

## INFLUENCIA DE ALTITUD MODERADA EN LOS NIVELES DE CORTISOL SALIVAL EN LOS ESTUDIANTES DE TERCER AÑO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO, PERÚ\*

Lisett Jeanette Fernández Rodríguez<sup>1</sup>,

Víctor Hugo Bardales Zuta<sup>2</sup>, Julio Santos Hilario Vargas<sup>3</sup>

### RESUMEN

Los objetivos de este estudio fueron determinar la influencia de la altitud moderada en los niveles de cortisol salival en estudiantes de tercer año de medicina en la Universidad Nacional de Trujillo, Perú. Un estudio prospectivo y comparativo. 41 estudiantes fueron seleccionados al azar de acuerdo con los criterios de inclusión. Las muestras de saliva se recogieron en Cuenca (2550 msnm), Quito (2850 msnm) y Trujillo (34 msnm), en el mes de junio de 2012. 33 muestras fueron recolectadas en Cuenca, 38 en Quito y 10 en Trujillo. Las muestras de sali-

---

\* Recibido: 30 de marzo del 2013; aprobado: 30 de mayo del 2013.

- 1 Doctora en Planificación y Gestión. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú.
- 2 Magister en Salud Pública. Médico Internista, Servicio de Medicina, Hospital II - I Florencia de Mora - EsSalud. Trujillo, Perú.
- 3 Doctor en Ciencias Biomédicas. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.

va se analizaron por ELISA. Los valores medios de concentración de cortisol salival en las muestras obtenidas en Cuenca y Quito fueron significativamente diferentes. Curiosamente, los valores medios de los niveles de cortisol salival en Trujillo fueron más altos que los obtenidos en áreas de altitud moderada. Esto puede explicarse por el estrés académico de los estudiantes en el momento de la recogida de muestras. Estos resultados sugieren que la altitud moderada influye en los niveles de cortisol salival en los estudiantes de tercer año de medicina, los cuales deben ser considerados cuando los estudiantes de medicina son asignados a trabajar en un centro médico ubicado de moderada a gran altura.

**Palabras clave:** Altitud, cortisol, estudiantes de medicina (DeCS).

## **INFLUENCE OF MODERATE ALTITUDE IN SALIVARY CORTISOL LEVELS IN THIRD YEAR MEDICAL STUDENTS OF THE NATIONAL UNIVERSITY OF TRUJILLO, PERU**

### **ABSTRACT**

The goals of this study was to determine the influence of moderate altitude in salivary cortisol levels in third year Medical student at the National University of Trujillo, Peru. A prospective and comparative study. 41 students were randomly selected according to the inclusion criteria. Saliva samples were collected in Cuenca (2550 above sea level), Quito (2850 above sea level) and Trujillo (34 above sea level) during the month of June 2012. 33 samples were collected in Cuenca, 38 in Quito and 10 in Trujillo. Saliva samples were analyzed by ELISA. The mean values of salivary cortisol level in the samples obtained in Cuenca and Quito were significantly different. Interestingly, the mean values of salivary cortisol levels in Trujillo were higher than these in moderate altitude areas. This can be explained by the academic stress of the students at the time of sample collection. These results suggest that moderate altitude influences salivary cortisol levels in third year medical students, which should be considered when medical students are assigned to work in medical center in high or moderate altitude areas.

**Keywords:** Altitude, cortisol, medical students.

## INTRODUCCIÓN

La corteza suprarrenal produce muchas hormonas esteroideas, siendo el cortisol una hormona producida por las zonas fascicular y reticular interna. Estas zonas son reguladas por la hormona adreno-corticotropina (ACTH), por lo que la secreción de cortisol está regulada por esta hormona.<sup>1,2</sup> La síntesis de cortisol deviene por la 17 alfa-hidroxilación de la pregnenolona por el gen CYP17, localizado en el cromosoma diez.<sup>3,4</sup>

La secreción de cortisol en condiciones basales varía entre 8 y 25 mg/día, con un nivel promedio de 9.2 mg/día. Existen tres mecanismos de control neuroendocrino: secreción episódica y ritmo circadiano de ACTH, respuesta del eje hipotálamo - hipófisis - suprarrenal (HPA) al esfuerzo y retroalimentación inhibitoria de la secreción de ACTH por el cortisol.<sup>5,6</sup>

Con respecto al ritmo circadiano, la secreción de cortisol baja al final de la tarde y continúa su disminución en las primeras horas de sueño, cuando sus concentraciones pueden ser indetectables. La secreción disminuye gradualmente durante el día; sin embargo la alimentación y el ejercicio aumentan su secreción. Este ritmo circadiano también puede alterarse por estrés físico, psicológico, trastornos del SNC y la hipófisis, síndrome de Cushing, enfermedad hepática o alteraciones en el metabolismo del cortisol, insuficiencia renal crónica, alcoholismo o uso de ciproheptadina.<sup>7,8</sup>

El segundo mecanismo de control neuroendocrino es la respuesta al esfuerzo físico mediante la ACTH plasmática y la secreción de cortisol. La regulación del HPA está unida con la del sistema inmunitario. La interleucina 1 estimula la secreción de ACTH y el cortisol inhibe la síntesis de interleucina 2.<sup>6</sup> El tercer mecanismo es la inhibición por retroalimentación de los glucocorticoides de la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), ACTH y cortisol.<sup>9,10</sup>

La vida media del cortisol en plasma es de 70 a 90 minutos y está

determinada por los índices de fijación plasmática y de inactivación metabólica. El cortisol se fija a proteínas plasmáticas al entrar a la circulación. Un 75% está unido a la globulina fijadora de corticosteroide (CBG transcortina) y en menor porcentaje (15%) con la albúmina. La fracción libre o no unida (10%) es activa y no existen proteínas transportadoras en saliva, por lo que las concentraciones de cortisol salival reflejan el cortisol libre.<sup>11,12</sup> El cortisol salival se encuentra en equilibrio con el cortisol libre y con la actividad biológica en la sangre. La concentración de cortisol no se afecta con el flujo o composición salival y es estable a temperatura ambiental por varios días. El paciente puede obtener muestras de saliva fácilmente utilizando diversas técnicas para aprovecharlas como herramienta diagnóstica del Síndrome de Cushing por su alta especificidad y sensibilidad superior al 90%; además ofrece ventajas sobre la medición en suero por no ser invasivo, no producir estrés y ser indoloro.<sup>13</sup>

La medición de cortisol en la saliva ha sido ampliamente utilizada para evaluar el ritmo circadiano de cortisol y la insuficiencia suprarrenal, en los primeros días de vida de los recién nacidos a término y pretérmino, y para evaluar el HPA en adultos y la actividad de los niños con deterioro cognitivo, depresión, estrés, ansiedad, síndrome de pánico, síndrome de fatiga crónica, en atletas y en la privación del sueño en los trabajadores por turnos. En investigaciones usando el cortisol salival, por ejemplo, se ha determinado que la maduración del ritmo circadiano del HPA se presenta en aproximadamente 8 a 12 semanas de vida postnatal en recién nacidos a término.<sup>14-16</sup>

Es importante tener presente que para obtener una muestra de cortisol salival adecuada sin elevar sus concentraciones, el paciente debe evitar el tabaquismo, comer o beber alcohol antes de realizar el examen, contaminación con sangre durante el cepillado dental, uso de enjuagues bucales y realizar actividades psicoestimulantes.<sup>13, 17-18</sup> Las muestras de saliva precisas son vitales para la evaluación e interpretación de los perfiles de cortisol porque el cortisol muestra un ritmo

típico circadiano con un máximo de cambio de 100% en 30 minutos. Por ello, para recolectar la saliva se utiliza el Salivette en Estados Unidos de Norteamérica y Europa. El Salivette es un tubo de propileno que contiene una almohadilla absorbente de fibra sintética que es colocada en la cara interna de la mejilla, evitando escupir u obtener la muestra por escurrimiento, obteniéndose buenos resultados. El obstáculo que presenta es su elevado costo.<sup>19,20</sup>

La hipoxia hipóxica se debe a una alteración en la ventilación/perfusión alveolocapilar de la respiración que produce una deficiente entrega de oxígeno atmosférico a los capilares pulmonares. Entre sus causas se considera la exposición a la altitud donde la presión barométrica disminuye conforme se asciende a la altura (760 mmHg a nivel del mar a 523 mmHg a 3048 msnm.); de igual forma la presión parcial de CO<sub>2</sub> (40 mmHg a 7 mmHg), entre otros.<sup>21</sup>

En la exposición aguda las hormonas como las catecolaminas, los corticoides, la hormona antidiurética, la hormona tiroidea y glucagón aumentan su secreción en forma importante promoviendo el aumento de glucosa en sangre; mientras que otras hormonas como la renina y la aldosterona disminuyen. El cortisol plasmático está más elevado en la altura (3500 y 4340 msnm) que a nivel del mar.<sup>22-23</sup>

En 1966 se analizó la concentración de cortisol en plasma en recién llegados a gran altura (4300 msnm). Al segundo día de estancia las concentraciones de cortisol aumentaron ( $p < 0,05$ ).<sup>24</sup> Otro trabajo de investigación muestra un aumento de los niveles de cortisol del 32% ( $P < 0,05$ ) al tercer día de estancia a 4300 msnm.<sup>25</sup> Además se encontró en otro estudio que las concentraciones de cortisol tendían a aumentar en respuesta a la hipoxia con un pico máximo en el segundo día de exposición ( $P=0,078$ ).<sup>26</sup>

No existen trabajos de investigación publicados en cortisol salival y altitud moderada por lo que se decidió realizar el presente trabajo de investigación con la finalidad de aportar al conocimiento en la fisiología de altura.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La población de estudio estuvo conformado por estudiantes del tercer año de Medicina matriculados en la asignatura de Fisiología y Fisiopatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo durante el año académico 2012, de los cuales se seleccionó una muestra representativa y adecuada de 30 estudiantes. Los criterios de inclusión fueron: estudiantes de tercer año de Medicina residentes a nivel de mar durante 3 años consecutivos antes del experimento y consentimiento informado del trabajo de investigación firmado por el estudiante o apoderado, testigo y el investigador.

Los criterios de exclusión fueron: estudiantes que no aceptaron participar en la investigación o no presentaban su consentimiento firmado, los no matriculados en la asignatura de Fisiología y Fisiopatología en el semestre 2012, embarazo, enfermedad médica crónica, trastornos psiquiátricos actuales o anteriores y el uso de medicamentos con efectos sobre el eje HPA como los anticonceptivos orales y esteroides. Estudiantes con hábitos de tabaquismo o ingesta de alimentos 60 minutos antes (productos lácteos, alimentos ácidos o altos en azúcar) o bebido alcohol doce horas antes de realizar el examen, contaminación con sangre durante el cepillado dental, uso de enjuagues bucales o que hubieran realizado actividades sicoestimulantes.

La presente investigación corresponde al diseño descriptivo en línea, comparativo, prospectivo.

$$G_1 X_1 O_1 X_2 O_2 X_3 O_3$$

Donde:  $G_1$ : Grupo de estudiantes de Medicina de tercer año que viajan a Ecuador (01/06/2012),  $X_1$ : Exposición a una altitud de 2550 msnm en la ciudad de Cuenca - Ecuador.  $O_1$ : Toma de muestras de cortisol salival por la mañana (03/06/2012).  $X_2$ : Exposición a una altitud de 2850 msnm en la ciudad de Quito - Ecuador.  $O_2$ : Toma de muestras de cortisol salival por la mañana (05/06/2012).  $X_3$ : Exposición a una

altitud de 34 msnm en la ciudad de Trujillo - Perú. O<sub>2</sub>: Toma de muestras de cortisol salival por la mañana (28/06/2012).

### **Procedimiento**

Para el desarrollo del presente trabajo de investigación se solicitó el permiso correspondiente al jefe del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo.

Se coordinó con los docentes de la asignatura de Fisiología y Fisiopatología del tercer año de medicina para poner en conocimiento el trabajo de investigación a realizar y que se permita el seguimiento de los estudiantes en sus horarios de clases y se seleccionó a los estudiantes por el método aleatorio simple.

Una vez seleccionados los estudiantes se procedió a informar el objetivo de estudio y se solicitó su consentimiento para la toma de muestra de cortisol salival y el llenado de la ficha de recolección de datos.

La recolección de los datos se realizó por el equipo de investigación de 8:00 - 10:00 a.m. en las ciudades de Cuenca - Ecuador, Quito - Ecuador y Trujillo - Perú, durante el viaje de estudios programado entre el 01 al 10 de junio del 2012 por el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo.

Se usó la técnica descrita por el kit de cortisol salival SALIMETRICS ® y que describiremos brevemente: las muestras se recolectaron en tubos Eppendorf de 1,0 mL.; la estimulación de la saliva se llevó a cabo utilizando una pajilla de plástico en la punta de la lengua durante 30 segundos y su otro extremo se colocó en un tubo Eppendorf, las muestras fueron almacenadas temporalmente en condiciones de refrigeración como máximo 5 días y luego fueron procesados por el método de ELISA en el laboratorio del Departamento de Fisiología Humana de la Universidad Nacional de Trujillo.

### **Procesamiento de datos**

Los datos recolectados fueron incorporados en una base de datos para el procesamiento automatizado. Se empleó el software

STATISTICA versión 15 para Windows. Para el análisis se emplearon medidas descriptivas: frecuencias relativas porcentuales, promedios, desviación estándar y como técnicas de análisis se empleó T Student para grupos dependientes. Asimismo los resultados fueron presentados en cuadros simples y de doble entrada a nivel de porcentajes y promedios.

### **Consideraciones éticas**

El presente trabajo de investigación se realizó tomando en cuenta los principios éticos de la Declaración de Helsinki II<sup>27</sup>; además se obtuvo la autorización correspondiente del jefe del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo.

## **RESULTADOS**

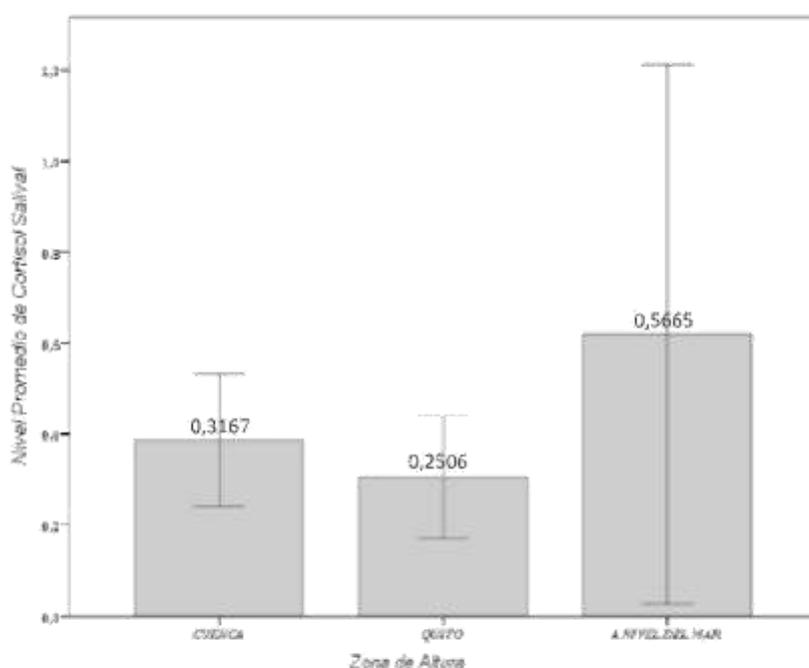
En la presente investigación fueron analizadas 81 muestras para determinar los niveles de cortisol salival en los estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo en el mes de junio del 2012, durante la estación de otoño, de las cuales 33 muestras fueron tomadas en la ciudad de Cuenca, Ecuador (2550 msnm); 38 en Quito, Ecuador (2850 msnm) y 10 en Trujillo, Perú (34 msnm).

En la aplicación de la prueba estadística, T de Student, no existe diferencia significativa entre los puntajes promedio de los niveles de cortisol salival entre las ciudades de Cuenca (0,3167 g/dL) - Quito (0,2506 g/dL), Cuenca (0,3670 g/dL) - Trujillo (0,5665 g/dL) y Quito (0,3050 g/dL) - Trujillo (0,6194 g/dL), dado que el valor de p de la prueba es mayor o igual que 0,05. Sin embargo, entre Cuenca y Quito el valor de p es 0,0572, por lo que se decidió aplicar la prueba no paramétrica de Wilcoxon obteniendo un  $p < 0,049$  (Figura 1 y 2).

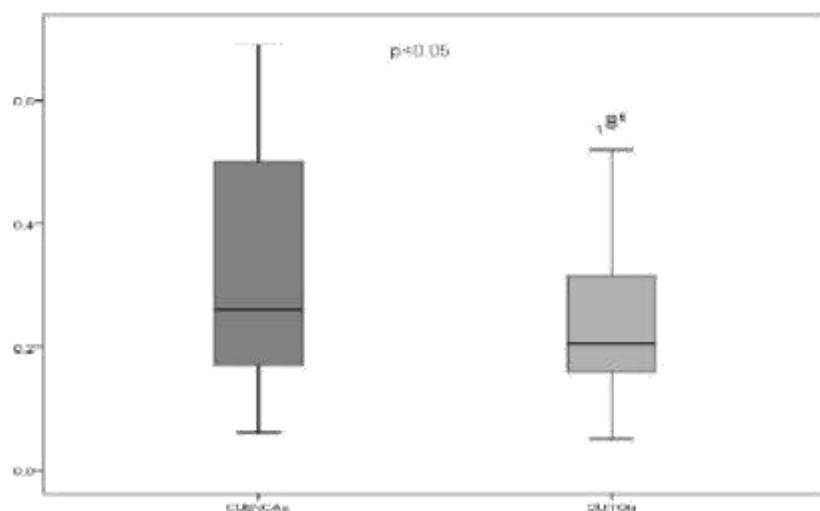
Los puntajes promedio de los niveles de cortisol salival en estudiantes de Medicina de sexo femenino entre zonas de altitud en Cuenca (0,3049 g/dL) - Quito (0,2499 g/dL), Cuenca (0,3929 g/dL) - Trujillo (0,5300 g/dL) y Quito (0,3117 g/dL) - Trujillo (0,5300 g/dL) no presen-

tan diferencia significativa; sin embargo, los resultados obtenidos entre Cuenca y Quito presentan un valor  $p$  de 0,0693 (Figura 3). De la misma forma, los puntajes promedio de los niveles de cortisol salival en el sexo masculino entre zonas de altitud no presentan diferencia significativa (Figura 4).

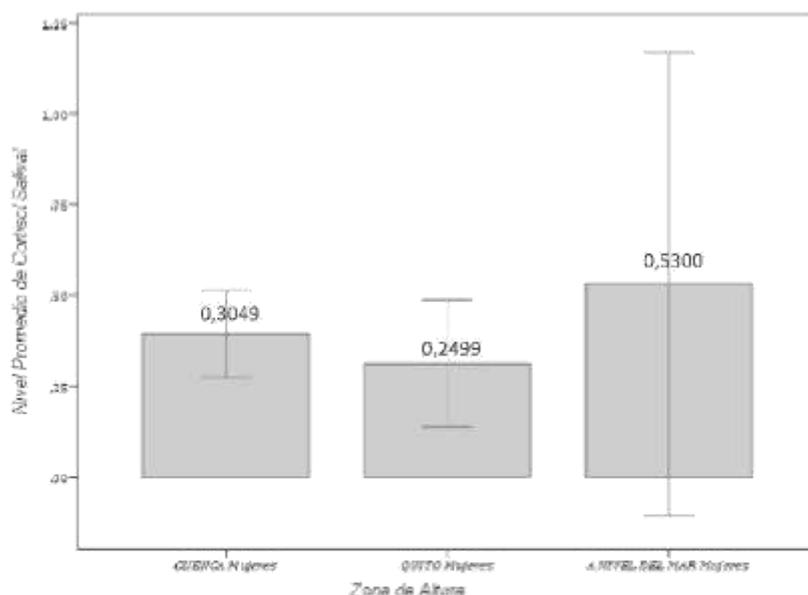
Al comparar los niveles de cortisol salival y edades de los estudiantes de Medicina por zona de altitud, se obtiene como resultado que no existen diferencias significativas en las ciudades de Cuenca ( $p=0,3450$ ) y Quito ( $p=0,8401$ ); sin embargo, en Trujillo existe diferencia altamente significativa entre los niveles de cortisol y menores de 20 años obteniéndose un puntaje promedio de cortisol salival de 1,930g/dL (Tabla 1).



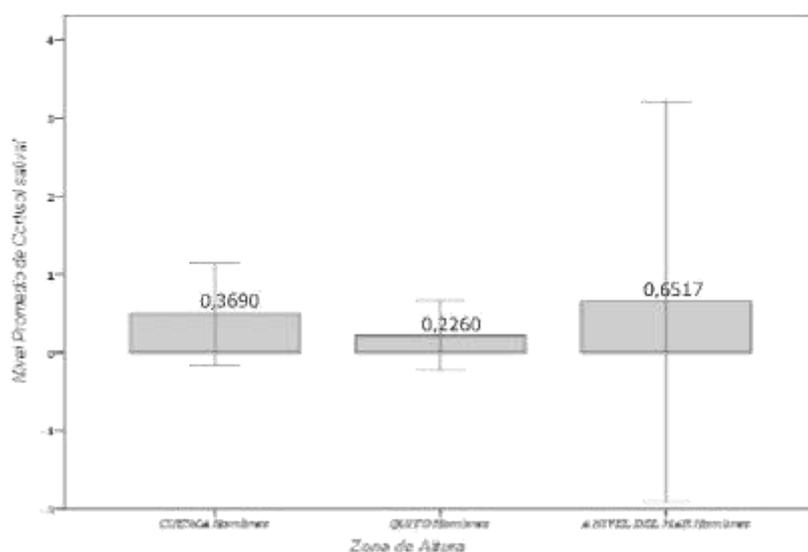
**Figura 1.** Comparación de los niveles de cortisol salival en estudiantes de medicina de la Universidad Nacional de Trujillo entre zonas de altitud junio 2012.  
(\* )  $p$  Cuenca - Quito = 0,0572. **Fuente:** Hoja de recolección de datos.



**Figura 2.** Comparación de los niveles de cortisol salival en estudiantes de medicina de la Universidad Nacional de Trujillo entre Cuenca y Quito, junio 2012. Prueba no paramétrica de Wilcoxon. Fuente: Hoja de recolección de datos.



**Figura 3.** Comparación de los niveles de cortisol salival en estudiantes de medicina de sexo femenino de la Universidad Nacional de Trujillo entre zonas de altitud junio 2012. (\*) p Cuenca - Quito = 0,0693. Fuente: Hoja de recolección de datos.



**Figura 4.** Comparación de los niveles de cortisol salival en estudiantes de medicina de sexo masculino de la Universidad Nacional de Trujillo entre zonas de altitud junio 2012. (\*) $P > 0.05$ . Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 1

**COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE CORTISOL SALIVAL EN ESTUDIANTES DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO ENTRE EDADES, POR ZONA DE ALTITUD, JUNIO 2012**

Zona de Altitud	Edad	N	Promedio	Desv. Est.	T	Gl	p
CUENCA	12 - 20	9	0,266	0,167	-0,959	31	0,3450
	21 - 30	24	0,333	0,181			
QUITO	12 - 20	11	0,243	0,130	-0,203	36	0,8401
	21 - 30	27	0,254	0,159			
TRUJILLO	12 - 20	2	1,930	0,127	10,240	8	0,0000
	21 - 30	8	0,226	0,220			

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 2

**COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE CORTISOL SALIVAL EN ESTUDIANTES DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO ENTRE LUGAR DE PROCEDENCIA, POR ZONA DE ALTITUD**

Zona de Altitud	Lugar de Procedencia	N	Promedio	Desv. Est.	t	Gl	p
CUENCA	Costa	28	0,304	0,172	-0,811	31	0,424
	Sierra	5	0,374	0,219			
QUITO	Costa	30	0,244	0,153	-0,508	36	0,615
	Sierra	8	0,275	0,145			
TRUJILLO	Costa	10	0,567	0,746			
	Sierra	0					

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Tabla 3

**COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE CORTISOL SALIVAL EN ESTUDIANTES DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO ENTRE REGIMENES CATAMENIALES, POR ZONA DE ALTITUD**

Zona de Altitud	Régimen Catamenial	N	Promedio	Desv. Est.	t	Gl	p
CUENCA	Regular	18	0,367	0,201	1,348	24,288	0,190
	Irregular	9	0,284	0,116			
QUITO	Regular	17	0,281	0,174	1,105	21,300	0,281
	Irregular	7	0,223	0,082			
TRUJILLO	Regular	7	0,759	0,829	2,036	6,166	0,087
	Irregular	3	0,117	0,064			

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Se comparó los niveles de cortisol salival y lugar de procedencia de los estudiantes de Medicina por zonas de altitud, y se obtuvo como resultados la no existencia diferencia significativa; sin embargo, se observan promedios de cortisol salival más altos en los procedentes de la sierra, en comparación con los que proceden de la costa (Tabla 2).

Finalmente, se compararon los niveles de cortisol salival en el sexo femenino y el tipo de régimen catamenial, observándose que el régimen regular tiene niveles de cortisol más altos que el irregular en las ciudades de Cuenca (0,367 - 0,284g/dL), Quito (0,281 - 0,223g/dL) y Trujillo (0,759 - 0,117g/dL); sin embargo, no se obtuvo diferencia significativa (Tabla 3).

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio en humanos expuestos a una altitud moderada aguda demuestran los cambios fisiológicos a nivel endocrino que se experimentan en el proceso de aclimatación.

Hemos encontrado que los niveles medidos de cortisol salival, tanto en Cuenca como en Quito, son más bajos que en Trujillo (Figura 1) y no hay estudios previos de dosaje de cortisol salival a moderadas altitudes; sin embargo, los reportes de dosaje de cortisol plasmático a grandes alturas muestran un incremento,<sup>28-29</sup> lo cual coincide con los resultados obtenidos en Cuenca (Figura 2), o no presentan ningún cambio en sus valores como los resultados obtenidos en Quito,<sup>30-31</sup> sin embargo, es importante resaltar que en Quito los valores de cortisol disminuyen lo cual podría atribuirse al cambio de altitud o latitud y el número de días de exposición.

Otros investigadores han sostenido que la razón para la disminución de la concentración de cortisol en plasma puede ser un aumento, ya sea en el consumo o difusión de cortisol.<sup>32</sup> Alternativamente, una secreción inferior por las glándulas suprarrenales debe ser considerada.<sup>33</sup> Otros trabajos de investigación no evidencian cambios en los niveles de

cortisol<sup>21</sup> o que los cambios de los niveles de cortisol no son significativos ( $p > 0,3$ )<sup>34</sup>; sin embargo, a una altitud moderada ya encontramos cambios significativos en los niveles de cortisol salival (Figura 2).

Los estudiantes de Medicina que se incluyeron en el presente trabajo de investigación tuvieron una dieta adecuada y homogénea antes y durante el viaje, por lo que se eliminó a la dieta como factor de influencia en los niveles de cortisol salival a distintas altitudes. Como sabemos el cortisol es catabólico de grasas y proteínas y se sabe que aumenta los niveles de suero libre de ácidos grasos libres, glicerol, y aminoácidos en la circulación cuando existe deficiencia de energía en la altitud a base de glucosa produciendo dependencia del metabolismo lipídico, al estimular la gluconeogénesis a través de una elevada disponibilidad de precursores como glicerol y en casos extremos de los aminoácidos.<sup>35</sup>

Los niveles de cortisol salival medidos en mujeres a distinta altitud son menores que los resultados obtenidos en hombres (Figura 3 y 4). Estos resultados podrían deberse a que las mujeres, en comparación con los varones, tienen una mayor capacidad de respuesta del eje HPA; es decir, las mujeres tienen una menor respuesta de liberación de catecolaminas en plasma frente a situaciones de estrés como hipoglucemia o factores de estrés cognitivo, posiblemente debido a un efecto inhibitorio del estradiol en el sistema nervioso simpático.<sup>36</sup> Sin embargo, los niveles de cortisol salival medidos en el sexo femenino están aumentados en Trujillo, lo que podría estar relacionado directamente al estrés académico permanente en los estudiantes de Medicina, con evidencia en diferentes países en los que se han encontrado a los estudiantes de medicina en mayor situación de riesgo de estrés psicológico.<sup>37-40</sup>

Las edades de los estudiantes de Medicina en nuestro trabajo fluctúan entre los 19 y 25 años, encontrándose en Trujillo niveles de cortisol salival más elevados en los más jóvenes con respecto a otros estudiantes cuyos rangos de edades sobrepasan los 20 años ( $p=0,000$ ) (Tabla 1). En estudios en animales de experimentación se encontró que la edad puede afectar las concentraciones medias de cortisol salival.<sup>41</sup>

También sería interesante estudiar el manejo de estrés y cortisol salival en los estudiantes de medicina por su utilidad en la prevención de los efectos perjudiciales del estrés inducido por la activación neuroendocrina del eje HPA.<sup>43</sup>

Se compararon los niveles de cortisol salival y lugar de procedencia de los estudiantes de Medicina encontrándose que la mayoría procede de la costa, en comparación con la sierra; sin embargo, se observan niveles de cortisol salival más altos en los que proceden de la sierra que los que tienen como residencia habitual la costa. Una posibilidad es que los estudiantes procedentes de la sierra que viven en la costa por motivos de estudio se encuentren con mayores estímulos de estrés que los de la costa, como el cambio y la calidad en sus relaciones sociales<sup>43</sup> (Tabla 2). Existe un estudio que evidencia que incluso la estación influye en los niveles de cortisol, siendo las concentraciones más altas en febrero, marzo y abril, y las concentraciones más bajas, en julio y agosto detectados en una población laboralmente activa.<sup>44</sup> La variación estacional, por lo tanto, se debe tener en cuenta al diseñar y evaluar los estudios de campo e intervenciones y cuando se hacen comparaciones entre estudios.

Los niveles de cortisol salival en el sexo femenino según régimen catamenial y zonas de altura presentan valores más altos en el régimen catamenial regular que en el irregular; sin embargo no se encontraron diferencias significativas (Tabla 3). Un estudio que apoya nuestros resultados evaluó a mujeres regulares y postmenopáusicas con respecto a la actividad secretora de cortisol durante el período posterior a la hora de haberse levantado por la mañana y encontró que los niveles de cortisol no fueron influenciados por el estado menstrual o la fase del ciclo menstrual.<sup>45</sup> A pesar de ello, no tenemos información correspondiente con respecto a la altitud moderada, por lo que este estudio permitirá iniciar nuevos trabajos de investigación que permitan explicar los mecanismos que regulan el HPA en diferentes situaciones de estrés por hipoxia.

La limitación del presente trabajo es la carencia de un número de estudiantes varones considerados en el estudio; sin embargo, nos ha permitido observar cómo se modifican los niveles de cortisol en las ciudades de Cuenca y Quito en Ecuador. En el futuro queremos encontrar si existe o no influencia de otros factores, como las latitudes de estas ciudades ecuatorianas con respecto al Perú.

## CONCLUSIONES

Primera. La altitud moderada sí influye en los niveles de cortisol salival en los estudiantes del tercer año de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo.

Segunda. Los niveles de cortisol salival promedio en la ciudad de Cuenca en estudiantes del tercer año de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo es de 0,3167 g/dL.

Tercera. Los niveles de cortisol salival promedio en la ciudad de Quito en estudiantes del tercer año de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo es de 0,2506 g/dL.

## AGRADECIMIENTO

Al jefe del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo, Dr. Luis Arteaga Temoche.

Al doctor José Llanos Quevedo, docente de postgrado de la Universidad Nacional de Trujillo.

A los estudiantes de Medicina que voluntariamente aceptaron participar en el estudio.

### **Fuentes de Financiamientos**

Autofinanciado.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación del presente artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parker KL, Schimmer BP. Genetics of the Development and Function of the Adrenal Cortex. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2:245-252.
2. Alesci S, Koch CA, Bornstein SR, Pacak K. Adrenal androgens regulation and adrenopause. *Endocr Regul* [Revista en línea]. 2001 Jun [acceso 16 de enero 2012]; 35(2):95-100. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11563938>
3. Tomlinson JW, Stewart PM. Cortisol metabolism and the role of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Revista en línea]. 2001 Mar [acceso 16 de enero 2012]; 15(1):61-78. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11469811>
4. Rainey WE. Adrenal zonation: clues from 11beta-hydroxylase and aldosterone synthase. *Mol Cell Endocrinol* [Revista en línea]. 1999 May 25 [acceso 16 de enero 2012]; 151(1-2):151-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10411330>
5. Bornstein SR, Vaudry H. Paracrine and neuroendocrine regulation of the adrenal gland – basic and clinic aspects. *Horm Metab Res* 1998;30:292.
6. Bornstein SR, Chrousos GP. Adrenocorticotropin (ACTH) - and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 May; 84(5):1729-36.
7. Burchard K. A Review of the adrenal cortex and severe inflammation: quest of the “eucortisol” state. *J Trauma* 2001; 51:800.
8. Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism* [Revista en línea]. 2002 Jun [acceso 16 de enero 2012]; 51 (6 Suppl 1):5-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040534>
9. Kacsoh B. *Endocrine Physiology*. Mc Graw-Hill, 2000.
10. Rainey WE et al. Dissecting human adrenal androgen production. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 234.
11. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic - pituitary - adrenal axis by cytokines: action and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999; 79:1.
12. Andrew R. Clinical measurement of steroid metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15:1.

13. Lépéz Macarena, Caamaño Egardo, Romero Carmen, Fiedler Jenny, Araya Verónica. Determinación de los niveles de cortisol salival en una muestra de sujetos de Santiago de Chile. *Rev. méd. Chile* [revista en la Internet]. 2010 Feb. [citado 2012 Ene 17]; 138(2): 168-174. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872010000200004&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872010000200004&lng=es). doi: 10.4067/S0034-98872010000200004.
14. Castro, Margaret And Moreira, Ayrton C. Análise crítica do cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. *Arq Bras Endocrinol Metab* [revista en la Internet]. 2003 [citado 2012 Ene 17]; 47(4): 358-367. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302003000400008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302003000400008&script=sci_arttext)
15. Vedhara K, Miles J, Bennett P, Plummer S, Tallon D, Brooks E, et al. An investigation into the relationship between salivary cortisol, stress, anxiety and depression. *Biol Psychol* [revista en la Internet] 2003 Feb [citado 2012 Ene 17]; 62:89-96. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&nextAction=lnk&base=MEDLINE&exprSearch=12581685&indexSearch=UI&lang=i>
16. Lippi G, De Vita F, Salvagno GL, Gelati M, Montagnana M, Guidi GC. Measurement of morning saliva cortisol in athletes. *Clin Biochem* [revista en la Internet] 2009 [citado 2012 Ene 17] Jun; 42(9):904-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19250929>
17. Badrick Ellena, Kirschbaum Clemens, Kumari Mecna. The relationship between smoking status and cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab* [revista en la Internet] 2007 [citado 2012 Ene 17] March; 92 (3): 819-824. Disponible en: <http://jcem.endojournals.org/content/92/3/819.long>.
18. Kivlighan KT, Granger DA, Schwartz EB, Nelson V, Curran M, Shirtcliff EA Quantifying blood leakage into the oral mucosa and its effects on the measurement of cortisol, dehydroepiandrosterone, and testosterone in saliva. *Horm Behav*. 2004; 46:39-46.
19. Kudielka BM, Broderick JE, Kirschbaum C. Compliance with saliva sampling protocols: electronic monitoring reveals invalid cortisol daytime profiles in noncompliant subjects. *Psychosom Med* [revista en la Internet]. 2003 [citado 2012 Ene 17] Mar-Apr; 65(2):313-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Compliance%20With%20Saliva%20Sampling%20Protocols%3A%20Electronic%20Monitoring%20Reveals%20Invalid%20Cortisol%20Daytime%20Profiles%20in%20Noncompliant%20Subjects%20>

20. Gröschl M, Köhler H, Topf HG, Rupprecht T, Rauh M. Evaluation of saliva collection devices for the analysis of steroids, peptides and therapeutic drugs. *J Pharm Biomed Anal* [revista en la Internet]. 2008 [citado 2012 Ene 17] Jul 15; 47(3):478-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325706>.
21. A. Benso, F. Broglio, G. Aimaretti, B. Lucatello, F. Lanfranco, E. Ghigo and S. Grottoli. Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers. *European Journal of Endocrinology* 2007; 157: 733-740.
22. Basu M, Pal K, Prasad R, Malhotra AS, Rao KS, and Sawhney RC. Pituitary, gonadal and adrenal hormones after prolonged residence at extreme altitude in man. *Int J Androl* 20: 153-158, 1997.
23. Savourey G, Garcia N, Caravel JP, Gharib C, Pouzeratte N, Martin S, and Bittel J. Pre-adaptation, adaptation and de-adaptation to high altitude in humans: hormonal and biochemical changes at sea level. *Eur J Appl Physiol* 77: 37-43, 1998.
24. Moncloa F, Velasco I, Beteta L. La concentración de cortisol en plasma, y las desapariciones Tasa de 4-<sup>14</sup>C-cortisol en los recién llegados a Gran Altitud. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1967; 28(3): 379-382.
25. E. Barnholt, R. Hoffman, B. Rock, R. Muza, S. Fulco, B. Braun, L. Holloway, S. Mazzeo, A. Cymerman, and L. Friedlander. Endocrine responses to acute and chronic high-altitude exposure (4,300 meters): modulating effects of caloric restriction. *AJP-Endocrinol Metab* 2066; 290: 1077-1088. doi:10.1152/ajpendo.00449.2005
26. J. Larsen, J. Hansen, N. Olsen, H. Galbo and F. Dela. The effect of altitude hypoxia on glucose homeostasis in men. *Journal of Physiology* 1997; 504(1): 241-249.
27. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. DoH Octubre 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/>
28. Anand IS, Chandrashekhar Y, Rao SK, Malhotra RM, Ferrari R, Chandana J, Ramesh B, Shetty KJ, and Boparai MS. Body fluid compartments, renal blood flow, and hormones at 6,000 m in normal subjects. *J Appl Physiol* 74: 1234-1239, 1993.
29. Humpeler E, Skrabal F, and Bartsch G. Influence of exposure to moderate altitude on the plasma concentration of cortisol, aldosterone, renin, testosterone, and gonadotropins. *Eur J Appl Physiol* 45: 167-176, 1980.

30. Basu M, Pal K, Prasad R, Malhotra AS, Rao KS, and Sawhney RC. Pituitary, gonadal and adrenal hormones after prolonged residence at extreme altitude in man. *Int J Androl* 20: 153-158, 1997.
31. Savourey G, Garcia N, Caravel JP, Gharib C, Pouzeratte N, Martin S, and Bittel J. Pre-adaptation, adaptation and de-adaptation to high altitude in humans: hormonal and biochemical changes at sea level. *Eur J Appl Physiol* 77: 37-43, 1998.
32. A. Cornil, A. De Coster, G. Copinschi, and J. R. M. Franckson. Effect of muscular exercise on the plasma level of cortisol in man. *Acta Endocrinol.* 1965; 48: 163-168.
33. Moncloa F, Carcelen A, and Beteta L. Physical exercise, acid-base balance, and adrenal function in newcomers to High altitude. *J. Appl. Physiol* 1970; 28(2): 151-155.
34. K.M. Oltmanns, H. Gehring, S. Rudolf, B. Schultes, C. Hackenberg, U. Schweiger, J. Born, H.L. Fehm and A. Peters. Acute hypoxia decreases plasma VEGF concentration in healthy humans. *AJP-Endocrinol Metab* 2006; 290: 433-39. doi:10.1152/ajpendo.00508.2004
35. Barnholt, Kimberly E., Andrew R. Hoffman, Paul B. Rock, Stephen R. Muza, Charles S. Fulco, Barry Braun, Leah Holloway, Robert S. Mazzeo, Allen Cymerman, and Anne L. Friedlander. Endocrine responses to acute and chronic high-altitude exposure (4,300 meters): modulating effects of caloric restriction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290: E1078-E1088, 2006.
36. Sandoval DA and Kathleen SM. Gender differences in the endocrine and metabolic responses to hypoxic exercise. *J Appl Physiol* 2002; 92: 504-512.
37. Guthrie E, Black D, Bagalkote H, Shaw C, Campbell M, Creed F. Psychological stress and burnout in medical students: a five-year prospective longitudinal study. *JR Soc Med* 1998; 91:237-43.
38. Dyrbye LN, Thomas MR, Eacker A, Harper W, Massie FS Jr, Power DV, et al. Race, ethnicity, and medical student well-being in the United States. *Arch Intern Med* 2007; 167:2103-9.
39. Kjeldstadli K, Tyssen R, Finset A, Hem E, Gude T, Gronvold NT, et al. Life Satisfaction and resilience in medical school - a six-year longitudinal, nationwide and comparative study. *BMC Med Educ* 2006; 6:48-64.
40. Lima MC, Domingues Mde S, Cerqueira AT. Prevalence and risk factors of common mental disorders among medical students. *Rev Saude Publica* 2006; 40:1035-41.

41. Marko A.W. Ruis, Joop H.A. Te Brake, Bas Engel, E.Dinand Ekkel, Willem G. Buist, Harry J. Blokhuis, Jaap M. Koolhaas. The Circadian Rhythm of Salivary Cortisol in Growing Pigs: Effects of Age, Gender, and Stress. *Physiology & Behavior*, Volume 62, Issue 3, September 1997, Pages 623-630.
42. J. Gaab, N. Blättler, T. Menzi, B. Pabst, S. Stoyer, U. Ehlert. Randomized controlled evaluation of the effects of cognitive-behavioral stress management on cortisol responses to acute stress in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology*, Volume 28, Issue 6, August 2003, Pages 767-779.
43. Booth, A., Granger, D. A. and Shirtcliff, E. A. (2008), Gender- and Age-Related Differences in the Association Between Social Relationship Quality and Trait Levels of Salivary Cortisol. *Journal of Research on Adolescence*, 18: 239-260.
44. Persson R, Garde AH, Hansen AM, Österberg K, Larsson B, Ørbæk P, and Karlson B. Seasonal Variation in Human Salivary Cortisol Concentration *Chronobiology International*, 2008, Vol. 25, N° 6 : Pages 923-937.
45. Ryun S Ahn, Jee H Choi, Bum C Choi, Jung H Kim, Sung H Lee and Simon S Sung. Cortisol, estradiol-17 $\beta$ , and progesterone secretion within the first hour after awakening in women with regular menstrual cycles *J Endocrinol* 2011 211: 285-295.



EDGAR DEGAS. Dans un café d'il aussi "L' Absirthe", 1875. Musée d'Orsay, Paris.