



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**UBICACIÓN ALTITUDINAL DEL UMBRAL
HIPÓXICO PARA LA MASA TOTAL DE
HEMOGLOBINA EN POBLACIONES
COLOMBIANAS**

William Fernando Benavides Pinzón

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología
Bogotá, Colombia

2013

**UBICACIÓN ALTITUDINAL DEL UMBRAL
HIPÓXICO PARA LA MASA TOTAL DE
HEMOGLOBINA EN POBLACIONES
COLOMBIANAS**

William Fernando Benavides Pinzón

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de
Magister en Fisiología

Director

Profesor Edgar Cristancho Mejía
PhD en Fisiología. Docente Universidad Nacional

Línea de Investigación:

Adaptaciones del ser humano a la Hipoxia Hipobárica

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología
Bogotá, Colombia

2013

Resumen

El presente estudio pretende determinar la altura sobre el nivel del mar y el grado de hipoxia ambiental a partir del cual grupos de colombianos adultos saludables (nativos y/o residentes de la altura) incrementan la Masa Total de Hemoglobina referida al peso corporal (Hbtot), la cual se determinó por el método de re-inhalación del Monóxido de Carbono (CO) en cuatro localidades. Se examinaron 99 hombres y 104 mujeres (edad promedio de $21,07 \pm 2,9$ años para hombres y $21,26 \pm 2,8$ años para mujeres) mediante un estudio de composición corporal total, el cual arrojó los siguientes resultados: Masa promedio de $62,67 \pm 9,37$ kg para hombres y $54,28 \pm 7,56$ kg para mujeres; talla de $170,03 \pm 5,75$ cm para hombres y $157,57 \pm 5,4$ cm para mujeres; IMC de $21,69 \pm 2,68$ para hombres y $21,88 \pm 3,08$ para mujeres; porcentaje de grasa corporal de $12,37 \pm 1,05$ para hombres y $22,66 \pm 6,9$ para mujeres. Todos los sujetos examinados se encontraron clínicamente sanos, con un nivel de actividad física calificado como bajo o moderado (determinado mediante aplicación del cuestionario IPAQ). Se realizó una encuesta de hábitos alimenticios donde se descartó déficit o exceso en la ingesta de alimentos o sustancias favorecedoras de eritropoyesis. Los sujetos del estudio fueron residentes de 4 municipios ubicados en la Cordillera Oriental con altitudes de 1728 msnm, 1923 msnm, 2180 msnm y 2600 msnm. Se encontraron diferencias significativas entre los resultados por sexo, en los niveles de concentración de hemoglobina venosa ([Hb]) (10,4% a 13,1% más elevada en los hombres), hematocrito (Htc) (10,2% a 11,8% más elevado en los hombres), masa total de hemoglobina referida al peso corporal total (Hbtot) (24,5% a 30,1% más elevada en los hombres), Hbtot referida al peso libre de grasa (Hbtot LG) (14,7% a 21,5% más alta en los hombres), volumen de eritrocitos por peso libre de grasa (VE LG) (24,2% a 27,8% más elevado en los hombres), volumen de sangre por peso libre de grasa (VS LG) (14,3% a 20,3% más alto en los hombres) y volumen plasmático por peso libre de grasa (VP LG) (6,2% a 14,9% más alto en los hombres). En la saturación de hemoglobina, medida en sangre capilar del lóbulo de la oreja (SO₂), las mujeres tienen un valor entre 0,16% y 1,6% mayor que los hombres sin llegar a ser una diferencia significativa. En relación a la Hbtot en los hombres, se encontró una diferencia significativa entre los datos de 1728m y los datos de las demás altitudes. Para las mujeres, se aprecia una diferencia significativa cuando se toma la Hbtot LG entre la altitud 2180m y 1923m. Del análisis de los resultados obtenidos se puede sugerir la existencia de un umbral altitudinal o hipóxico capaz de incrementar la respuesta adaptativa eritropoyética (manifestada por el incremento en la Hbtot), ubicado alrededor de los 1923 m.s.n.m., para los hombres y alrededor de 2180 m.s.n.m. para las mujeres.

Palabras clave: hipoxia, altitud, masa total de hemoglobina, eritropoyesis.

Abstract

The present research seeks to determinate the altitude on the sea level and the environmental hypoxic degree which healthy Colombian adults groups (natives and or altitude residents) show an increase of the total hemoglobin mass (Hbtot), which was determined by the CO re-inhalation method. 99 men and 104 women, aged $21,07 \pm 2,9$ years for men and $21,26 \pm 2,8$ years for women, were examined by a total body composition study. These were their results: Weight $62,67 \pm 9,37$ kg for men and $54,28 \pm 7,56$ kg for women; height $170,03 \pm 5,75$ cm for men and $157,57 \pm 5,4$ cm for women; BMI $21,69 \pm 2,68$ for men and $21,88 \pm 3,08$ for women; body fat % $12,37 \pm 1,05$ for men and $22,66 \pm 6,9$ for women. They were apparently healthy, with a low or moderate activity level (determined by International Physical Activity Questionary, IPAQ). Excess-deficit in food intake and erythropoiesis-favored substances were discarded by food intake questionnaire. These subjects are residents of 4 townships located at the Colombian east mountain range at 1728 m, 1923 m, 2180 m and 2600 m (5670 ft, 6309 ft, 7152 ft and 8530 ft). Significant differences were found between genders in venous hemoglobin concentration [Hb] (10,4 to 13,1% higher in men), hematocrit (Htc) (10,2 to 11,8% higher in men), hemoglobin mass total by total body weight (Hbtot) (24,5 to 30,1% higher in men), Hbtot by weight without fat (Hbtot LG) (14,7 to 21,5% higher in men), erythrocytes volume by weight without fat (VE LG) (24,2 to 27,8% higher in men), blood volume by weight without fat (VS LG) (14,3 to 20,3% higher in men) and plasma volume by weight without fat (VP LG) (6,2 to 14,9% higher in men). The blood saturation of the ear lobe was 0,16 to 1,6% higher in women, but it isn't a significant difference. About Hbtot LG, significant difference were found between 1728m and the others altitudes, in men. Significant difference were found between 1923m and 2180m in women about Hbtot LG. The final analysis suggests the existence of an altitudinal or hypoxic threshold capable to increase the erythropoietic adaptative response (reflected in an increase of the Hemoglobin Total Mass), located around 1923 m (6309 ft) in men and 2180 m (7152 ft) in women.

Key words: hypoxia, altitude, total mass hemoglobin, erythropoiesis.

Contenido

Resumen	ii
Lista de Figuras	iv
Lista de Tablas	v
Lista de símbolos y abreviaturas	vi
Introducción	1
Justificación	3
1 Efectos de la altitud sobre la ventilación	5
1.1 El factor inducido por la hipoxia.....	7
1.2 El origen de la respuesta.....	8
1.3 El cuerpo carotídeo.....	9
1.4 Respuesta a la hipoxia aguda.....	11
1.5 Respuesta a la hipoxia crónica.....	12
2 Efecto de la altitud sobre los componentes de la sangre	17
2.1 El hematocrito.....	17
2.2 Concentración de hemoglobina.....	18
2.3 Volumen sanguíneo y volumen plasmático.....	18
2.4 Masa total de hemoglobina.....	20
2.5 Respuesta eritropoyética según sexo.....	21
3 Objetivo General	23
3.1 Objetivos específicos.....	23
4 Materiales y método	25
4.1 Tamaño de la muestra.....	25
4.2 Procedimiento.....	27
4.2.1 Cálculo de la masa total de hemoglobina Cálculo de volumen de sangre, eritrocitos y plasma.....	30
5 Resultados	31
5.1 Resultados en los hombres.....	32
5.2 Resultados en mujeres.....	35
5.3 Diferencias entre sexos.....	39
5.4 Discusión de los resultados.....	40
6 Conclusiones	45
Consideraciones	46
Anexo A Formato de Pre-selección.....	47
Anexo B Formato de Consentimiento Informado.....	48
Anexo C Formato de Historia Clínica.....	48
Anexo D Cuestionario Internacional de Actividad Física IPAQ.....	52
Anexo E Formato de Hoja de registro de datos.....	56

Bibliografía	57
---------------------------	----

Lista de Figuras

Figura 1 Cascada de transducción en el cuerpo carotídeo.....	10
Figura 2 Respuesta ventilatoria a la hipoxia progresiva.....	12
Figura 3 Diagrama de espirómetro.....	29
Figura 4 Masa total de hemoglobina en relación al peso libre de grasa en hombres.....	33
Figura 5 Masa total de hemoglobina en relación al peso libre de grasa en mujeres.....	35
Figura 6 SO ₂ según fase del ciclo menstrual.....	39
Figura 7 Volúmenes de sangre comparativos según sexo y altitud.....	40

Lista de Tablas

Tabla 1	Síntomas que se pueden experimentar con el ascenso desde nivel del mar.....	2
Tabla 2	Valores normales de gases arteriales en Bogotá y a nivel del mar.....	13
Tabla 3	Composición sanguínea de hombres residentes de nivel del mar y de la altura 2600 m	22
Tabla 4	Composición sanguínea en mujeres no entrenadas residentes de diferentes alturas.....	22
Tabla 5	Composición del tamaño de muestra.....	26
Tabla 6	Nivel de actividad física en hombres y mujeres.....	31
Tabla 7	Presión barométrica y presión parcial de oxígeno según altitud.....	31
Tabla 8	Valores antropométricos y edad en hombres.....	32
Tabla 9	Hbtot, Hbtot LG, Htc y volúmenes de sangre, eritrocitos y plasma en hombres.....	34
Tabla 10	[Hb], Htc, HCMC y SO ₂ en hombres.....	35
Tabla 11	Valores antropométricos y edad mujeres.....	35
Tabla 12	Hbtot, volúmenes de sangre, plasma y eritrocitos en mujeres.....	37
Tabla 13	[Hb], Htc, HCMC y SO ₂ en mujeres.....	38
Tabla 14	Incremento en porcentaje entre sexos de las variables Hematológicas.....	39

Lista de símbolos y abreviaturas

Símbolo	Significado	Unidad
[Hb]	Concentración de hemoglobina	g/dl
ADH	Hormona antidiurética	
ANP	Péptido atrial natriurético	
CO	Monóxido de carbono	ppm
CO₂	Dióxido de carbono	
CVF	Capacidad vital funcional	
EPO	Eritropoyetina	mU/L
HbA	Hemoglobina tipo Adulto	g/dL, %
HbCO	Carboxihemoglobina	%
HbF	Hemoglobina fetal	g/dL, %
Hbtot	Masa total de hemoglobina	g, g/kg
Hbtot LG	Masa total de hemoglobina por kilo de peso corporal libre de grasa	g/kg
HCMC	Concentración hemoglobina corpuscular media	%
HIF	Factor inducido por la hipoxia	
Htc	Hematocrito	%
HVR	Respuesta ventilatoria a la hipoxia	
IPAQ	Cuestionario internacional de actividad física	
MET	Unidad metabólica basal	Kcal/m ²
m.s.n.m.	metros sobre el nivel del mar	m
PACO₂	Presión alveolar de CO ₂	mmHg
PAO₂	Presión alveolar de oxígeno	mmHg
PaO₂	Presión arterial de oxígeno	mmHg
PB	Presión barométrica	mmHg
PCO₂	Presión parcial de CO ₂	mmHg
PO₂	Presión parcial de oxígeno	mmHg
SO₂	Saturación de oxígeno de la hemoglobina medida en sangre capilar del lóbulo de la oreja	%
SaO₂	Saturación de oxígeno de la hemoglobina medida en sangre arterial	%
VEF₁	Volumen forzado espiratorio primer segundo	ml
VEGF	Factor de crecimiento derivado del endotelio	
VE	Volumen de eritrocitos	ml
VP	Volumen de plasma	ml
VS	Volumen sanguíneo	ml

Introducción

La población mundial se distribuye en los diferentes continentes de la siguiente manera: Asia concentra el 60,7 % de la población, América el 13,2 %, África el 13,2 %, Europa el 12 % y Oceanía el 0,5%. Los países más desarrollados albergan menos del 25% de la población y los menos desarrollados el 75% restante. En cada continente, la población ocupa una porción eminentemente litoral (2/3 viven a menos de 500 km de la costa) y se sitúa en su mayoría (80%) por debajo de los 1000 m de altitud. Los valles y llanuras han sido lugares tradicionales de asentamientos de la población.

La tendencia migratoria es hacia las zonas donde se logre el mayor aprovechamiento de las tierras (ecúmene), que coincide con la zona donde se encuentra una mayor comodidad fisiológica para el desempeño físico. El crecimiento no controlado, la dificultad de explotación de tierras, los fenómenos sociales en algunos países, han hecho que los asentamientos humanos se ubiquen cada vez en altitudes mayores. Por diversas circunstancias, el hombre decidió asentarse en áreas de difícil habitabilidad, lo que ha exigido cambios adaptativos en sus órganos y sistemas. Más de 140 millones de personas viven permanentemente en altitudes superiores a los 2500 m, cifra que se incrementa con el número de personas que visitan la altitud por actividad recreativa (Moore, 2001), en contraste con más de 4900 millones que se ubican en altitudes inferiores a los 1500 m. La vida que surgió en el mar, es consecuencia de una serie de procesos fisiológicos determinados por las condiciones ambientales propias de ese nivel altitudinal. Los sistemas se desarrollaron para desempeñarse a nivel del mar, pero al colonizar altitudes mayores, fueron necesarios los ajustes para la consecución de la energía requerida para permitir el trabajo biológico en la altitud alcanzada. Para desempeñarse de una manera eficiente, los seres vivos han tenido que adaptar sus procesos metabólicos y de transporte de los insumos que demandan las células, originando cambios adaptativos generalizados. Se han descrito por lo menos dos vías adaptativas de los seres humanos que se exponen a la hipoxia de la altitud. Una forma es la que depende principalmente de la respuesta ventilatoria y otra manera es la expresada como el aumento en la cantidad del transportador de oxígeno (Beall., 2000). En el presente trabajo se estudiaron los posibles cambios adaptativos en el sistema hematopoyético.

La exposición a la altitud genera cambios adaptativos en sujetos normales, pero a su vez, esos cambios, pueden inducir mayor susceptibilidad a enfermedades que se

exacerban ante una baja presión de oxígeno, tales como retardo de crecimiento fetal, mayor incidencia de pre-eclampsia, hiperbilirrubinemia del recién nacido (Gonzales, 2012), mayor incidencia de tumores del cuerpo carotideo (Antonitsis, 2006) y agrava condiciones pre-existentes como cardiopatías congénitas (Forsey, 2009), cuadros anémicos y enfermedades pulmonares en personas residentes de nivel del mar y recién llegados a la altitud (Kelly, 2009) .

Los efectos de la altitud sobre la sangre han sido estudiados por más de 100 años, desde la publicación de “La presión barométrica; investigación en Fisiología Experimental”. (Bert, 1878). Desde entonces se sabe que el número de células rojas y la [Hb] se incrementan durante la aclimatación a la altitud. Hoy se acepta que esto ocurre inicialmente por reducción del volumen plasmático y más tarde por incremento en la masa celular roja inducida por la eritropoyetina (EPO) (Windsor & Rodway, 2007).

Los cambios fisiológicos por altitud se deben directamente a la disminución de la presión parcial de oxígeno (PO_2) y no a la disminución de la presión barométrica (PB) o a cambios en la composición porcentual del aire. Existe una zona de confort desde el nivel del mar hasta 1500 m, pero cambios de altitud a niveles superiores a los 1500 m pueden originar, en personas no adaptadas, síntomas como alteraciones de la percepción visual, mareo y cefalea, que son progresivos en severidad según la altitud alcanzada (ver tabla No. 1). Aún no existe un consenso, pero sí la tendencia a considerar el valor de 1500 msnm como la altitud desde la cual se inicia la mayor parte de los procesos de adaptación al descenso de la PB y de la PO_2 . (Brothers et al, 2007)

Altitud (m)	PB (mmHg)	PO_2 (mmHg)	Síntomas
0	760	159	Estado cómodo
1000	674	141	Alteraciones visuales cromáticas
1500	634	133	leve cefalea
2000	596	125	Mareo, cefalea
3000	526	110	Náuseas, insomnio
4000	462	97	incomodidad pulmonar, vómito
5000	405	85	Disnea, anorexia, disturbios gastrointestinales
6000	354	74	Debilidad, letargia
7000	308	64	Confusión, aumento debilidad
8000	267	56	Colapso inminente

Tabla 1. Descripción de síntomas que pueden experimentarse con el ascenso desde el nivel del mar.

PB: Presión Barométrica PO_2 : Presión parcial de oxígeno. (Extractado y modificado Farias, 2013).

La clasificación de los niveles de altitud que tiene mayor aceptación es:

- Altitud Baja: Alturas inferiores a los 1500 msnm.
- Altitud Moderada o intermedia: Intervalo existente entre 1500 y 3000 msnm.
- Alta Altitud: Alturas superiores a los 3000 msnm.
- Altitud Extrema: altitud mayor a 4000 msnm.

En Colombia existen trescientos diez asentamientos poblacionales humanos dentro del rango altitudinal moderado (Instituto Geográfico Agustín Codazzi., 1996). Si se tiene en cuenta que en el país se han contabilizado 1123 municipios, quiere decir que casi la tercera parte de la población colombiana reside en esta altitud.

Justificación

A pesar del gran interés mundial por el conocimiento de los cambios adaptativos a la altura intermedia y la gran producción científica en relación al tema, persisten aspectos no comprendidos que pueden ser de utilidad tanto en clínica como en el campo de la actividad física y el deporte. Como por ejemplo, la controversia existente en relación a la altura sobre el nivel del mar, a partir de la cual se comienzan a manifestar los procesos adaptativos, ya bien sea relacionados con respuestas eritropoyéticas, ventilatorias o morfológicas.

La gran mayoría de la población incluye en su respuesta, el incremento de la eritropoyesis y el consecuente incremento en la Hb_{tot}; pero existe un escaso número de individuos que utilizan otros procesos adaptativos dependientes de la frecuencia y amplitud de los movimientos ventilatorios (Beall, 2010). Estos cambios se expresan en fenotipos que pueden representar la respuesta de varias poblaciones en un proceso adaptativo al conquistar altitudes, que exigen mejorar el rendimiento físico, menoscabado por la limitada disponibilidad de oxígeno. Por lo tanto, los resultados del presente trabajo podrían complementar los análisis antropológicos y ser un portal para el diseño de futuros estudios que permitan la tipificación genética de la respuesta adaptativa. La característica multiétnica, las diferentes rutas migratorias para los asentamientos y la distribución de nuestra población en las diferentes altitudes, exigen el análisis diferencial de la respuesta adaptativa.

La presión arterial de oxígeno (PaO₂) es dependiente de la presión barométrica, de las condiciones geográficas, meteorológicas y biológicas particulares, por consiguiente es fundamental conocer las respuestas de diferentes poblaciones a las presiones atmosféricas de oxígeno en este rango altitudinal. La consecuencia hematológica al cambio de presión de oxígeno es evaluable en la cantidad de glóbulos rojos, la cantidad

de Hb y la saturación de oxígeno. Los efectos en los glóbulos rojos pueden ser analizados al medir la masa total eritrocitaria, para lo que se ha utilizado la señalización de los eritrocitos (Weil J, 1968). Se puede evaluar también con la cantidad de Hb y con la concentración de eritrocitos (Htc), pero se tiene el inconveniente, como se discute más adelante, de la dependencia de estos valores, de la cantidad de agua existente en los diferentes compartimientos, además del influjo hormonal al que son sometidos. La altitud y la actividad física originan cambios en la dinámica de los líquidos corporales. El método de medición de la Hbtot permite evaluar la respuesta adaptativa sin estar en dependencia de la distribución del agua en el organismo.

Desde hace más de cinco décadas se han diseñado estudios en busca del nivel altitudinal en el cual se genera una respuesta importante en el sistema eritropoyético. Un referente importante lo constituye el trabajo de Weil et al (1968) quien examinó la relación existente entre la saturación arterial de oxígeno y la masa de eritrocitos. Weil postuló que el factor más importante para la respuesta eritropoyética es la saturación de oxígeno más que la tensión. Las determinaciones se hicieron a nivel del mar, 1600 m y 3100 m de altitud. No hubo diferencia importante en la masa de glóbulos rojos entre el nivel del mar y 1600m. La regresión entre 1600m y 3100m de las dos variables permitió interpolar un umbral altitudinal en un valor de PaO₂ de 67 mmHg que se correspondería con una altura entre 1800m y 2000 m. Sin embargo, no existen mediciones directas de la masa de eritrocitos ni de la Hbtot en este rango de altura.

Este estudio puede aportar herramientas en la comprensión, diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades que tienen que ver con el aporte, la difusión y el transporte del oxígeno desde el ambiente hacia los diferentes órganos de la economía. Puede proporcionar criterios coadyuvantes para el manejo de la enfermedad obstructiva crónica, trastornos de la difusión del oxígeno a través de la membrana alveolocapilar, enfermedades que cursan con episodios de hipoxia como la apnea obstructiva del sueño (factor de riesgo reconocido para enfermedad cardiovascular). El conocimiento de un umbral altitudinal que origine una respuesta en el sistema respiratorio, cardiovascular y hematopoyético puede ayudar a comprender mejor estas enfermedades y facilitar la toma de decisiones terapéuticas.

Aunque no es objetivo del presente trabajo, la evaluación de los efectos de la hipoxia de altura en deportistas, los resultados en sujetos con actividad física baja y moderada, permiten tener un marco de referencia sobre el rendimiento físico normal tanto en el ámbito laboral como en el deportivo. Los planes de entrenamiento cada vez tienden a una mayor concentración de la carga, en búsqueda de una respuesta más rápida y efectiva. Desconocemos aún muchos efectos del ejercicio que utiliza planes en los que se incrementan la intensidad y el volumen del ejercicio en ambiente hipóxico hipobárico. Los resultados de este estudio aportan elementos para una mejor planeación del entrenamiento en la altitud intermedia. Finalmente permite la comprensión de elementos que podrían ser de utilidad para el proceso de selección de talentos contemplados en los planes de desarrollo del deporte en el país.

1 Efectos de la altitud sobre la ventilación

En el desarrollo filogenético los seres vivos especializaron las funciones de su sistema respiratorio no solo para conducir el aire hacia y desde los pulmones sino también para integrar funciones que aseguraron su evolución y supervivencia , tales como la comunicación, la olfacción, la protección de la vía aérea y la humidificación del aire inspirado.

Desde la tráquea, en los humanos, el árbol bronquial se divide cerca de 23 veces, terminando en 30000 acinos pulmonares, cada uno conteniendo cerca de 10000 alvéolos. La pared alveolar está idealmente diseñada para facilitar la transferencia de gases sin descuidar los mecanismos protectores del pulmón. La presión atmosférica y por consiguiente la presión de los gases está influenciada por la altitud sobre el nivel del mar, las condiciones geográficas, la temperatura, la densidad del aire, la cantidad de vapor de agua (humedad), las radiaciones ionizantes, la presencia de nubes y la velocidad del viento (dada por los cambios de temperatura).

En la troposfera, se han descrito fundamentalmente dos zonas: la zona comprendida entre el nivel del mar y los 4000 m de altitud a la que se denomina fisiológicamente eficiente; y la zona entre los 4000 y los 15000 m, a la que se denomina fisiológicamente deficiente. Los asentamientos humanos se dan en la zona fisiológicamente eficiente.

Algunos pueblos viven permanentemente a 4000 o 5000 m de altitud (Tibetanos, Andinos Peruanos o Bolivianos y comunidades como en el caso de la Sierra nevada de Santa Marta). En Bolivia, se están consolidando poblaciones en altitudes superiores a los 3000 m. La ubicación del hombre en altitudes cada vez mayores, obliga a unas adaptaciones que persiguen desempeñar sus funciones con la misma eficiencia con que las realiza en altitudes menores. Sobre los 6000 m no se describen asentamientos humanos, debido a que es prácticamente imposible el desarrollo de la vida.

Se ha calculado la estancia de los habitantes tibetanos en el Himalaya en 25000 años, la de los habitantes de los Andes Peruanos y Bolivianos en aproximadamente 12000 años. En contraste, se cree que los Muisca (de la familia Chibcha) se ubicaron en el altiplano de Cundinamarca y Boyacá hace aproximadamente 10000 años según algunos estudios, otros consideran una ocupación desde hace 14000 años (Rodríguez, 2008). La ocupación de tierras altas implicó cambios adaptativos multifactoriales (Rodríguez, 1998). Dichos cambios dependieron de la menor disponibilidad de oxígeno del ambiente, la disminución de la humedad relativa y la disminución de la temperatura asociada con la mayor altitud; así como la diferente fauna, la reproducción de diferentes especies vegetales que cambiaron la base de la alimentación y los hábitos.

Las adaptaciones a la hipoxia ocurren en todos los órganos y sistemas, pero son más evidentes en algunos. La hipoxia arterial que acompaña la reducción de la presión parcial de oxígeno precipita ajustes inmediatos e instauración de procesos a largo plazo. Mientras la respuesta aguda es transitoria, la respuesta crónica implica cambios duraderos en la transcripción genética y en la síntesis de proteínas (Semenza, 2010). Algunos autores definen esta respuesta a la hipoxia en tres fases: acomodación, aclimatación y adaptación (Farias, 2013) (Gonzales, 1998).

La hipoxia, entendida como la reducción en la cantidad de oxígeno disponible para una célula, tejido u organismo, se puede presentar en los seres vivos de tres maneras: *aguda* (como la ocasionada por visitas transitorias a lugares más elevados), *continua* (la existente durante la residencia en la altitud), e *intermitente* (como la presentada durante la obstrucción transitoria de la vía aérea en la apnea del sueño o exposición voluntaria a concentraciones bajas de oxígeno).

Joseph Barcroft (1920) clasificó la hipoxia así: *Hipoxia hipóxica*: incluye todos los tipos donde no hay suficiente oxígeno en el alvéolo. Se asocia con baja PaO₂. Son ejemplos: la altitud, hipoventilación alveolar, disminución de la capacidad de difusión, obstrucción de la vía aérea, el aumento de la derivación arteriovenosa y el aumento del espacio muerto. *Hipoxia anémica*: La que cursa con cantidades disminuidas de Hb oxigenada. Son ejemplos: la hemorragia, la anemia y menor cantidad de Hb funcional. *Hipoxia isquémica*: La que cursa con menor flujo sanguíneo. Son ejemplos: el shock, la trombosis, la insuficiencia cardíaca y la isquemia renal. *Hipoxia histotóxica*: La célula no tiene la capacidad para utilizar el oxígeno. Son ejemplos de hipoxia histotóxica: la infección severa, la intoxicación por cianuro o por monóxido de carbono. La altitud, genera la hipoxia descrita como hipoxia hipóxica y es a la que nos referiremos, en adelante.

El organismo no posee depósitos de oxígeno. La cantidad total en el cuerpo es aproximadamente 1,5 litros en total, de los cuales 50 ml se almacenan en los tejidos, de tal manera que para llevar a cabo la fosforilación oxidativa, requiere de un continuo aporte de oxígeno. Cuando la caída de la PO₂ intramitocondrial es crítica, la característica esencial es la cesación de la fosforilación oxidativa. La vía glicolítica toma mayor importancia para suplir la deficiencia de energía, pero la producción de energía por mol de glucosa, por esta vía, es solo una diecinueveava parte del total de los fosfatos de alta energía. Esto imposibilita un aporte adecuado para órganos con una tasa metabólica elevada como el cerebro, lo que hace que se bloquee rápidamente la función cerebral (Lumb, 2005). Otra forma de suplir la energía en condiciones de hipoxia consiste en la estimulación de la producción de energía a partir del depósito en los fosfágenos, ya sea utilizando los enlaces de alta energía de la fosfocreatina para generar ATP o utilizando dos moléculas de ADP (en reacción mediada por la adenilato cinasa) para producir una molécula de ATP y una de AMP. Una importante vía para la obtención de la energía requiere de oxígeno. La energía disponible y una adecuada presión de oxígeno intramitocondrial son pues, condiciones para el trabajo biológico.

Se considera que la disminución en la presión parcial de oxígeno dada por una menor presión barométrica en la medida en que se incrementa la altitud, es un fuerte estímulo para originar una respuesta ventilatoria cuya finalidad es disminuir el impacto de la disminución de PO_2 intramitocondrial. Existen otros factores que pueden incidir en la disponibilidad del oxígeno, como son la menor temperatura asociada con la altitud, el aire más seco en la altitud, la disminución de la humedad relativa, las pérdidas insensibles de agua (que son mayores a mayor altura), la respuesta reactiva en las vías del espacio muerto, la disminución de la actividad mucociliar, la cantidad de CO_2 alveolar, incluso los niveles de contaminantes ambientales que generan una respuesta inflamatoria del epitelio respiratorio, así como patología de las vías respiratorias altas que alteran la humidificación y adecuación de la temperatura del gas alveolar para una óptima difusión.

1.1 El Factor inducido por la Hipoxia

Se tiene evidencia de la existencia de un factor que aumenta la expresividad de múltiples proteínas bajo condiciones de hipoxia, el cual ha sido denominado factor inducido por la hipoxia (HIF). Descrito hace dos décadas, asociado a la expresividad de la EPO. Se trata de un heterodímero constitutivo del cromosoma 14 que por efecto de la baja PO_2 estimula una prolihidroxilasa que inicia la transcripción y luego lectura para la conformación de proteínas que tienen que ver con metabolismo, apoptosis y procesos enzimáticos (Semenza G. , 2006)(Chowdhury et al, 2008) (Kaluz et al, 2008).

Este factor es una proteína conformada por al menos dos subunidades $1-\alpha$ y $1-\beta$. La subunidad HIF- 1α se inactiva mediante hidroxilación en condiciones de normoxia, pero ante la hipoxia, se dimeriza con la subunidad $1-\beta$ para conformar el dímero activo. El dímero se liga al gen de EPO para facilitar su expresión, estimulando así la eritropoyesis. Es decir, en condiciones de normoxia, HIF es sintetizado y degradado a la vez, pero en hipoxia es rescatado de la degradación proteosomal lo que le permite translocar en el núcleo donde se dimeriza con la HIF constitutiva (Semenza G. , 2010).

El HIF- 1α estimula más de 70 genes (Semenza., 2004), entre los que se encuentra el Factor de crecimiento endotelial (VEGF), que estimula la angiogénesis, resultando en incremento del flujo sanguíneo y del transporte de oxígeno a los tejidos. El VEGF también origina cambios en la permeabilidad vascular y puede tener un papel en la patogénesis del edema cerebral en la altura (Xu & Severinghaus, 1998). Se incluye también la lactato deshidrogenasa y a la óxido nítrico sintetasa, incrementando la liberación del vasodilatador óxido nítrico. Esto supone un incremento en la capacidad enzimática mitocondrial con lo que aumentan las posibilidades de generación de energía por la vía glicolítica. A la óxido nítrico sintetasa no se le ha descrito un rol directo en la adaptación a la hipoxia, pero el HIF al actuar sobre su gen, induce su expresión para intervenir sobre el tono vascular y así lograr una acción compensatoria en los cambios de volumen sanguíneo. Se tiene evidencia de la acción del HIF en la inducción de la tirosina hidroxilasa que afecta los neumosensores en el cuerpo carotídeo. Por este

motivo se considera al conjunto de factores inducidos por la hipoxia un interruptor o controlador principal en la compleja respuesta del cuerpo a la hipoxia (West, 2012). Es pues una respuesta compleja involucra no solamente a los sistemas de producción de energía, sino que también afecta a los compartimientos de líquidos en el cuerpo, al sistema hematopoyético y al sistema respiratorio.

1.2 El origen de la respuesta

La respuesta respiratoria a la hipoxia en los mamíferos se desarrolla por una secuencia de cambios en la plasticidad neuronal desde el desarrollo en el útero. El período inmediatamente después del nacimiento contiene una ventana de tiempo crítica en la cual los factores ambientales pueden causar cambios a largo plazo en las propiedades funcionales y estructurales del sistema respiratorio resultando en un fenotipo determinado (Carroll, 2003).

En respuesta a la hipoxia, los animales recién nacidos utilizan estrategias como ajustes en la ventilación y ajustes en el metabolismo. Inicialmente ocurre un incremento en la ventilación, luego de una hipoxia de 20 – 30 min, ocurre un mínimo incremento en la ventilación pero con apreciable disminución del metabolismo para así optimizar la relación ventilación / consumo de oxígeno. Por este motivo, a la respuesta manifestada por estas dos fases, una rápida con gran incremento de la ventilación y otra lenta, con menor incremento de la ventilación asociada a disminución del metabolismo, se ha denominado de carácter bifásico. Al continuar la maduración hacia la adultez, esta respuesta se desarrolla con predominio del componente ventilatorio, se mantiene el carácter bifásico pero con apreciable disminución del componente metabólico (Teppema & Dahan, 2010). La disminución de la tasa metabólica como respuesta a la hipoxia se ha demostrado en ovejas sometidas a hipoxia gradual isocápnica (Cohen & Katz-Salamon, 2005). La severidad de la fase depresiva está dada por la intensidad del estímulo hipóxico.

El incremento inicial en la ventilación es iniciado por los cuerpos carotídeos que contienen células sensitivas al oxígeno y cuya actividad se ve incrementada durante la hipoxia (Gonzalez et al, 2003). Los cuerpos carotídeos envían los impulsos aferentes al tallo cerebral, donde se procesa la información en el centro respiratorio. Estas vías, los factores que inciden en ellas y el procesamiento de la información han llamado mucho la atención de los investigadores en las últimas dos décadas. Lo que ha revelado una imagen de cambios morfológicos plásticos, bioquímicos y funcionales en el cuerpo carotídeo y en el tallo cerebral que es iniciado y mantenido por los factores de transcripción que regulan la expresión de muchos genes. Estos cambios plásticos pueden permanecer y ser irreversibles. La plasticidad del control respiratorio se ha definido como “unas alteraciones a largo plazo en la estructura o función del trabajo de control neural causado por la experiencia durante la formación pre o postnatal del sistema de control respiratorio” (Carroll, 2003).

Uno de estos cambios es la diferente respuesta ventilatoria ante el estímulo hipóxico (HVR) o ante la exposición a hiperoxia, respuesta que puede persistir hasta la adultez (Donnelly et al, 2005). Los recién nacidos de varias especies (incluyendo humanos) muestran un patrón de hiperventilación que se ha podido corroborar al evaluar el equivalente respiratorio para el oxígeno (Mortola et al, 1989; Mortola et al 2004; Mortola et al 2005). Muchas experiencias han identificado a la PO_2 ambiental como el mayor factor que influencia la HVR. La hipoxia y/o la hiperoxia alrededor del nacimiento y hasta las primeras dos semanas pueden alterar el desarrollo normal de la HVR que puede persistir hasta la adultez. En los recién nacidos, se han descrito efectos de hipercapnia crónica o intermitente perinatal pero no tienen aún muchos soportes experimentales (Teppema & Dahan, 2010).

Dentro de los mecanismos de modulación de la respuesta, se ha sugerido la existencia de un mecanismo de subregulación “corriente abajo” en las motoneuronas frénicas con retardo o crecimiento anormal del pulmón (Massaro et al, 1990). El curso normal del desarrollo de la HVR en el ser humano parece difícil de determinar. La respiración en el recién nacido a término y en el pre término se caracteriza por irregularidades y por apneas que se asocian con inmadurez de la función cerebral, de las conexiones neurales, además de la baja PaO_2 (Teppema & Dahan, 2010).

De la articulación de todos estos complejos procesos resulta el fenotipo de la HVR en la adultez. El parto pre-término expone al recién nacido a un ambiente hiperóxico para la edad gestacional, lo que se ha relacionado con una menor respuesta en la HVR en los pre-término que asociada a la inmadurez de los circuitos neuronales explicaría la prevalencia, en este grupo, del síndrome de muerte infantil. (Teppema & Dahan, 2010) y podría influir en la calidad de la HVR en los adultos. En resumen, los cambios en la HVR inducidos por la hipoxia crónica neonatal tienen causas que involucran cambios de plasticidad en el cuerpo carotideo, el SNC y posiblemente en los mecanismos y vasos pulmonares.

La respuesta a la hipoxia es compleja porque involucra no solamente los quimiorreceptores periféricos carotídeos y aórticos, sino también a los receptores centrales y muchos otros que no son menos importantes pero que resultan de baja relevancia para el presente estudio.

1.3 El Cuerpo Carotideo

Las células del cuerpo carotideo parecen ser polimodales, no solo especializadas en la detección de oxígeno sino también en responder a cambios en la presión, la hipercapnia, la acidosis, la hiperpotasemia, la hiposmolaridad, la hipertermia, hormonas circulantes, la hipoglicemia y numerosos agentes farmacológicos (Kumar et al, 2007) (Nurse, 2005).

Embriológicamente, el cuerpo carotideo recibe elementos mesodérmicos del tercer arco braquial y elementos ectodérmicos de la cresta neural que son responsables de la función quimio-receptora. Se ha descrito una mayor prevalencia de la hipertrofia del cuerpo carotideo en sujetos residentes de alturas mayores a los 2000 msnm (Gonzalez et al, 2003). Íntimamente relacionados, se encuentran terminaciones sensitivas derivadas del nervio glossofaríngeo que responden a cambios de presión en el seno carotideo (Grimley, 1967). El cuerpo carotideo está constituido fundamentalmente por dos tipos de células: Células tipo I (glomus): Poseen muchas similitudes con las neuronas y son sensibles al oxígeno. Células tipo II (sostén): Similares a la glía. (Ver figura 1).

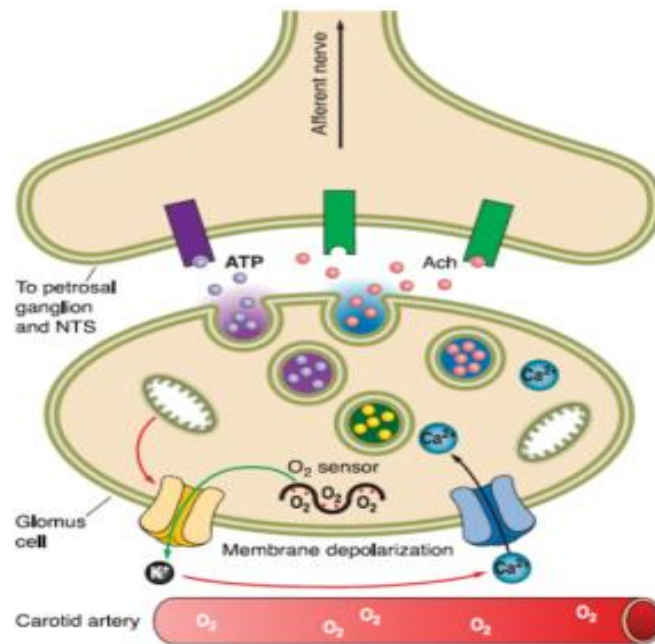


Figura 1. Cascada de la transducción del estímulo en las células sensitivas en el cuerpo carotideo en hipoxia. Tomado de Teppema & Dahan (2010).

La disminución en la tensión de oxígeno es detectada por el sensor primario de las células tipo I del cuerpo carotideo que rápidamente comunica a los canales de K (la mitocondria también podría detectar cambios en la PO₂ y comunicar a los canales de K). Esto permite mayor activación de estos canales, lo cual resulta en una despolarización de la membrana, ingresa el calcio por la vía de canales voltaje dependiente, con una subsecuente liberación de neurotransmisores, que estimulan las terminaciones nerviosas aferentes (nervio del seno carotideo) hasta el núcleo del tracto solitario. El cuerpo carotideo es responsable de la totalidad de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y contribuye en cerca del 50 % de la respuesta a la hipercapnia. La respuesta incluye aumento de la frecuencia ventilatoria, aumento en la profundidad de los movimientos ventilatorios, aumento de la frecuencia cardíaca con una mayor actividad del sistema nervioso simpático y de la corteza cerebral.

1.4 Respuesta a la Hipoxia Aguda

La hipoxia provoca un amplio rango de respuestas adaptativas a nivel sistémico, tisular y celular. Respuestas a nivel sistémico, tales como el incremento en la ventilación alveolar promueven la vida gracias al mantenimiento de la saturación alveolar de la Hb para el transporte corporal de oxígeno. A nivel tisular se promueve la producción de factores vasodilatadores en la respuesta aguda y factores de crecimiento endotelial (VEGF). La respuesta ventilatoria es función de la manera como el individuo es expuesto a la hipoxia (aguda o progresiva), de las exposiciones previas, de la plasticidad neuronal, de la sensibilidad de las neuronas en el cuerpo carotídeo, de la presión de CO_2 (isocapnia, normocapnia, hipercapnia), incluso depende de los niveles de glucosa en sangre (Ward et al, 2007).

La hipoxia estimula los quimiorreceptores arteriales desencadenando la hiperventilación, lo que conlleva una disminución en la presión alveolar de CO_2 (PACO_2) y consecuente alcalosis respiratoria hipocápnica que tiende a ser compensada metabólicamente. Entonces, la respuesta aguda incluye: Hiperventilación, alcalosis respiratoria, policitemia (originada, en los primeros dos días, por disminución del volumen plasmático y más tarde por la acción de la EPO) y compensación renal incompleta. Además incluye aumento de la afinidad de la Hb por el oxígeno, disminución en el consumo máximo de oxígeno, reducción del metabolismo anaerobio y pérdida de peso (West, 2006).

El ajuste agudo de la ventilación a cambios en la tensión alveolar de oxígeno se completa en 18 a 23 segundos (Weil et al, 2007), pero para apreciar pequeñas aclimataciones se requiere en algunos casos hasta de 14 horas de exposición (West, 2008). La ventilación pulmonar está influenciada por las concentraciones de CO_2 en sangre. Bajo condiciones isocápnicas, una disminución de la PaO_2 de 120 mmHg hasta 70 mmHg incrementa la ventilación pulmonar en aproximadamente 5 L/min. Disminuciones mayores en la PaO_2 desencadenan una respuesta ventilatoria mayor (ver gráfico 1). La magnitud de la respuesta varía en condiciones de hipercapnia o de hipocapnia. La hipocapnia desplaza la curva hacia abajo (línea punteada) y se da por una pCO_2 no controlada (poikilocapnia) o por reducción deliberada de pCO_2 . La hipercapnia desplaza la curva hacia arriba y a la derecha. La disminución de la PaCO_2 a niveles críticos origina una respuesta ventilatoria incrementada que se mantendrá aunque disminuya aún más la PaCO_2 (asíntota vertical).

El efecto sobre la saturación arterial de oxígeno consiste en disminución de los niveles de saturación en la medida en que se incrementa la altitud (Weil, 1968) (Ge et al, 2002). Aunque durante un estímulo agudo la respuesta pueda mantener los niveles de saturación a expensas del incremento en la frecuencia cardíaca y ventilatoria durante pocas horas. La intensidad de la respuesta está en relación directa con el estímulo (nivel de altitud y el tiempo de exposición), además presenta una amplia variabilidad interindividual (Simonson et al, 2010).

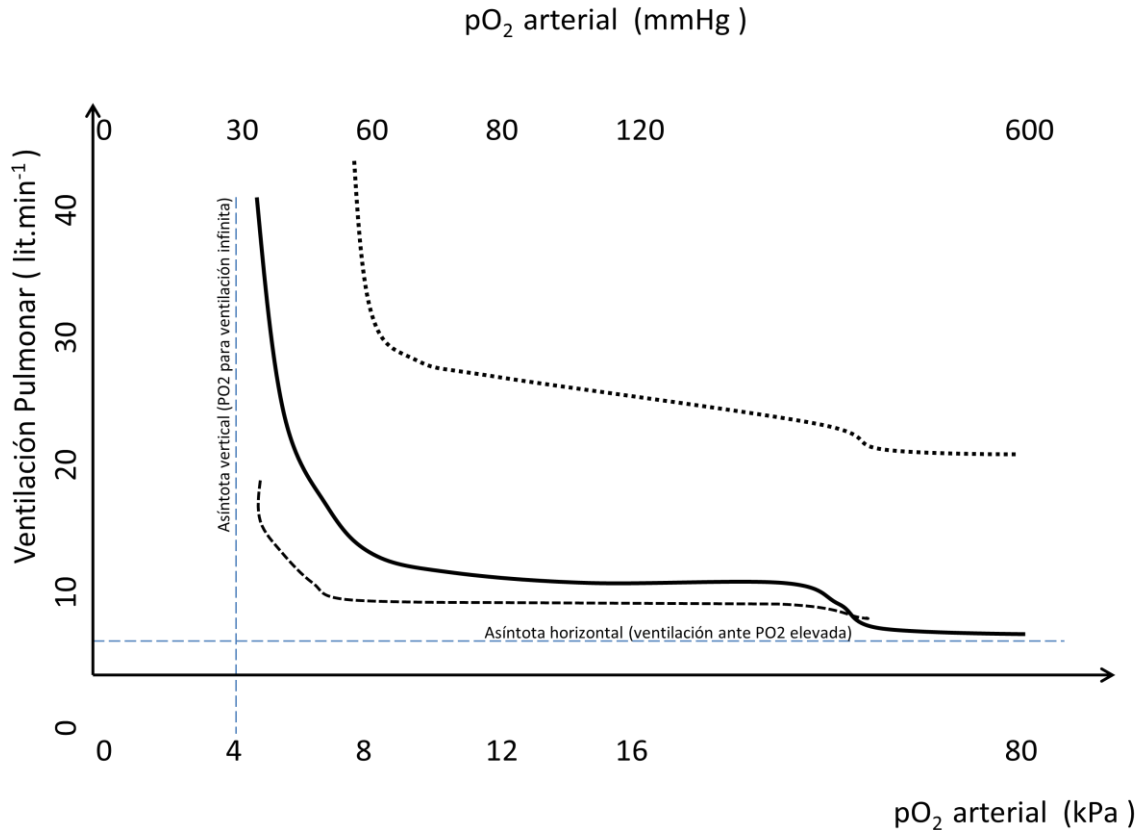


Figura 2. Respuesta Ventilatoria a hipoxia progresiva. (Tomado de Lumb, 2005)

Se ha documentado que durante el ascenso caminando se disminuye la capacidad vital funcional (CVF) en relación a la magnitud del ascenso. Se encontró una disminución de 3,8% por cada 1000 m de incremento. Otros estudios muestran 1,4 a 1,6 % por cada 1000 m. El volumen forzado espiratorio del primer segundo (VEF₁) se ha encontrado también disminuido, pero con una menor variación. El resultado es un aumento en la relación VEF₁/CVF (Vahid et al, 2008).

1.5 Respuesta a la Hipoxia Crónica

Los residentes de la altitud muestran una adaptación en respuesta a la exposición crónica. Se ha comprobado que las pruebas funcionales respiratorias se alteran con la exposición a la altitud, encontrando disminución en la Capacidad Vital Forzada (CVF) y en algunos estudios disminución del Volumen Forzado Espiratorio del primer segundo (VEF₁) (Valizadeh et al, 2012) (Cremona et al, 2002)

En la altitud intermedia, se observa un incremento en la ventilación alveolar como mecanismo de adaptación, lo que implica una modificación del patrón ventilatorio con

respecto a los residentes de nivel del mar. Esto explica la disminución de la presión arterial de CO₂ (PaCO₂) en ciudades como Bogotá (2640 m, PB 560 mmHg).

En lo concerniente a la presión de oxígeno, al aumentar la altitud, se disminuye la presión de oxígeno inspirado que se traduce en disminución de la presión alveolar de oxígeno (PAO₂) y esta a su vez en disminución de la PaO₂. Este efecto es más notable en personas mayores de 60 años. Un ejemplo de lo anterior son los datos de mediciones a nivel del mar y en altura intermedia como Bogotá a 2600 m. En la tabla 2 se aprecian los datos de gases sanguíneos tomados a nivel del mar y son comparados con resultados de muestras obtenidas a la altura de Bogotá, entre sujetos de dos grupos poblacionales, mayores de 60 años y otro grupo constituido por personas entre 30 y 60 años. (Ver tabla 2).

	Bogotá		Nivel del mar 30- 60 años
	< 30 años	>60 años	
pH	7,38 ± 0,03	7,44 ± 0,01	7,4 ± 0,025
PaCO ₂ mmHg	29,5 ± 2,1	29,2 ± 2,2	41,5 ± 3,2
PaO ₂ mmHg	66,7 ± 2,32	56,7 ± 3,9	85,6 ± 6,9
SaO ₂ %	92,9 ± 1,59	90 ± 1,2	98 ± 1,5
P(A-a) O ₂ mmHg	6,9 ± 3,0	< 18	6,2 ± 2,5
HCO ₃ mEq.L ⁻¹	23 ± 2,0		25,5 ± 1,3

Tabla 2. Valores normales de los gases arteriales en Bogotá y a nivel del mar.

Tomado de (Fundación Neumológica Colombiana, 2005)

La compensación conlleva incremento de la frecuencia ventilatoria (algunos autores consideran que se incrementa la profundidad de la ventilación) generando un mayor intercambio de CO₂ que se manifiesta como una PaCO₂ menor en la altitud, mientras que la variación del bicarbonato tiende a mantener el pH en condiciones de homeostasis. Tomado de Fundación Neumológica Colombiana Laboratorio de Función Pulmonar (2005).

Otra manifestación en la respuesta crónica es el aumento en la liberación de VEGF que promueve la capilaridad y la perfusión para asegurar la entrega de oxígeno. La respuesta crónica parece ser diferente según el sexo, en parte mediada por la presencia de factores endocrinos que tienen repercusión en el centro ventilatorio. Esta respuesta se ve modificada una vez ha disminuido la magnitud del estímulo hormonal en el climaterio (Aitken et al, 1986).

La observación del asentamiento poblacional en altitudes elevadas ha llevado a la tipificación de diferentes fenotipos. A esta afirmación se llegó gracias a observaciones mediante las cuales se evidenció que el tamaño de los pulmones y las placentas de niños nacidos en la altitud fruto de embarazos de personas recién llegadas era comparativamente menor que el tamaño observado en los nativos o en residentes de la altitud por varias generaciones (Beall., 2000). Estudios para analizar la respuesta adaptativa de poblaciones ubicadas en la altitud, han permitido identificar respuestas diferentes ante similares altitudes pero de diferentes procedencias geográficas. La mayoría de los pobladores del Tíbet exhiben un fenotipo de respuesta a la hipoxia mediante la modificación de la frecuencia ventilatoria. A diferencia de poblaciones con menos permanencia en la altitud alta y extrema que responden a la hipoxia de la altitud incrementando la producción de glóbulos rojos. Respuestas similares se han encontrado en la familia Han (con una estancia menor en el Tíbet) y en pobladores de los andes.

Los avances recientes en genómica permiten la identificación del papel de los genes asociados a las vías sensibles al oxígeno para la adaptación a la gran altura. Se han documentado secuencias genómicas (8 nucleótidos localizados en el cromosoma 2) presentes en individuos de varias familias de la provincia Yunnan, cuya respuesta adaptativa no incluye un incremento del transportador de oxígeno. En estos individuos es poco frecuente la presencia de Mal Agudo de Montaña y de Enfermedad Crónica por exposición a la Hipoxia (Enfermedad de Monge).

La exposición a la hipoxia conduce a la expresión del HIF, que induce la expresión de la eritropoyetina (EPO), lo que se refleja en incremento de la producción de Hb y glóbulos rojos. En un estudio complementario, en la provincia Yunnan (residentes de 4200 m del Tíbet) se encontró una secuencia de 31 nucleótidos (31 EPAS1 SNPs), presente en sujetos que no responden con niveles elevados de Hb y glóbulos rojos ante la altitud (Beall et al, 2010), estos individuos tienen mayor resistencia al Mal Agudo de Montaña, edema pulmonar y cerebral. Lo que se ha considerado una marca de selección natural o una respuesta adaptativa. Los nativos de la altitud, pueden pues exhibir adaptaciones fenotípicas diferentes. Por tal motivo la respuesta será dependiente de la adaptación adquirida: basándose en la frecuencia ventilatoria o en el incremento del transportador de oxígeno.

Los sensores para el nivel de oxígeno cuya respuesta involucra un aumento en la producción de EPO, se ubican a nivel del túbulo renal. Varios estudios sugieren la presencia de un control extra-renal ubicado en el eje hipotálamo-hipofisiario que se considera involucrado en la producción de uno o varios factores liberadores cuyo órgano blanco es el riñón y mediante el cual influyen, al menos en parte, en la síntesis de EPO (Von Wussow et al, 2005). Parece ser que todas las células nucleadas tienen la capacidad potencial de responder a diferentes niveles de PO_2 e inducir respuestas fisiológicas en diferentes escalas de tiempo. Por ejemplo, los riñones son sensibles a disminución de la PO_2 pero a niveles mucho menores que los que maneja el cuerpo

carotideo. La PO_2 en la medula renal puede ser naturalmente entre 7 y 10 mmHg (Nangaku, 2007). El cuerpo humano posee sensores de oxígeno con respuestas en diferentes períodos de tiempo y en un amplio rango de cambios de PO_2 , lo que permite responder ante situaciones de emergencia y también montar estrategias de respuesta ante largos períodos de exposición a ambientes con PO_2 disminuido. La regulación de la expresión genética mediada por el HIF-1 orienta a la complejidad de la respuesta ante la hipoxia, que va más allá de la simple hematopoyesis (Semenza G. , 2011). La variación de la expresión del HIF-1 en los órganos dependientes (ej. cerebro, riñón, hígado y corazón) ante varios niveles de hipoxia ha sido ampliamente revisada por el grupo de trabajo de Stroka (2001). Las proteínas de expresión son manifestadas tanto en leucocitos como en células musculares esqueléticas en ambientes de hipoxia normobárica aguda y crónica (Pialoux, 2009).

2 Efecto sobre los componentes de la sangre

2.1 El Hematocrito

El hematocrito (Htc) es el porcentaje del volumen de toda la sangre que corresponde a los glóbulos rojos y depende de su número y tamaño. La exposición aguda a la altitud ocasiona un incremento en el Htc principalmente por la modificación del volumen plasmático. La exposición prolongada genera una respuesta que tiende a incrementar la cantidad de glóbulos rojos como una forma de adaptación a la hipoxia. Probablemente la hipoxia favorezca una respuesta adecuada en la producción de glóbulos rojos donde está implicada una mejoría en la cadena de disponibilidad del hierro, mecanismos regulatorios de su absorción, utilización, almacenamiento en el enterocito y la exportación al torrente sanguíneo. Mecanismos que no se han dilucidado aún por completo (Gualdrón et al, 2006).

El incremento del Htc muestra una correlación lineal con la disminución de la PO_2 . El número de glóbulos rojos es una consecuencia del incremento en la producción de EPO, que además estimula la expresión de enzimas glicolíticas, de transportadores de membrana de glucosa e inhibe la apoptosis de los glóbulos rojos. Se han documentado incrementos en los niveles de EPO en sangre luego de cuatro horas de exposición a hipoxia hipobárica (Friedmann et al, 2005) o de seis horas (Ge et al, 2002), cuyo efecto posterior es el incremento en la masa eritrocitaria.

Los valores para Htc a nivel del mar se consideran normales entre 42-50% para hombres y 37-47% para mujeres. En la altura comprendida entre 2000 m y 2600 m se acepta un valor de Htc normal de 45-53% para hombres y 43-50% para mujeres. Valores que están en concordancia (guardando las consideraciones de tipo de población, hábitos y constitución genética) con los encontrados en varias provincias del Himalaya ubicadas a 695m, 1676m, 2003 m y 2118 m (Shrivastava et al, 2010). Se ha asumido que el cambio en la entrega de oxígeno al tejido renal es el factor clave para la producción de EPO en la altitud. Sin embargo esta afirmación no se ha demostrado en estudios en humanos. La entrega de oxígeno al riñón está regulada no solo por el flujo sanguíneo renal y por el contenido arterial de oxígeno sino que además depende del gasto cardíaco (componente hemodinámico), de la afinidad de la Hb por el oxígeno, de la diferencia entre el contenido y la utilización del oxígeno por las células renales, lo cual no necesariamente está relacionado con la saturación arterial de oxígeno (Ge et al, 2002).

Los mecanismos genéticos adaptativos en diferentes poblaciones del Himalaya tienen mayor efecto en la respuesta ventilatoria y menos consecuencias en el Htc a diferencia de las poblaciones estudiadas en los Andes (Beall et al, 2010).

2.2 Concentración de Hemoglobina

La Hb en los humanos inicia su producción en el saco embrionario (semana 3 – 4) donde se forman megaloblastos, allí se evidencia Hb embrionaria (Peschle, 1987). A las 8 semanas el tipo de Hb sintetizada es principalmente Hb fetal (HbF: $\alpha_2 \gamma_2$) y pequeñas cantidades de Hb tipo adulto (HbA: $\alpha_2 \beta_2$, HbA₂: $\alpha_2 \delta_2$) siendo el hígado el principal sitio de eritropoyesis. La eritropoyesis inicia en la medula ósea en la semana 11-12 y cesa en el hígado en el momento del nacimiento (Wood, 1976). Luego del nacimiento la Hb fetal debe ser cambiada por Hb tipo adulto, encontrándose en la edad adulta el 95-98% HbA, 1,5-3,5% HbA₂, 0-2% HbF (Kratz et al, 2004).

La exposición a la altitud genera un incremento en la [Hb], el cual es considerado por algunos autores como un estadio del proceso adaptativo a la altura, el cual puede ser incompleto. Otros autores lo consideran como una manifestación de una adaptación diferente. El hombre andino y miembros de la familia Han poseen niveles de Hb más elevados que los nativos del Himalaya a la misma altitud (Beall., 2000). Se han documentado diferencias también entre poblaciones de la misma altitud, lo que hace suponer que las distintas respuestas están relacionadas con el tiempo de estancia y con factores como el mayor o menor mestizaje (Gahutu, 2013) (Hogan et al, 2010). Mientras la [Hb] es un componente clave para el transporte de oxígeno, su utilidad como marcador de adaptación a la altitud todavía no es clara (Storz, 2008).

Los rangos de los valores aceptados como normales dependen del sexo y de la altitud. Hasta el momento no se han determinado los valores según niveles específicos de altura. Se aceptan como normales a nivel del mar valores de [Hb] entre 14-16 g/dL y 12-14 g/dL para hombres y mujeres respectivamente. Para alturas intermedias de 2000 a 2600 m se aceptan 15-17 g/dL y 14-16 g/dL para hombres y mujeres respectivamente (Kratz et al, 2004) (Cediell et al, 2005)

2.3. El Volumen Sanguíneo y Volumen Plasmático

El más importante ajuste hematológico durante la exposición a la altura es el incremento de la capacidad sanguínea para transportar oxígeno. Los factores que cuentan para esta adaptación son: la disminución inicial del volumen plasmático y el ulterior incremento en la síntesis de Hb y eritrocitos. Los cambios dependen del tipo de exposición, así como del tiempo de la misma.

La *exposición aguda* a la altura se asocia con cambios en la distribución de los fluidos dentro de los diferentes compartimientos. En particular, los sujetos pueden exhibir deshidratación y edema periférico, al tiempo que se suceden cambios espirométricos (Ward, 2001). La deshidratación puede ser causada por la baja humedad absoluta, que es menor a mayor altitud. Esto es debido al incremento de la pérdida de agua por el sudor durante el ejercicio, además del aumento de las pérdidas insensibles por el incremento en la ventilación. El incremento de la ventilación es una adaptación común y se puede ver muy aumentado durante el ejercicio. Otro factor que incrementa las pérdidas insensibles es la ventilación de aire seco y frío. En los recién llegados a la altitud, es común el edema periférico (localizado en dedos y cara), que está ligado al incremento en el fluido extracelular. La hipótesis que podría explicar este incremento en el fluido extracelular es un aumento en la permeabilidad endotelial (Cogo, 2007). Durante los primeros días de exposición a la altura, los fluidos corporales cambian del espacio intravascular al espacio intersticial e intracelular. La disminución del volumen plasmático tiene como consecuencia el incremento en la concentración de los eritrocitos (Sawka, 2000). Después de una semana, a 2300 m de altitud, el volumen plasmático disminuye aproximadamente en 8% mientras que el Htc aumenta en un 4% y la [Hb] en 10%. Una semana de estadía a 4300 m disminuye el volumen de plasma en 16 a 25% con un incremento de Htc en 6% e incremento de la [Hb] en 20% (Hannon et al, 1969). La rápida reducción del volumen plasmático (con la consecuente hemoconcentración) incrementa el contenido de oxígeno en la sangre arterial a valores superiores a los observados al arribo a la altitud. Esta respuesta constituye la fase inicial de la aclimatación a la hipoxia de la altitud.

El efecto de la *exposición intermitente* a la hipoxia varía según el tiempo de exposición (desde segundos a semanas). Los episodios cortos, como la apnea del sueño, ocasionan una disminución del volumen plasmático mediado por vía hormonal neuroendocrina que estimula al péptido atrial natriurético (Knight, 2011), lo que aumenta la [Hb]. La exposición intermitente provoca similar adaptación a la observada en residentes de la altitud. Sin embargo, el volumen plasmático disminuye en la altitud y nuevamente aumenta al regreso a la menor altitud. Esta capacidad de oscilación se evidencia aún después de 20 años de exposición a cambios de altitud. Las oscilaciones durante los ciclos hipoxia-normoxia, se observan tanto en el volumen total de sangre como en la [Hb], Htc y en la concentración de EPO plasmática (Schmidt, 2002). Se ha descrito recientemente que una de las acciones de la EPO tiene que ver con la disminución del volumen plasmático, aunque se desconoce con precisión el mecanismo mediante el cual se lleva a cabo (Lundby et al, 2008).

Durante la *exposición crónica* a la hipoxia (en residentes o nativos) desde hace varias décadas se ha documentado el aumento del Htc (relacionado con la edad, la altura y el tiempo de permanencia) asociado a la disminución del volumen plasmático (Sánchez, 1970). Ante la hipoxia hipobárica persistente, el volumen plasmático se reduce manteniendo el volumen sanguíneo en valores similares a los encontrados en altitudes menores. El volumen sanguíneo se mantiene como consecuencia de la disminución del volumen plasmático. Se observa un incremento de la diuresis que acompaña el movimiento de fluidos desde el plasma. A pesar del bajo contenido total de agua

corporal, se mantiene un balance de los fluidos dentro de los compartimentos. La hipoxia detectada por el seno carotídeo, genera un impulso cuya respuesta final por vía neural es estimular la natriuresis y la diuresis (Honig, 1979 y 1989)(Ronkainen, 2007)(Feddersen et al, 2009). La respuesta de diuresis aumentada como resultado de la exposición a la altitud es compleja e incluye: cambios en la función tubular renal por los niveles detectados de hipoxia que afectan el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (Knight, 2011), diversas respuestas de receptores hormonales y transportadores ante diferentes niveles de la presión de oxígeno, cambios en la secreción de Péptido Atrial Natriurético (ANP), aumento en la expresión del Péptido Cerebral Natriurético (BNP) inducido por el HIF (Luo, 2006) , cambios en la distribución de los líquidos en los diferentes compartimentos e inclusive la inhibición de la Hormona antidiurética (ADH) por las menores temperaturas de la altitud (Swenson, 1997) (West, 2001).

El volumen sanguíneo, incluyendo el volumen plasmático es influenciado además por las condiciones climatológicas. En tiempo de verano se aprecian valores más bajos de Htc (mayor VP) que en invierno (menor VP) (Patterson, 2004). Finalmente, las medidas tradicionales de Htc y [Hb] están influenciadas directamente por el volumen de plasma en el cual se encuentran glóbulos y Hb. La magnitud del volumen sanguíneo y la Hbtot se correlacionan también con las características antropométricas, especialmente con la masa corporal magra en contraste con la [Hb] que no se relaciona con ella (Schmidt & Prommer, 2010).

2.4 Masa total de Hemoglobina

Desde hace varias décadas es conocido el hecho de que la exposición a la hipoxia de la altitud estimula la eritropoyesis e incrementa la Hbtot (Ge et al, 2002) (Faura et al, 1969). Luego de la identificación de la EPO como factor intermediario en la síntesis de células rojas, se ha focalizado la atención en los procesos fisiológicos que conducen a la estimulación en su producción, expresión y regulación.

El proceso de aclimatación en respuesta a la disminución de la PB y de la PaO₂ se desarrolla en dos fases. En los primeros minutos, luego del cambio de presión, se da una respuesta aguda, el organismo compensa la hipoxia incrementando el gasto cardíaco y el volumen ventilatorio minuto para maximizar la oxigenación a los tejidos; en la segunda fase, se incrementan los niveles de Hb.

Esta respuesta es mediada por la glicoproteína EPO, que es considerada un regulador fisiológico fundamental en la formación de eritrocitos y se asume involucrada en los procesos adaptativos a los diferentes niveles de hipoxia (Bauer & Kurtz, 1989). La

adaptación consiste en incrementar la capacidad de transporte dada por la Hbtot para compensar la reducida disponibilidad de oxígeno (Schmidt & Heinicke, 2008).

La Hbtot se incrementa también por efecto del entrenamiento regular de resistencia, el uso de EPO humana recombinante y de las transfusiones sanguíneas. El incremento de la Hbtot por exposición a la hipoxia presenta un amplio margen de variabilidad individual como consecuencia de la gran variación en la secreción de EPO (Friedmann et al, 2005).

La medida de la Hbtot es una determinación segura y más objetiva para el estudio de las variables hemáticas en comparación con otras variables utilizadas como la [Hb], el volumen de eritrocitos, volumen de plasma y volumen de sangre (Rojas, 2002). El método es sensible y ha mostrado su utilidad para determinar las diferencias en Hbtot entre residentes de diferentes altitudes así como para comprobar el efecto del entrenamiento físico (Böning et al, 2004) (Friedmann et al, 2005) (Ge et al, 2002). Böning et al (2001) encontraron en hombres residentes de Bogotá un incremento del Hbtot del 12% en relación a residentes de nivel del mar (Berlín) y un incremento del VE del 14% en residentes no entrenados de Bogotá en relación a sujetos de similares características residentes de Berlín.

2.5 Respuesta eritropoyética según el sexo

La Hbtot, la Hb y el Htc poseen niveles mayores en los hombres en relación a las mujeres y se aducen como causas principales, además del mayor contenido de masa muscular y el menor contenido de GC, los niveles de testosterona, a la que se le ha descrito una acción directa en los eritroblastos policromatófilicos de la médula ósea, estimulando el RNA ribosomal y a la ribonucleasa (Zitsmann, 2008), que tiene la capacidad de regular la disponibilidad de hierro (Bachman, 2010) y el incremento de la Hb.

En las mujeres en edad reproductiva son factores determinantes en los niveles de estas variables, las pérdidas sanguíneas menstruales, el embarazo y el efecto estimulante hormonal sobre la ventilación. Se conoce que durante el ciclo menstrual existen variaciones en niveles de hormonas que tienen efectos sobre los sustratos energéticos, metabolismo basal, temperatura, balance de electrolitos y fluctuaciones en los niveles de reticulocitos. No existen suficientes estudios que cuantifiquen el efecto cíclico en los niveles de [Hb], Hbtot, VE y VS. Sin embargo las pérdidas sanguíneas y niveles hormonales ejercen una acción demostrada aunque aún no bien cuantificada en la liberación de factores eritropoyéticos que median la absorción de hierro, en el estímulo en la síntesis de Hb, en la liberación de reticulocitos y estimulando el centro ventilatorio para mantener unos niveles adecuados de saturación de oxígeno.

El incremento de la masa de células rojas, de [Hb] y de Hbtot es mayor en el sexo masculino que en el femenino tanto a nivel del mar como en la altitud intermedia. En hombres, estos valores se elevan entre 10% y 11,5% en la altitud intermedia, en relación a lo encontrado a nivel del mar (Böning et al, 2001). (Ver tabla 3).

Altitud (m)	[Hb] (g/dl)	Htc (%)	Hbtot (g/kg)	VE (ml/kg)	VP (ml/kg)	VS (ml/kg)
34	15,3 ± 0,2	45,9 ± 0,7	11,7 ± 0,2	33,8 ± 0,5	50,3 ± 1,1	84,2 ± 1,5
2600	17,4 ± 0,2 ^a	51,9 ± 0,5 ^a	13,1 ± 0,4 ^b	38,5 ± 1,1 ^b	44,5 ± 1,1 ^b	83 ± 2,0

Tabla 3. Composición sanguínea comparativa de hombres residentes de nivel del mar y de altura 2600 m. Modificado de: Böning et al (2001). Las unidades de masa total de hemoglobina (Hbtot), volumen de eritrocitos (EV), volumen de plasma (VP) y volumen de sangre (VS) están expresadas en relación al peso corporal en kilogramos ± SE. Diferencias significativas con ^a: p<0.001 y ^b: p<0.002.

En las mujeres, el aumento de la Hbtot no alcanza los niveles de los hombres (Böning et al, 2004). Las tablas 3 y 4 comparan valores de hombres y mujeres procedentes de diferentes altitudes. En la altitud moderada, la acción de hormonas sexuales estimula la ventilación disminuyendo la desaturación arterial y por consiguiente la necesidad de incrementar el transportador de oxígeno (Böning et al, 2004) (Schoene, 1981).

Altitud (m)	[Hb] g/dl	Htc %	Hbtot g/kg
34	12,9 ± 0,2	37,6 ± 0,6	9,5 ± 0,3
995	13,1 ± 0,2	40,6 ± 0,6	8,9 ± 0,2
2600	14,4 ± 0,2 ^a	44,1 ± 0,4	9,2 ± 0,3

Tabla 4. Composición sanguínea ± SE en mujeres no entrenadas residentes en diferentes altitudes. ^a: Diferencias significativas por efecto de la altura con p<0.01. Fuente: Böning et al (2004).

3 Objetivo General

Determinar la altura sobre el nivel del mar y el grado de hipoxia ambiental a partir del cual grupos de colombianos adultos saludables (nativos y/o habitantes de la altura intermedia), no deportistas, incrementan su eritropoyesis cuantificada mediante la medición de la masa total de hemoglobina (Hbtot).

3.1 Objetivos específicos

- Cuantificar la respuesta generada por el nivel de presión parcial de oxígeno ambiental (PO_2), mediante el nivel de la Hbtot en adultos de ambos sexos, no deportistas, residentes en las altitudes 1728m, 1923m, 2180m y 2600m.
- Determinar el comportamiento de los volúmenes de sangre (VS), volumen de plasma (VP) y volumen de eritrocitos (VE) en personas de ambos sexos, no deportistas, residentes de las alturas 1728m, 1923m, 2180m y 2600m.
- Establecer la relación de la Hbtot con niveles de Htc, [Hb] y SO_2 en sujetos sanos, no deportistas, residentes de las alturas 1728m, 1923m, 2180m y 2600m.

4 Materiales y Método

4.1 Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra se contó con la asesoría del Departamento de Estadística de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional.

Este es el primer estudio diseñado para medir el efecto de la hipoxia hipobárica ambiental. No se encontró en la revisión bibliográfica un estudio de igual diseño que permitiera utilizar la desviación estándar o la varianza para hallar el coeficiente de variación requerido para calcular el tamaño de muestra final. No se pudo realizar un muestreo de tipo *probabilístico* en razón a que una selección aleatoria dentro de los 310 municipios ubicados en el rango de altura intermedia, tiene como consecuencia la movilización de equipo material y humano que afecta la viabilidad económica del estudio. Otra razón es que luego del proceso aleatorio simple, sistemático o estratificado, se estaría comparando muestras de poblaciones que muy seguramente exhiben gran dispersión de resultados por la variabilidad étnica del país. Por tal motivo se realizó un muestreo de tipo *no probabilístico intencional* observando los siguientes criterios en la población objeto: edad entre 18 y 30 años, raza blanca o mestiza, tiempo de residencia permanente mínimo de 3 años, en condiciones saludables, ubicación de los municipios en la misma área geográfica del país, que contaran con instituciones de educación postsecundaria (universitaria, técnica o tecnológica). Para calcular el tamaño de muestra se utilizó el trabajo *Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia*, (Ge et al, 2002) que determina las variaciones en la [Hb] y en EPO en sujetos a alturas simuladas de 1780m, 2085m, 2450m y 2800m. La exposición a la hipoxia en éste estudio de referencia es de tipo aguda. Teniendo en cuenta que la población objeto de estudio se comparte para dos trabajos que en total examinan el comportamiento de 11 variables, se escogió una variable representativa de cada trabajo, relacionadas entre sí como son la EPO y la Hbtot. Se decidió realizar los cálculos con base en los resultados previamente obtenidos en la altura 2600m. Esta decisión se toma con base en que en los estudios realizados en Bogotá (Böning., et al., 2001; Böning., et al., 2004) se encontró que la desviación estándar y varianza de la EPO fue mayor que la de la masa de hemoglobina. Lo que quiere decir es que si se hallan tamaños de muestra con los datos obtenidos de la EPO se podrán encontrar diferencias significativas en la masa de hemoglobina, por el contrario si se halla la muestra con los datos la masa de hemoglobina no es posible encontrar las diferencias de la EPO.

Además, luego de analizar la relación entre la EPO y la masa de hemoglobina, los asesores de estadística sugieren que esta sería la forma más conveniente para determinar el tamaño de muestra, debido a que no se puede hacer un estudio piloto de

esta tesis para poder estimar un tamaño de muestra más adecuado. Las limitaciones de tomar un estudio piloto de base a partir de otra variable, pueden no ser del todo confiable pero es el mejor acercamiento que se puede realizar para determinar el tamaño de muestra.

Con el coeficiente de variación de la media poblacional del estudio piloto y mediante la siguiente fórmula, se calcula el tamaño de muestra, así:

$$CV_u^2 = \frac{\text{var}(m)}{m^2}$$

donde CV_u^2 corresponde al coeficiente de variación de la media poblacional de EPO de acuerdo a Ge et al (2002).

El número de estudiantes de las instituciones educativas según la altitud fue el siguiente: Fusagasugá: 3558, Choachí: 323, Pasca: 290, Soacha: 1019. Los coeficientes de variación para cada altitud del estudio piloto fueron (1780m): 18,6±6,2, (2085m): 18,9±7,0, (2454m): 19,8±7,3 y (2800m):20,9±12,6. Se obtiene

la desviación estándar y la media poblacional utilizando las fórmulas $SD = \frac{\sqrt{\sigma_h^2}}{\sqrt{n}}$

$$\sigma_{\mu}^2 = \frac{1}{N} \{ [\sum_{h=1}^4 (n_{uh} (\sigma_h^2 + \bar{Y}_{uh}^2))] - N \bar{Y}_u^2 \}$$

para poder resolver esta fórmula es necesario obtener \bar{Y}_u (media de la población)

por lo cual se aplica la fórmula, $\bar{Y}_u = \frac{n_h \sum_{h=1}^4 (n_{uh} \bar{Y}_{uh})}{N}$

Resolviendo estas ecuaciones se obtiene el coeficiente de variación del estudio piloto con el cual se encuentra el tamaño de muestra, de la siguiente manera:

$$\bar{Y}_u = \frac{48}{192} (18,6 + 18,9 + 19,8 + 20,9) = 19,55$$

$$\sigma_u^1 = \frac{1}{192} [48(38,44 + 18,6^2 + 49 + 18,9^2 + 53,29 + 19,8^2 + 158,76 + 20,9^2) - (192 * 19,55^2)] = 75,675$$

$$\sigma_{\mu}^2 = \frac{\sigma_{\mu}^2}{N}$$

$$\sigma_{\mu}^2 = \frac{75,675}{192} = 0,3941$$

$$CV_u^2 = \frac{0,3941}{19,55^2} = 0,0010$$

Coeficiente de variación del estudio piloto.
--

A partir del coeficiente de variación hallado se calcula el posible tamaño de muestra, usando la afijación de Neyman:

$$n \geq \frac{CV_U^2}{CV^2 + \left(\frac{CV_U^2}{N}\right)}$$

$$n \geq \frac{0,0010}{0,0012 + \left(\frac{0,0010}{5190}\right)} = 860,29$$

El valor del tamaño de muestra así calculado es considerado muy alto y sobrepasa los costos proyectados, por esta razón se ajustó el CV hasta que se calculó un tamaño de muestra acorde a las limitaciones. Se consideró que el CV de 0,0017 permite un cálculo de tamaño de muestra acorde con el presupuesto y permitió un tamaño adecuado de muestra en cada altitud. Se calculó finalmente un tamaño de muestra de 150 personas, las cuales se distribuyeron por altitud de la siguiente manera: 1728m: 62, 1923m: 7, 2180m: 7 y 2600 m: 74. Se decidió darle más poder a CV de las altitudes 1923m y 2180m para incrementar el tamaño de muestra en éstas altitudes, quedando ajustado así: 1728m: 64, 1923m: 10, 2180m: 10 y 2600m: 72. Durante la medición, se presentaron voluntariamente más sujetos en las poblaciones de las altitudes 1923m y 2180m, mientras que en la altitud 1728m no se logró convocar a más sujetos que cumplieran con los criterios de inclusión. Por lo tanto la composición de la muestra por altitud quedó finalmente de la siguiente manera: 1728m: 47 1923m: 33 2180m: 33 y 2600m: 90

4.2 Procedimiento

Se aplicó cuestionario con criterios de inclusión y exclusión a 1600 personas (Anexo A). A las personas que cumplieron los criterios de inclusión se les aplicó el cuestionario de actividad física, una historia clínica que incluyó examen médico obteniendo un total de 203 personas (104 mujeres y 99 hombres) que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión.

Se aplicó el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ), formato largo de los últimos siete días que contempla los campos de actividad física en el trabajo, en casa, en el transporte, la recreación y tiempo libre (Anexo D). Dentro de la historia clínica se realizó la anamnesis de los antecedentes ginecológicos y obstétricos, se determinó la periodicidad de los ciclos menstruales, la regularidad, fecha de la última menstruación y utilización de método de planificación, si fuese el caso. Con base en los datos de la anamnesis se determinó la fase del ciclo menstrual en la que se encontraba la persona en el momento de medición de la SO₂ y la Hbtot. Se realizó un examen médico y una encuesta para determinar los hábitos alimenticios (Anexo C).

Altitud (m)	1728	1923	2180	2600	Total
Presión atmosférica (mmHg)	626	610	595	567	
Masculino	24	15	12	48	99
Femenino	23	18	21	42	104
Total	47	33	33	90	203

Tabla 5. Composición del tamaño de muestra según sexo y nivel altitudinal.

Los sujetos firmaron la aceptación de participación en el estudio luego de información amplia y detallada (Anexo B). Se rechazaron del estudio a los sujetos con diagnóstico o sospecha de enfermedad que afectara las variables examinadas (anemia, sospecha de trastorno eritropoyético, enfermedad renal crónica, sangrado de cualquier origen, polimenorrea, hipermenorrea, sospecha de trastorno del metabolismo del hierro), malos hábitos alimenticios, vegetarianismo, peso anormal, cirugías recientes, ingesta de sustancias psicoactivas, ingesta de “suplementos vitamínicos” y los individuos que presentaron nivel de actividad física alto (mayor o igual a 1500 METS a la semana). Se incluyeron en el estudio sujetos con una permanencia mínima de tres (3) años en el municipio y que no tuvieran exposición a cambios altitudinales recientes ni en forma intermitente. El estudio contó con la aprobación del comité de ética de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional.

Se determinó la talla con estadiómetro de pared, el peso y la composición corporal con báscula (Tanita TB 300 A Japan). Luego de 10 minutos de reposo en posición sentada se practicó venopunción de la vena basílica o cefálica con aguja calibre 21 a nivel del pliegue del brazo previo torniquete venoso, obteniendo cuatro cm³ de sangre en tubo vacutainer® con EDTA. En la muestra se determinó [Hb] venosa (analyzer de gases sanguíneos Radiometer ABL 700), Htc por microhematocrito, centrifugando a 5000 rpm durante 5 m (centrífuga C-MH30 UNCO). Las determinaciones se realizaron en el municipio de residencia habitual del individuo. La presión atmosférica fue medida mediante barómetro incorporado al analyzer de gases y fue informada con cada medición realizada.

A continuación se determinó la Hbtot utilizando el método modificado por Schmidt y Prommer (2005). La determinación se realizó mediante el método de re-inhalación de CO, modificado por varios investigadores (Thomsen et al, 1991) (Burge & Skinner, 1995) (Prommer & Schmidt, 2005). Este método se basa en la inhalación de un bolo de CO en un sistema cerrado durante dos minutos, lo que garantiza la unión del gas con la Hb (Prommer & Schmidt, 2007) (Prommer et al, 2007). Para el efecto, se determinó la concentración de CO presente en el volumen corriente con un dosímetro analyzer de Monóxido de Carbono (Dräger Pac 7000 - Alemania).

En una muestra de sangre capilar obtenida del lóbulo de la oreja se determinó la fracción porcentual de Carboxihemoglobina (fHbCO) antes y después de la re-inhalación de CO. El volumen de CO (99,5% de pureza certificado por Airgas specialty gases) administrado en la altura 2600m fue de $1,3 \text{ ml.kg}^{-1}$ para hombres y $1,2 \text{ ml.kg}^{-1}$ para mujeres, el cual fue inyectado con una jeringa (Hamilton Company, Reno USA) y mezclado con 3 L de oxígeno medicinal al 99,5%, conectado al espirómetro mediante llave de tres vías. Debido al aumento de la presión barométrica en las demás alturas, el volumen de CO fue ajustado de acuerdo al cambio porcentual de la presión. El espirómetro utilizado fue el modelo patentado por Schmidt y Prommer (Figura 2). El tiempo de re-inhalación fue de dos (02) minutos. Fugas de CO fueron verificadas en las uniones del sistema, así como en la unión boca-boquilla y en la nariz del sujeto; si se presentaron, fueron consideradas en los cálculos.

Al finalizar la re-inhalación se cuantificó el volumen de aire espirado y la concentración de CO en la bolsa para gases. En el minuto cuatro, luego de la administración del gas, se determinó el nivel de CO en el aire espirado. En los minutos seis y ocho se tomó nueva muestra de sangre capilar del lóbulo de la oreja determinar fHbCO. Para los cálculos, se tuvieron en cuenta la temperatura y la PB registradas durante el procedimiento.

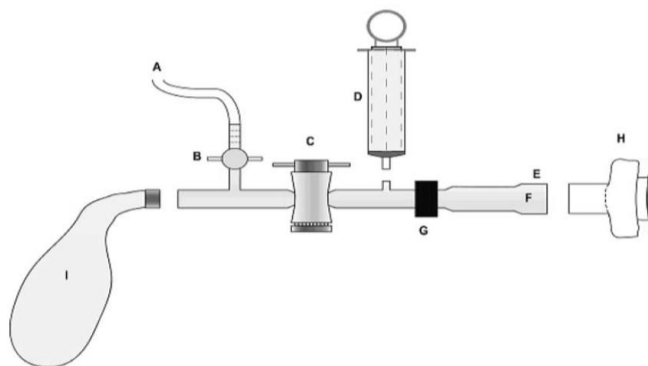


Figura 3. Diagrama de Espirómetro

A: Vía para oxígeno y cuantificación de CO en el sistema B: Llave (cerrada durante el test) C: Válvula del reservorio de oxígeno (abierta durante el test) D: Jeringa con CO E: Adaptador para conectar la pieza de boca F: Pieza conectora a reservorio de soda G: Funda conectora H: Pieza de boca I: Bolsa para gases. Tomado de Schmidt & Prommer 2005.

Burge y Skinner (1995) mencionan la pérdida de CO por unión con el grupo hem de la mioglobina, hecho que se tiene en cuenta en los cálculos del CO transportado. Según Drabkin (1951), la mioglobina constituye el 3.8 % de la Hb total. Según varios autores, la cantidad de CO ligado por la mioglobina no es de mayor impacto, sin embargo en el cálculo se incluye un factor de corrección. Se ha calculado que a una tasa de difusión de CO de $0.24 \pm 0.13 \text{ ml.min}^{-1}$ durante 7 minutos, puede difundirse fuera del espacio intravascular 1.68 ml de CO, es decir aproximadamente el 2.3% del volumen total administrado (Prommer & Schmidt a, 2007). El CO que se une a la mioglobina resulta

ser insignificante dada la baja tasa de difusión del CO, la corta duración del test (6 minutos) y el reducido contenido de mioglobina. Este método ha sido optimizado para un tiempo reducido, es exacto e inocuo. En un extenso meta-análisis se demostró que el método de re-inhalación de CO es una técnica superior y confiable (Gore et al, 2005).

4.2.1 Cálculo de la masa total de hemoglobina

Para el cálculo de la Hbtot, se utilizó la siguiente fórmula

$$Hbtot = (MCO/\Delta fHbCO * 1,39) * 100 * PB \text{ (la PB se corrige según la temperatura registrada)}$$

$$MCO = (CO_{administrado} - [CO]_{\text{basal end tidal inicial (antes de inyección)}}) - (CO_{\text{exhalado 4'}} + CO_{\text{residual}})$$

$$CO_{\text{exhalado 4'}} = [CO]_{\text{end-tidal}} * \text{Ventilación alveolar} * \text{tiempo}$$

$$CO_{\text{residual}} = ([CO]_{\text{final en espirómetro}} * \text{Volumen espirado}) + \text{Volumen residual pulmonar}$$

$$1,39 = \text{Constante de Hüffner (ml CO} * \text{g Hb}^{-1}) \text{ (Gorelov 2004)}$$

Cálculo del Volumen de Sangre

$$VS = Hbtot * 100 * ([Hb]_{\text{venosa}} * 0,94)^{-1}$$

Cálculo del Volumen de Eritrocitos

El volumen de eritrocitos (VE) se calcula a partir de la Hbtot, según la ecuación:

$$VE \text{ (ml)} = Hbtot * MCHC^{-1} * 100$$

MCHC: Concentración de Hb corpuscular media

$$MCHC = [Hb]_{\text{venosa}} * Htc_{\text{venoso}}^{-1} \text{ (2)}$$

(1) El Htc se corrige por el factor 0,98 para plasma atrapado.

Cálculo del Volumen Plasmático

$$VP = VE [100 - (Htc * 0,94)] * (Htc * 0,94)^{-1}$$

0,94: Factor celular de corrección para el Htc calculado a la altura de 2650m (Rojas, 2002).

Para el tratamiento estadístico de los datos, se utilizó el software para ciencias sociales SPSS 21. Se fijó el intervalo de confianza en 95%. Se aplicaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov para distribución normal de los datos. Se realizó un ANOVA y una prueba de Tukey para comparación de medias.

5 Resultados

Se analizaron los datos de 203 sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión, 99 hombres y 104 mujeres, procedentes de cuatro altitudes (ver tabla 5). Los sujetos participantes en el estudio presentan IMC con promedios entre 20,8 y 22,4 kg/m² para los hombres; 20,8 y 23,5 kg/m² para las mujeres. Con %GC promedio entre 10,5% y 13,7% en los hombres; 20,1% y 26% en las mujeres. El nivel de actividad física encontrado fue bajo en 107 sujetos y moderado en 94 sujetos. (Ver tabla 6) Ninguno sobrepasó un nivel de actividad física mayor a 1499 METS/semana. En el estudio no se incluyeron sujetos con sobrepeso u obesidad así como las personas que tuvieran un nivel de actividad física alto según criterios del cuestionario IPAQ.

Altitud (m)	Hombres Bajo	Hombres Moderado	Mujeres Bajo	Mujeres Moderado	Total Bajo	Total Moderado
2600	21	27	21	21	42	48
2180	9	3	13	8	22	11
1923	7	8	6	12	13	20
1728	14	10	18	5	32	15
Total	51	48	58	46	107	94

Tabla 6. Nivel de actividad física en hombres y mujeres en cada una de las altitudes estudiadas.

El promedio de la presión atmosférica registrada y la presión de oxígeno calculada para cada una de las altitudes se aprecia en la tabla 7.

Altitud (m)	Presión atmosférica (mmHg)	Presión de Oxígeno Inspirada (mmHg) ^a
1728	626	131
1923	610	128
2180	595	125
2600	567	119

Tabla 7. Presión Barométrica en mmHg y presión parcial de oxígeno según altitud.

^a: Obtenida mediante fórmula Presión atmosférica medida x 0,2093

5.1. Resultados en los hombres

Variables antropométricas

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de hombres en las tres altitudes superiores en relación al peso, talla, Índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal (%GC) ni edad. Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en el peso total y el peso libre de grasa entre el grupo de hombres de la altitud 1728m con las demás altitudes (con un valor de $p < 0.05$) El rango de edad fue entre 18 y 30 años con IMC entre 18,5 y 26. En la tabla 8 se aprecian los valores de las medias con la DS según nivel altitudinal.

Altitud (m)	Edad (años)	Peso (kg)	Peso LG (kg)	Estatura (cm)	IMC (kg/m ²)	GC (%)
2600	22,3 ± 3,2	62,7 ± 10,4	54,8±7,2	171,4 ± 4,6	21,7 ± 2,7	12,3 ± 4,4
2180	20,1 ± 2,1	62,7 ± 7,8	54,3±4,2	169,3 ± 4,1	21,8 ± 2,2	12,9 ± 4,3
1923	20,2 ± 2,9	58,6 ± 6,1	52,3±4,3	168,0 ± 6,6	20,8 ± 2,3	10,5 ± 4,2
1728	21,5 ± 3,4	66,7 ± 13,2 ^a	56,9±7,6 ^a	171,7 ± 7,7	22,4 ± 3,6	13,7 ± 6,3

Tabla 8. Valores promedio ± SD de edad y antropométricos en hombres según nivel altitudinal. IMC: Índice de masa corporal, GC: Grasa corporal, Peso LG: Peso libre de grasa.

^a: Diferencia significativa con las demás altitudes con un valor de $p < 0.05$

Masa Total de Hemoglobina

Se encontró una menor Hbtot en la altitud 1728 m, cuyos datos presentan una diferencia estadísticamente significativa con las demás altitudes con un valor de $p < 0.05$. Según los resultados del presente estudio, en la altitud 1923m se incrementa el valor de la Hbtot sobre el valor observado en la altitud inmediatamente inferior (1728m) con $p < 0.05$. Ver tabla 8. En los hombres el comportamiento de la Hbtot LG presenta un comportamiento similar a la Hbtot calculada por peso total. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de 1728m y las demás altitudes con $p < 0.05$. Existe una correlación negativa (r de Pearson = -0,59) entre el % GC y la Hbtot. (Ver figura 4).

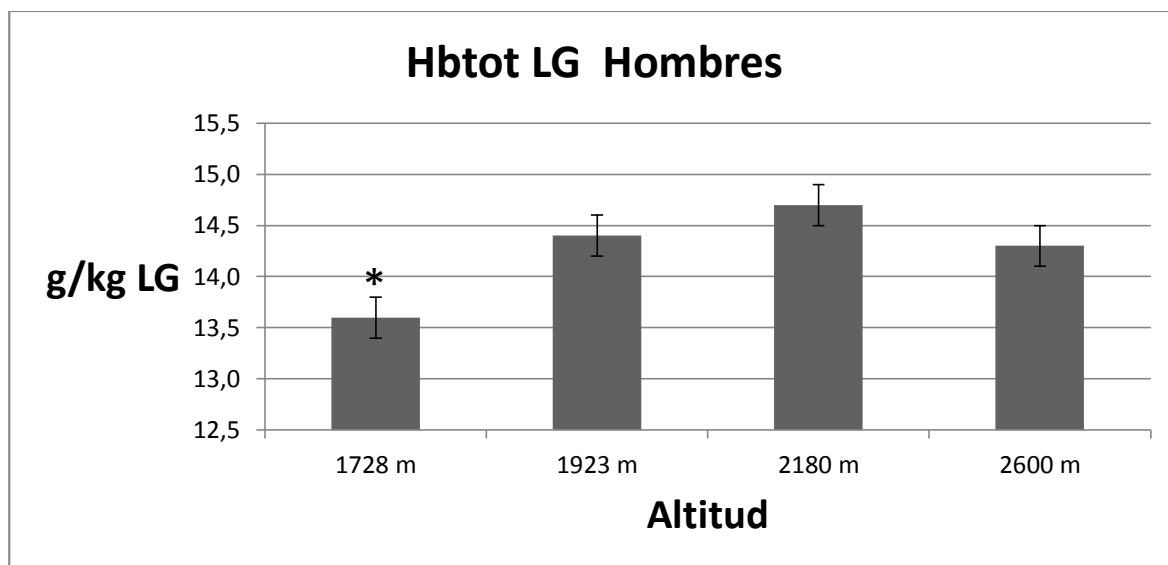


Figura 4. Valores promedio \pm SD de la masa total de hemoglobina en relación al peso libre de grasa en hombres residentes en diferentes niveles altitudinales *: diferencia estadísticamente significativa entre la media de este nivel altitudinal y los demás niveles ($p < 0.05$).

Volumen de Sangre

En los hombres, se aprecia un volumen sanguíneo más elevado (6,7% a 12%) en la altitud 2180m en grado significativo (con valor de $p < 0.05$).

Volumen de Eritrocitos

Se aprecia aumento del volumen de eritrocitos en la altitud 2180 m, sin encontrarse diferencia significativa entre los grupos en las altitudes examinadas. En dicha altitud, el valor es 4,3% a 7% más elevado en relación a las demás. El menor volumen de eritrocitos se evidenció en la altitud 1728m sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa. Se halló una correlación entre VE y Hbtot con un valor r de Pearson de 0.88 (con un valor de $p < 0.01$).

Volumen de Plasma

Se aprecian diferencias significativas entre los datos de 2180 m con 2600 m y 1923 ($p < 0.05$). No existen diferencias significativas entre los datos de 2180 m y 1728 m. El valor más elevado se encontró en la altitud 2180 m, siendo 16% a 27% más elevado en relación a las otras tres altitudes. Ver tabla 9.

Altitud (m)	Hbtot (g/kg)	HbtotLG (g/kg)	VS LG (ml/kg)	VE LG (ml/kg)	VP LG (ml/kg)
2600	12,7 ± 1,4	14,3 ± 1,2	92,8 ± 7,7	41,4 ± 3,9	51,4 ± 5,3
2180	12,8 ± 1,1	14,7 ± 1,2	105 ± 6,5 ^a	43,9 ± 4,0	60,9 ± 4,4 ^b
1923	12,9 ± 1,0	14,4 ± 0,9	90,6 ± 7,1	41,0 ± 2,9	49,7 ± 4,7
1728	11,8 ± 1,7 ^a	13,6 ± 1,6 ^a	98,8 ± 8,8	41,3 ± 4,8	57,5 ± 5,8

Tabla 9. Valores promedio ± SD de Hbtot, HbtotLG, Htc y volúmenes de sangre, plasma y eritrocitos referidos al peso corporal libre de grasa en hombres según altitud. ^a: Diferencia estadísticamente significativa con las demás altitudes ($p < 0.05$). ^b: Diferencia estadísticamente significativa solo con las altitudes adyacentes, no con la altura 1728m ($p < 0.05$).

Concentración de Hemoglobina venosa

El valor de la [Hb] se encuentra entre 14% y 20% más alto en la altura 1923 m, con relación a las altitudes 2130m y 1728 m respectivamente, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). (Ver tabla 10).

Hematocrito

No se apreciaron diferencias significativas entre los datos de 2600 m y 1923 m. Se encontraron diferencias significativas entre los resultados de la altitud 1923m y 2600 m con los datos de 2180 m y 1728 m en los hombres ($p < 0.05$), siendo el valor de las primeras altitudes un 8% mayor que las segundas. Los resultados del presente estudio no muestran una correlación entre los valores de Htc y la altitud. (Ver tabla 10).

Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media

En la altitud 1723m se encontró el menor valor, que es entre 5% y 2% menor en relación a las altitudes 2600m y 1923m respectivamente, siendo la diferencia estadísticamente significativa con $p < 0.05$.

Saturación de oxígeno en sangre capilar

La menor saturación se encontró en la altitud 2600m, siendo la diferencia con las demás altitudes, estadísticamente significativa con valor de $p < 0.05$. Se aprecia una correlación inversa entre la altitud y la saturación tanto en hombres como en mujeres (correlación de Pearson $r = -0.522$). La diferencia entre las medias de la saturación entre niveles consecutivos se encontró entre 0,3% y 1,3%. En la tabla 10 se expresan los valores promedio y la DS de [Hb], Htc, HCM y SO_2 en hombres según nivel altitudinal.

Altitud (m)	[Hb] (g/dL)	Htc (%)	HCMC (%)	SO ₂ (%)
2600	17,2 ± 1,0 ^a	49,1 ± 3,0 ^a	35,0 ± 2,4	93,9 ± 1,3 ^a
2180	15,4 ± 0,8	46,0 ± 2,9	33,6 ± 1,0 ^a	95,2 ± 1,1
1923	17,5 ± 0,8 ^a	49,7 ± 1,8 ^a	35,2 ± 1,1	94,9 ± 1,1
1728	15,2 ± 1,4	45,9 ± 3,2	33,0 ± 2,2 ^a	95,8 ± 1,1

Tabla 10. Valores promedio ± SD de concentración de hemoglobina venosa ([Hb]), hematocrito (Htc), concentración de hemoglobina corpuscular media (HCMC) y saturación de oxígeno en sangre capilar del lóbulo de la oreja (SO₂) en hombres residentes de diferentes altitudes.

^a: Diferencia estadísticamente significativa con las demás altitudes (p<0.05)

5.2 Resultados en mujeres

Variables antropométricas

En las mujeres no se encontraron diferencias significativas en relación a IMC, Peso, Peso libre de grasa y Talla. Para la edad se encontró diferencia significativa en el grupo de la altitud 1923 con relación a los demás (p<0.05). En relación al porcentaje de grasa corporal, se encontró más elevado en el grupo de mujeres de la altitud 2180m siendo estadísticamente significativo (p<0.05). Ver tabla 11.

Altitud (m)	EDAD (años)	PESO (kg)	PESO LG (kg)	TALLA (cm)	IMC (kg/m ²)	GC (%)
2600	22,7 ± 3,3	55,6 ± 7,6	42,1 ± 2,8	158,4 ± 4,5	22,1 ± 2,9	23,6 ± 6,3
2180	20,8 ± 3,6	57,4 ± 8,8	41,9 ± 3,2	156,9 ± 5,9	23,5 ± 3,6	26,0 ± 7,5 ^a
1923	18,9 ± 0,9 ^a	51,4 ± 6,7	40,7 ± 2,2	157,6 ± 6,5	20,8 ± 2,9	20,1 ± 7,6
1728	22,7 ± 3,4	52,6 ± 7,1	41,2 ± 2,4	157,4 ± 4,8	21,3 ± 2,9	20,9 ± 6,2

Tabla 11. Valores promedio ± SD antropométricos: Peso, peso libre de grasa (peso LG), talla, índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal (GC) en mujeres residentes en diferentes niveles de altitud. ^a: Diferencia estadísticamente significativa con las demás altitudes (p<0.05).

Masa total de hemoglobina

La Hbtot relacionada según el peso corporal total, muestra una diferencia estadísticamente significativa entre las altitudes 2600 m y 1728 m (p<0.05). Ver tabla 12. Pero no se evidencia diferencia significativa entre 1728m y las demás altitudes. Si se analiza la Hbtot LG, se encuentra que los resultados de la altitud 1728m y 1923m son muy semejantes, es decir no se encuentra diferencia estadísticamente

significativa; diferencia que sí se encuentra entre estos dos resultados y los datos de las altitudes 2180m y 2600m ($p < 0.05$). Ver figura 5.

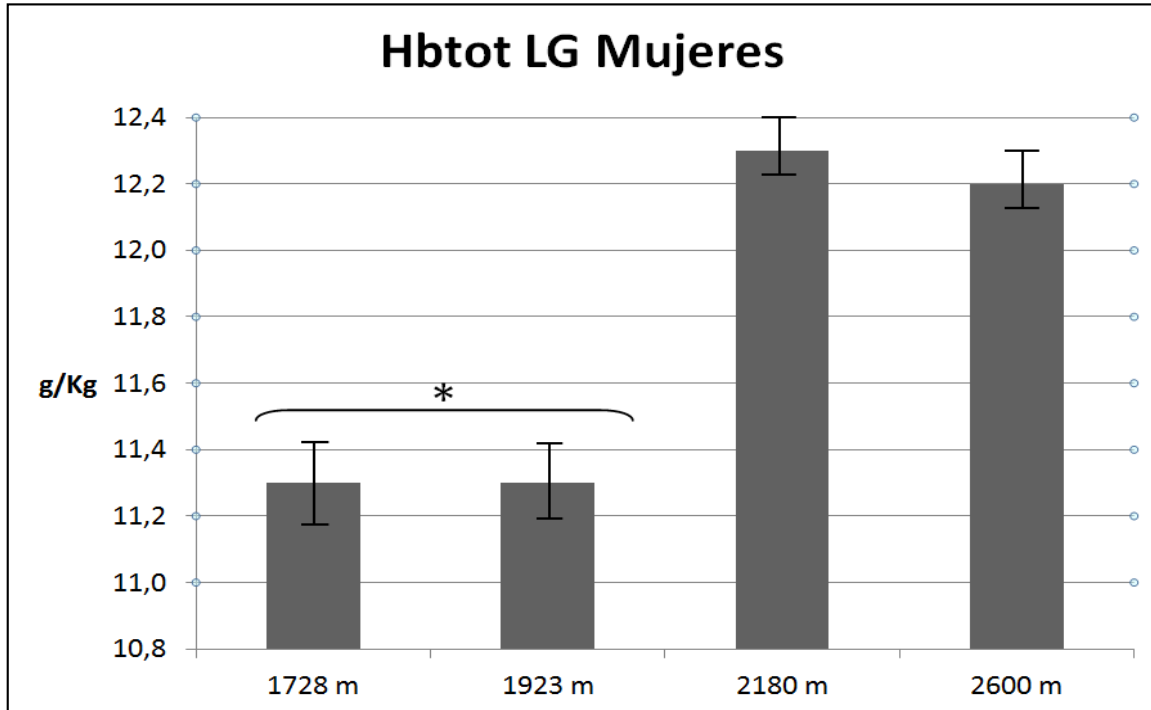


Figura 5. Valores promedio \pm SD de la masa total de hemoglobina en relación al peso libre de grasa en mujeres residentes en diferentes alturas.*: Diferencia estadísticamente significativa entre la media de estos dos niveles altitudinales y los demás niveles ($p < 0.05$).

Se encontró una correlación inversa entre la Hbtot y el contenido de grasa corporal (Coeficiente de Pearson $r = -0,9$ con $p < 0.05$). La Hbtot LG es más elevada en las altitudes 2180m y 2600m entre un 8,7% y 7,3% respectivamente en relación a las altitudes 1923m y 1728 m.

Volumen de sangre

El volumen sanguíneo se encontró aumentado en la altura 1728m entre un 4,7% a 10% en relación con las demás alturas. El menor valor se apreció en la altura 1923 m. Se encontró diferencia significativa entre las alturas 1923 m con 2180m y 1728 m ($p < 0.05$). No se encontró diferencia significativa entre 2600 m y 1728 m.

Volumen de eritrocitos

Las personas con mayor volumen de eritrocitos se ubicaron en la altitud 2180 m y la altitud con menor volumen fue 1923 m, donde se aprecia una diferencia significativa con las demás altitudes ($p < 0.05$).

Volumen de plasma

El volumen más elevado se encontró en el grupo de la altitud 2180m y el menor volumen en el grupo de la altitud 1923m con una diferencia significativa con los demás grupos ($p < 0.05$). En la tabla 12 se aprecian los valores comparativos de los volúmenes sanguíneos y Htc según altitud.

Altitud (m)	Hbtot (g/kg)	HbtotLG (g/kg)	VSLG (ml/kg)	VELG (ml/kg)	VPLG (ml/kg)
2600	9,5 ± 1,1 ^b	12,2 ± 1,3	90,6 ± 7,4	35,6 ± 3,1	55 ± 5,7
2180	9,1 ± 0,9	12,4 ± 1,2	98,5 ± 9,5	37,4 ± 3,9	61,1 ± 6,4
1923	9,0 ± 1,1	11,3 ± 1,3 ^a	81,9 ± 7,9 ^a	33,3 ± 4,15 ^a	48,6 ± 4,5 ^a
1728	8,9 ± 0,9 ^b	11,3 ± 1,2 ^a	92,8 ± 8,8	34,2 ± 3,8	58,5 ± 6,3

Tabla 12. Resultados de valores promedio ± SD de Masa de hemoglobina y volúmenes de sangre, eritrocitos y plasmático en mujeres residentes en diferentes altitudes. Hbtot: masa total de hemoglobina relativa al peso corporal total, Hbtot LG: masa total de hemoglobina relativa al peso libre de grasa, VSLG: volumen de sangre relativo al peso libre de grasa, VE: volumen de eritrocitos relativo al peso libre de grasa, VP: volumen plasmático relativo al peso libre de grasa. ^a: Diferencia estadísticamente significativa con las demás altitudes (Tukey con $p < 0.05$); ^b: Diferencia estadísticamente significativa entre estas dos altitudes (Tukey con $p < 0.05$).

Concentración de hemoglobina venosa

El valor más alto se encontró en la altitud 1923 m, seguido del grupo de 2600 m entre los cuales no se aprecia diferencia estadísticamente significativa pero sí entre ellos y los datos de los grupos de 2130 m y 1728 m ($p < 0.05$)

Hematocrito

El valor más elevado del Htc se aprecia en la altitud 1923 m con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con las demás altitudes. El valor más bajo corresponde a la altitud 1728 m. Ver tabla 13.

Concentración de hemoglobina corpuscular media

El mayor valor se aprecia en las altitudes 2600 m y 1923 m sin encontrar una diferencia significativa entre ellas pero sí se aprecia diferencia significativa entre las altitudes 2180m y 1728 m ($p < 0.05$)

Altitud (m)	[Hb] (g/dL)	Htc (%)	HCMC (%)	SO ₂ (%)
2600	14,9 ± 1,1 ^a	43,3 ± 2,8	34,6 ± 1,7 ^b	94,7 ± 1,3 ^c
2180	13,8 ± 0,7	41,8 ± 2,1	33,2 ± 1,5	95,3 ± 1,2 ^c
1923	15,2 ± 0,8 ^a	44,6 ± 2,4 ^a	34,0 ± 1,0	96,5 ± 1,1
1728	13,4 ± 1,0	40,6 ± 2,8	33,0 ± 1,6 ^b	96,4 ± 0,7 ^c

Tabla 13. Resultado de valores promedio ± SD de concentración de hemoglobina venosa ([Hb]), hematocrito (Htc), concentración de hemoglobina corpuscular media (HCMC) y saturación de oxígeno en sangre capilar del lóbulo de la oreja (SO₂) en mujeres residentes de diferentes altitudes.

^a: Diferencia estadísticamente significativa con las demás altitudes (Tukey con $p < 0.05$)

^b: Diferencia significativa entre la menor altitud y la señalada (Tukey con $p < 0.05$)

^c: Diferencia significativa entre las altitudes señaladas (Tukey con $p < 0.05$)

Saturación de oxígeno en sangre capilar

La saturación presenta una correlación significativa inversa con la altitud (coeficiente de Pearson $r = -0,56$) al nivel $p < 0.01$. La menor saturación se encontró en la altitud 2600 m. La mayor saturación se presentó en la altitud 1923 m y en 1728 m. Entre estas dos altitudes no se encontró diferencia significativa pero sí entre ellas y las otras dos altitudes ($p < 0.05$).

Se realizó un comparativo entre las diferencias de la saturación según la fase del ciclo menstrual en las mujeres que no reportaron el uso de medicamentos hormonales, fue un total de 88 mujeres ($n = 88$) y se compararon las medias de la SO₂ medida en sangre capilar del lóbulo de la oreja, según nivel altitudinal. Se encontró que en las altitudes mayores (2600m y 2180m), las mujeres que se encontraron en la fase luteal del ciclo menstrual, presentaron un nivel más elevado de saturación, mientras que en las altitudes menores (1923m y 1780m), presentan un promedio más alto de saturación quienes se encontraron en fase folicular. La saturación más alta se encontró en las mujeres en fase folicular de la altura 1923 m, seguida de las mujeres en fase folicular de la altura 1728m. Ver gráfico 4. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La fase del ciclo menstrual se estableció según los datos de anamnesis reportados por las pacientes en la historia clínica.

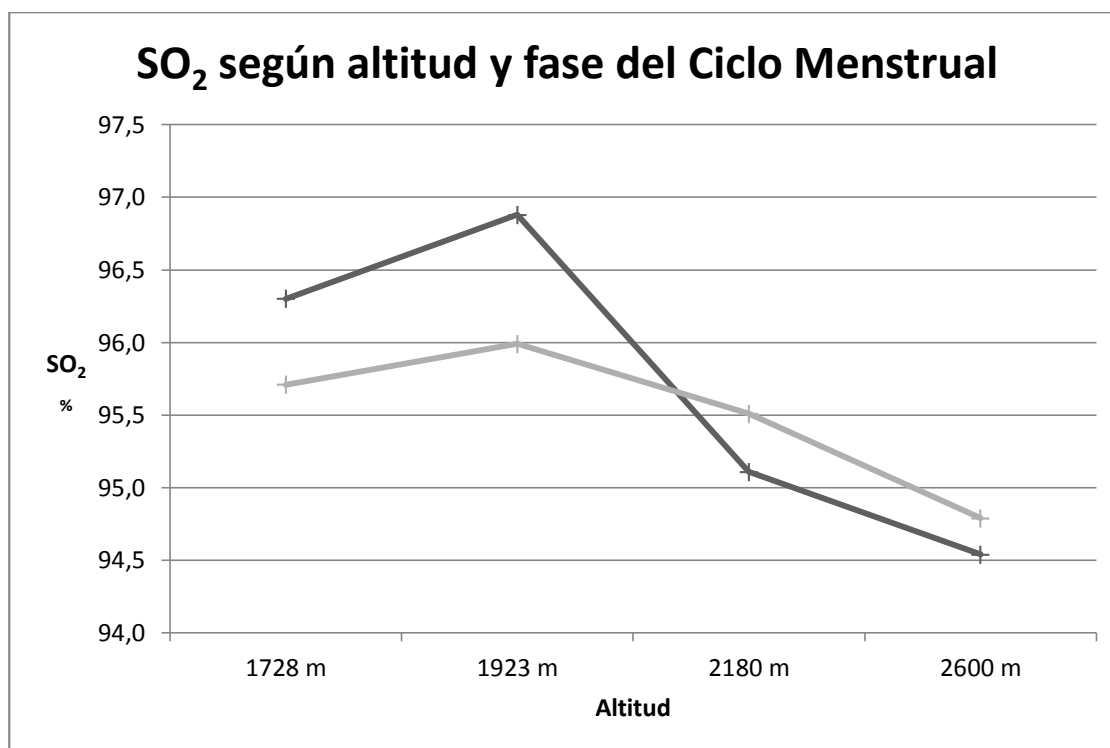


Figura 6. Promedios comparativos de la saturación de oxígeno en sangre capilar según fase del ciclo menstrual y nivel altitudinal en mujeres sin ingesta de anovulatorios. Línea negra: Fase folicular; línea gris: fase luteal

5.3 Diferencias entre sexos

Se encontró un incremento a favor del sexo masculino en los valores de todas las variables hematológicas examinadas, a excepción de saturación capilar de Hb, en donde el incremento fue a favor del sexo femenino. Ver tabla 14

Altitud (m)	Δ Hbtot (%)	Δ Hbtot LG (%)	Δ [Hb] (%)	Δ Htc (%)	Δ HCMC (%)	Δ VS LG (%)	Δ VP LG (%)	Δ VE LG (%)	Δ SO ₂ (%)
2600	25,4	14,7	13,1	11,8	1,1	14,3	6,2	25,1	- 0,8
2180	28,8	15,7	10,4	9,1	0,4	20,3	14,9	27,7	- 0,1
1923	30,1	21,5	13,1	10,2	3,4	19,3	12,6	27,8	- 1,6
1728	24,5	16,9	11,9	11,5	0 ^b	14,2	12,9	24,2	- 0,6

Tabla 14. Expresión del incremento (Δ), en porcentaje, de las variables masa total de hemoglobina (Hbtot), masa total de hemoglobina libre de grasa (Hbtot LG), concentración de hemoglobina venosa ([Hb]), hematocrito (Htc), concentración de hemoglobina corpuscular media (HCMC), volumen sanguíneo (VS), volumen plasmático (VP), volumen de eritrocitos (VE) y saturación de hemoglobina de sangre obtenida del lóbulo de la oreja (SO₂). ^b: No se encontró diferencia en la HCMC en esta altura entre ambos sexos.

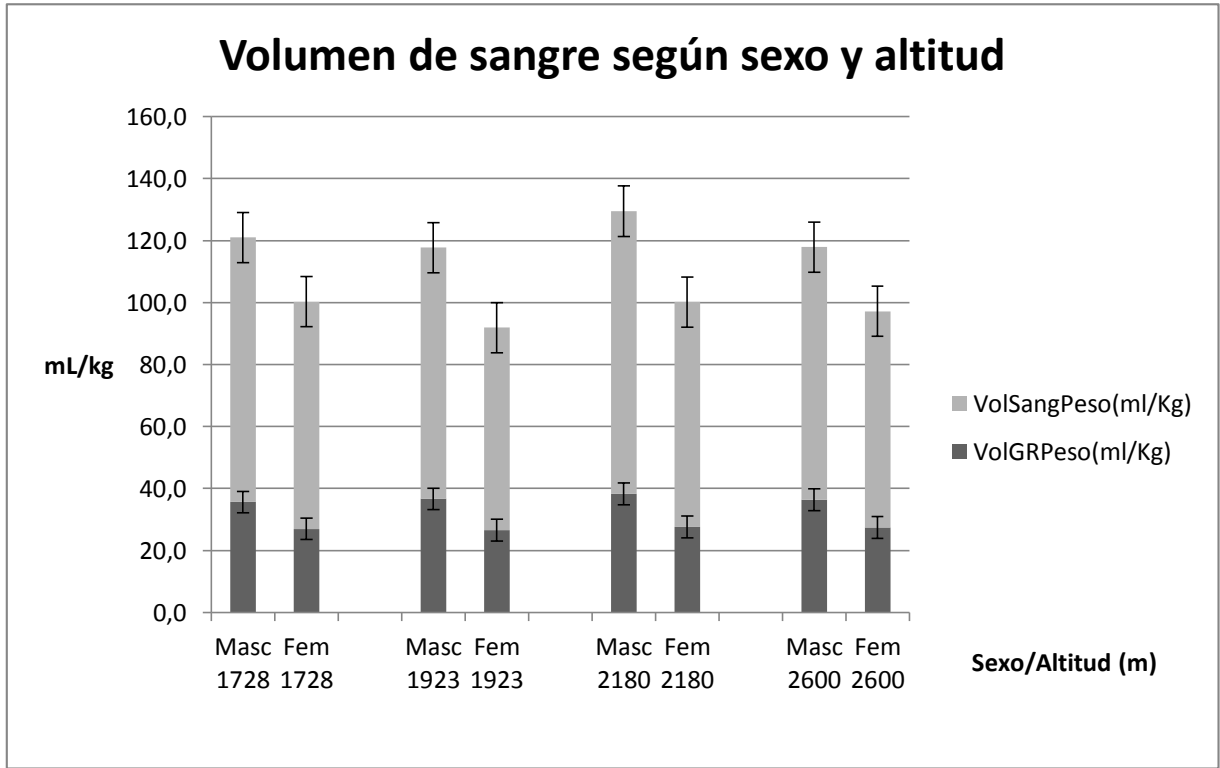


Figura 7. Comparación de volúmenes de sangre \pm DS entre sexos. El sexo masculino presenta niveles más elevados en las variables examinadas en relación al sexo femenino en todas las altitudes. VP: Volumen de plasma; VE: Volumen de eritrocitos.

5.4. Discusión de los resultados

El propósito de este trabajo fue determinar la altura sobre el nivel del mar y el grado de hipoxia ambiental correspondiente a partir del cual grupos de colombianos adultos saludables (nativos y/o habitantes de la altura intermedia) incrementan su eritropoyesis cuantificada por la Hbtot.

Se estudió la respuesta eritropoyética manifestada en la Hbtot, [Hb], Htc y su repercusión en los volúmenes de sangre, eritrocitos y plasmático. Los resultados obtenidos en la [Hb] y en el Htc dependen directamente de la dinámica del agua y los electrolitos en los diferentes espacios. En cierta medida están supeditados a la acción de diversas hormonas que regulan los niveles de agua en el organismo. Otro factor importante a tener en cuenta es la altitud, por cuanto se conoce que con incrementos en la altitud ocurren fenómenos de hemoconcentración (Hannon et al, 1969), (Sawka, 2000), (Lundby et al, 2008), (Katja, 2003). Los resultados de la [Hb] y el Htc en ambos sexos mostraron un

incremento significativo en la altitud 1923m, sin embargo es diferente a lo encontrado para la Hbtot en la altitud 2180m. Se encontró una buena correlación entre VE y la Hbtot en los hombres (coeficiente r de Pearson = 0,88 con $p < 0.05$) y en las mujeres r de Pearson = 0,9 con $p < 0.01$). La correlación de la [Hb] con la Hbtot no fue buena en el presente estudio (coeficiente de Pearson en hombres = 0,45. El coeficiente de Pearson para el Hct en hombres = 0,4 y 0,2 en las mujeres. La utilidad de la [Hb] y el Hct es por consiguiente discutida como marcadores de adaptación a la altitud, estando de acuerdo con lo anotado por Storz (2008).

La población de estudio fue constituida por sujetos con un nivel de actividad física calificado como bajo o moderado para evitar la influencia que pudiera tener la práctica deportiva en los resultados de las variables hematológicas. Todos residentes en los últimos tres años en el nivel altitudinal analizado, en quienes se descartaron condiciones que afectan la eritropoyesis aparentes al examen clínico. Los resultados presentados, son fruto del efecto natural de un nivel altitudinal intermedio entre 1728m y 2600 m, en un laboratorio de ambiente natural sin ningún tipo de estímulo eritropoyético adicional. Se utilizó la medición de la Hbtot por ser considerado el método más pertinente para evaluar la respuesta eritropoyética a la hipoxia hipobárica (Brugniaux, 2007), ya que es un método independiente de las variaciones de los volúmenes sanguíneos

Una revisión sistemática de la literatura permite afirmar que este es el primer estudio que compara el efecto sobre la Hbtot en adultos no deportistas entre 18 y 30 años, en el rango altitudinal comprendido entre 1780 msnm 2600 msnm, sin otro estímulo diferente de la PO_2 natural de estas altitudes.

Con los resultados obtenidos se corroboró que la respuesta, difiere en ambos sexos. Se encontró una respuesta más elevada en el sexo masculino en cuanto a valores de Hbtot, Hbtot LG, VE, [Hb], Hct, VS y VP. En el sexo femenino, se apreció una mayor respuesta en la SO_2 . Los resultados de los incrementos se aprecian en la tabla 13, donde se evidencia que la mayor diferencia se encontró en la Hbtot calculada por peso corporal total y en VE entre los dos sexos. El sexo masculino posee niveles de Hbtot y de VE entre 24% y 30% más elevados que el sexo femenino. La proporción de grasa corporal es un factor importante a tener en cuenta en el momento de calcular Hbtot. La presencia de mayor masa muscular en los hombres y el consecuente incremento del consumo de oxígeno, exigen una mayor cantidad de transportador que se traduce en un incremento en la Hbtot. Además merece consideración la respuesta hormonal en las mujeres, que al actuar sobre el centro respiratorio o en la sensibilización de quimiorreceptores, genera una respuesta en la ventilación que atenúa la respuesta eritropoyética.

Estudios como los de Shrivastava et al (2010) y Gahutu et al (2013) permiten comparar la respuesta pero únicamente en las variables [Hb], Hct en altitudes 1673m, 2003m y 2118m aunque no diferenciadas por sexo en el estudio de Shrivastava y en la altitud 1768m (en hombres y en mujeres) en el estudio de Gahutu et al. Aunque estos estudios fueron realizados en sujetos de origen diferente (pobladores del Himalaya y de

África), exhiben una respuesta similar a la encontrada en el presente estudio, al menos en las variables mencionadas.

En la altura de 2600m, los resultados en hombres, para [Hb], VP y SO_2 , son similares a los reportados por Böning et al (2001), mientras que los resultados de Hbtot, Htc, VE, VS son discretamente menores. En relación a la Hbtot, en mujeres a 2600m, los resultados del presente estudio son similares a los encontrados por Böning et al (2004), que mostró una media de 9,2 g/kg en la Hbtot (en el presente estudio fue 9,5 g/kg).

En este estudio se aprecia un incremento del 7% y 9% en la Hbtot y Hbtot LG respectivamente en *hombres* entre los extremos de alturas consideradas. Se encontró una diferencia significativa entre la altitud 1728m (PB: 626 mmHg, PO_2 : 131 mmHg) y las demás. El incremento entre esta y la inmediatamente superior es de 8,5% ($p < 0.05$) si se calcula por peso corporal total y entre 4,9% a 7,5% en las diferentes altitudes si se tiene en cuenta el peso libre de grasa. La diferencia reportada en el peso corporal total y en el peso libre de grasa entre el grupo de 1728m y los demás grupos coincide con la diferencia hallada entre los mismos grupos en la Hbtot. Esto reafirma el concepto de que la Hbtot está en relación inversa con el contenido de grasa corporal.

La diferencia entre la SO_2 correspondiente a los niveles 1728m y 1923m, en los hombres, es 0,9% (sin ser estadísticamente significativa). Estos resultados sugieren que la respuesta eritropoyética sucede con diferencias muy estrechas de SO_2 . Los resultados obtenidos para la Hbtot en los hombres sugieren que el nivel de PO_2 ambiental capaz de estimular la eritropoyesis hasta el punto de manifestarse significativamente en la Hbtot se encuentra ubicado entre 128 mmHg y 131mmHg que corresponden a una altura entre 1728m y 1923m.

Tanto en hombres como en mujeres, el incremento de la altitud (disminución del PO_2 ambiental), se correlacionó con un incremento en la Hbtot. Se apreció una respuesta que debe estar conformada por unos mecanismos de control muy precisos, de tal manera que permiten que pequeños cambios en la PO_2 inspirada desencadenen una respuesta que asegure una saturación sanguínea de oxígeno y una producción mayor de Hb (por consiguiente de eritrocitos). Para la SO_2 , no se apreció diferencia estadísticamente significativa entre niveles adyacentes, sólo entre la mayor y la menor altura como lo descrito por Böning et al (2001).

En las *mujeres*, al calcular la Hbtot en relación al peso libre de grasa, se aprecia una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles 1728 y 1923 con los niveles superiores, lo que hace suponer, la existencia de un umbral altitudinal, desplazado aproximadamente 250m hacia arriba (en relación al encontrado en los hombres), muy probablemente debido, entre otros, a los factores endocrinos mencionados. En las mujeres no entrenadas se puede suponer la existencia de dicho umbral, capaz de

manifestarse como incremento en la Hbtot LG, ubicado entre 125 mmHg y 128 mmHg, que corresponden a las alturas 1923m y 2180m en el presente estudio.

Se analizó la SO_2 en 88 mujeres que no utilizan ningún tipo de medicamentos con fines terapéuticos ni anticoncepcionales. Se clasificaron los resultados según la fase del ciclo (folicular o luteal). Se encontraron niveles más elevados de saturación en las dos altitudes inferiores en las mujeres en *fase folicular*, mientras que en las altitudes mayores, la mayor saturación fue exhibida por las mujeres en *fase luteal*. Estos hallazgos permiten suponer que al transgredir el umbral hipóxico, las hormonas que predominan en la segunda fase del ciclo pueden desempeñar un papel importante en la estimulación de la ventilación, para mantener una adecuada saturación durante la fase luteal. Para caracterizar la fase del ciclo no se cuantificaron niveles hormonales, por lo cual la interpretación de los datos es únicamente clínica. Las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas y se requiere del diseño de estudios encaminados a comprender mejor esta respuesta así como la función hormonal asociada a la estimulación del centro ventilatorio según el nivel altitudinal de residencia.

6 Conclusiones

Del análisis de los resultados obtenidos se puede inferir que el grado de hipoxia dependiente de la altitud, afecta de manera diferencial la respuesta eritropoyética, estimada a partir de la Hbtot, tanto a hombres como a mujeres. Los hombres presentan Hbtot entre 14,7 y 21,5% más elevada que las mujeres en las altitudes examinadas.

Para los hombres, los resultados permiten suponer la existencia de un umbral altitudinal ubicado en la altura 1923m (equivalente a una PO_2 ambiental aproximada de 128 mmHg) manifestado por el incremento de la Hbtot en 8,5% y Hbtot LG en 5,5% en relación al nivel altitudinal inmediatamente inferior (1728m)

Para las mujeres, los resultados permiten suponer la existencia de un umbral altitudinal ubicado en la altura 2180m (equivalente a una PO_2 ambiental aproximada de 125 mmHg) manifestado por un incremento de la Hbtot LG en 8,8% en relación a los niveles altitudinales inmediatamente inferiores (1923m y 1728m)

Las mujeres presentan valores de Saturación de hemoglobina entre un 0,16% y 1,6% más elevados que los hombres en las altitudes 1728m, 1923m, 2180m y 2600m. Los valores más altos se encontraron en las menores altitudes durante la fase folicular del ciclo menstrual. En las altitudes 2180m y 2600 m los valores más altos se encontraron durante la fase luteal.

La grasa corporal total es un factor importante que se debe tener en cuenta al momento de calcular la Hbtot, principalmente en mujeres. Existe una correlación negativa entre el %GC y los niveles de Hbtot.

El VE, la [Hb] y el Htc presentaron incrementos significativos en las altitudes mayores en relación a las menores altitudes. En relación a la utilidad de la [Hb] y el Htc como marcadores de adaptación a la exposición crónica a la altitud intermedia, se puede concluir, según los resultados del presente trabajo, que tienen una utilidad limitada por cuanto están en dependencia de los volúmenes de líquido en los diferentes compartimientos corporales. Existe una variabilidad en la respuesta adaptativa a la hipoxia crónica manifestada por la diversa manera como los diferentes grupos poblacionales manejan los volúmenes de sangre, plasma y eritrocitos para mantener una saturación de oxígeno adecuada a las exigencias del desempeño en la altitud intermedia.

Consideraciones

A partir de lo observado en el presente trabajo es pertinente preguntarse si la respuesta encontrada, es similar en otros grupos poblacionales residentes de la misma altura. Se considera conveniente evaluar la respuesta en las diferentes áreas geográficas a la luz de la influencia de las diferentes líneas de mestizaje. Si se comprueba la presencia del umbral hipóxico, este debe ser tenido en cuenta al momento de evaluar los parámetros hematológicos de las personas residentes en diferentes niveles altitudinales. Así mismo, establecer unos parámetros de “normalidad” según el nivel de residencia. De igual manera, debe ser considerada esta circunstancia ante pacientes con enfermedad o riesgo para enfermedad cardiovascular o respiratoria, ya sea que posea un componente hereditario, exposicional ocupacional o ambiental.

No se tiene certeza de la existencia, en la población colombiana, de diferentes tipos de respuesta adaptativa a la hipoxia altitudinal. En este sentido, no se ha explorado la posibilidad de la existencia de mutaciones convergentes en nuestro medio.

Las consideraciones previas conducen a la necesidad de diseñar e implementar estudios que permitan tipificar la respuesta fenotípica así como su relación con su probable origen genético.

El rendimiento deportivo ha llevado a los deportistas al límite de la exigencia, persistiendo aún, muchos aspectos desconocidos en relación a los efectos del entrenamiento de alta intensidad en condiciones de hipoxia hipobárica. Existe una tendencia actual al entrenamiento en diferentes ambientes hipóxicos, lo que constituye un amplio campo de estudio que permite utilizar los resultados del presente trabajo como referencia para la construcción de nuevo conocimiento en relación a métodos razonables que protejan al atleta.

Por último, se debe mencionar la utilidad de este tipo de trabajos como aporte para la implementación del “pasaporte biológico” en el control antidopaje. Campo en el que también existe una amplia posibilidad de aplicación e investigación.

Son preguntas que bien podrían ser planteadas en el diseño de futuros trabajos de estudio.

ANEXO A

FORMATO DE PRE-SELECCIÓN. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**UBICACIÓN ALTITUDINAL DEL UMBRAL HIPOXICO PARA LA MASA TOTAL DE
HEMOGLOBINA EN POBLACIONES COLOMBIANAS**

Fecha: _____ Apellidos y Nombre _____

Fecha de Nacimiento : (dd/mm/aaaa) _____ Doc Identificación _____

GENERALES	SI	NO
¿Consume algún suplemento de Hierro ó ácido fólico ?		
¿ Ha perdido más de 3 Kg de peso en el último mes ó 6 Kg en los últimos 6 meses ?		
¿Es usted fumador(a) habitual?		
¿Consume sustancias psicoactivas (marihuana, cocaína, heroína, anfetaminas ?		
¿Lleva viviendo en éste municipio menos de tres años ?		
¿Es usted vegetariano ?		
EN LOS ÚLTIMOS SEIS MESES		
¿Ha participado en algún programa de entrenamiento físico de manera regular?		
¿ Ha presentado algún tipo de hemorragia o sangrado nasal o de las encías?		
¿ Ha presentado episodios de vómito con sangre ó vómito en cuncho de café ?		
¿ Ha presentado deposiciones negras o con sangre fresca ?		
¿ Le han diagnosticado Anemia ?		
¿ Sufre de algún tipo de Enfermedad Renal Crónica ?		
¿ Ha presentado orina con sangre ?		
¿ Ha presentado tos o expectoración con sangre ?		
EN LOS ÚLTIMOS TRES MESES		
¿Ha donado sangre?		
¿Ha recibido sangre ? (transfusión)		
¿Le han practicado algún procedimiento quirúrgico?		
¿Tiene sospecha o confirmación de embarazo?		
¿Presenta sangrado menstrual excesivo (más de 8 días)?		
¿Presenta ciclos menstruales menores de 20 días?		

Si usted ha contestado **SI** a alguna de las preguntas anteriores, usted **NO** cumple con los criterios de inclusión en este estudio. Le agradecemos su interés y colaboración. Por favor devuelva este formulario.

Si usted ha contestado **NO** a todas las preguntas anteriores, usted **SI** cumple con los criterios de inclusión iniciales en este estudio antes de la valoración médica. Le agradecemos su interés y colaboración. Por favor devuelva este formulario y pregunte al investigador el paso a seguir.

UBICACIÓN ALTITUDINAL DEL UMBRAL HIPOXICO PARA LA MASA TOTAL DE HEMOGLOBINA EN POBLACIONES COLOMBIANAS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA

Por medio del presente estudio se pretende identificar la altitud a la cual se incrementa la masa total de hemoglobina en personas nativas de diferentes alturas.

El proceso de selección implica el diligenciamiento de un formato de pre selección, lo cual es voluntario. De su veracidad depende la exclusión de las personas que no cumplan los criterios.

Una vez cumplida esta etapa se realizará historia clínica médica completa (anamnesis y examen físico), se toman peso, talla y signos vitales; Una valoración nutricional (hábitos alimentarios y antropometría) .Se aplicará un cuestionario para determinar el grado de actividad física (IPAQ).

Desde el día anterior se debe tener la dieta habitual y no debe realizar ejercicio intenso por lo menos 12 horas antes de la valoración física, medición de pliegues cutáneos y toma de muestra de sangre.

Se toma una muestra de sangre de una vena del pliegue antecubital en tubo vacutainer (aproximadamente 8 cc) para análisis de Concentración de hemoglobina y Htc. A continuación se realiza la medición de la cantidad de Monóxido de Carbono existente en la vía respiratoria del participante, previo a cualquier intervención, para lo cual el sujeto debe realizar una exhalación completa dentro de un equipo portátil (co-oxímetro). Luego de aplicar un ungüento en el lóbulo de la oreja para facilitar el flujo sanguíneo, se toma una muestra de sangre cuyo volumen es de 1 microlitro (la milésima parte de un mililitro) para medir la cantidad de carboxihemoglobina antes del procedimiento.

Posteriormente se inhala una mezcla de oxígeno más monóxido de carbono en una dosis que se calcula ajustada a la presión barométrica (en Bogotá : para mujeres 1,2 ml/kg de peso y hombres 1,3 ml/kg de peso). Esta dosis es segura y no reviste peligro de toxicidad para el sujeto objeto del estudio. Luego de respirar durante seis minutos en un aparato de vidrio (espirómetro), se exhala completamente el aire. A los cuatro minutos se hace nuevamente una medición del monóxido de carbono contenido en el aire espirado.

A los seis minutos y ocho minutos se toman nuevamente muestras de sangre del lóbulo de la oreja.

Este procedimiento se considera de riesgo mínimo (resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, artículo 11). Las complicaciones que se pueden presentar son poco frecuentes e incluyen: hematoma y reacción alérgica al desinfectante o a algún componente de la pomada utilizada.

Toda la información suministrada durante este estudio es y será confidencial y solo se utilizará para alcanzar los objetivos del mismo.

Su participación en el estudio es de carácter voluntario, por lo tanto usted es libre de rehusarse a participar o de retirarse en cualquier momento del mismo.

Yo _____ Identificado con c.c. _____ certifico que he sido informado sobre el protocolo del laboratorio, sobre los efectos adversos y las contraindicaciones absolutas y relativas. Conozco que si llegase a presentar alguna contraindicación absoluta, el protocolo no podrá realizarse. Declaro que no tengo ninguna duda en relación a los riesgos que asumo al participar en el estudio.

Afirmo que he brindado información veraz acerca de mi estado de salud. Me hago responsable de mi salud y bienestar; librando de cualquier responsabilidad a quienes lideran el actual protocolo y a la Maestría en Fisiología.

Al firmar este consentimiento informado, acepto la total responsabilidad sobre mi salud y bienestar. Igualmente, afirmo que he leído y entendido este documento y que las dudas que he presentado me han sido aclaradas en su totalidad.

Fecha: _____

Nombre y firma de participante _____

Firma Profesional Evaluador: _____

REVISIÓN POR SISTEMAS				
Piel y Faneras:				
Sistema Nervioso:				
Osteomuscular y articular:				
Respiratorio:				
Cardiovascular:				
Genitourinario:				
Digestivo:				
Hábitos alimenticios /semana		Carne roja:	Carne Blanca:	Huevo:
Lácteos:	Leguminosas:	Frutas:	Verduras:	
EXAMEN FÍSICO				
Peso (kg):	Talla (cm):	P.A (mmHg):	FC (l/min):	T(°C):
Cabeza y Cuello:				
Cardiorespiratorio:				
Abdominal:				
Extremidades:				
Piel y Faneras:				
Impresión Diagnóstica:				

Médico Evaluador: Nombre: _____

Firma: _____

ANEXO D

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FISICA MODIFICADO**IPAQ: FORMATO LARGO ULTIMOS 7 DIAS, AUTO-ADMINISTRADO.****UBICACIÓN ALTITUDINAL DEL UMBRAL HIPOXICO PARA LA MASA TOTAL DE HEMOGLOBINA EN POBLACIONES COLOMBIANAS**

Para usar con adultos jóvenes y de mediana edad.

Mediante este cuestionario pretendemos establecer el grado de Actividad Física que usted desempeña. El cuestionario está diseñado para que sus resultados puedan ser comparados con datos obtenidos de otras personas en otros centros.

Las preguntas se relacionan con su actividad en los **últimos siete días**.

DOMINIO 1: ACTIVIDAD FÍSICA EN ELTRABAJO

Esta sección se refiere a trabajos por los que usted obtiene una remuneración. Incluye los trabajos voluntarios no pagos pero que no constituyen uso de su tiempo de descanso. No incluye los trabajos en la casa por los que no recibe remuneración. No incluye mantenimiento ni labores de jardinería de su casa.

1a. **ACTIVIDAD FUERTE.** Pesadas, cansadoras extenuantes, por mínimo 10 minutos

Cuántos días de la semana: _____

Minutos de duración por día: _____

No sabe / No responde:

1b. **ACTIVIDAD MODERADA:** Subir escaleras, cargar objetos, cansadora en el tiempo pero no extenuante. Mínimo 10 minutos

Cuántos días de la semana: _____

Minutos de duración por día: _____

No sabe / No responde:

1c. **ACTIVIDAD LEVE:** Caminar (como parte del trabajo). Mínimo 10 minutos

Cuántos días de la semana: _____

Minutos de duración por día: _____

No sabe / No responde:

DOMINIO 2: ACTIVIDAD FÍSICA PARA TRANSPORTARSE

2a. ACTIVIDAD FUERTE: Se moviliza caminando. **Camina** como medio de transporte. No por trabajo ni por recreación. Solo como medio de desplazamiento. Mínimo 10 minutos.

Cuántos días de la semana: _____

Minutos de duración por día: _____

No sabe / No responde :

2b. ACTIVIDAD MODERADA: Se desplaza en **bicicleta**. No como trabajo sino como transporte. Mínimo 10 minutos

Cuántos días de la semana: _____

Minutos de duración por día: _____

No sabe / No responde :

2c. ACTIVIDAD LEVE: Se desplaza en **vehículo** automotor (moto, carro, transporte público)

Cuántos días de la semana: _____

Minutos de duración por día: _____

No sabe / No responde:

DOMINIO 3: ACTIVIDAD FÍSICA EN LA CASA

Incluye labores de mantenimiento de paredes, pisos, arreglos, atención a la familia, lavar, fregar, barrer, trapear, encerar, limpieza animales domésticos, jardinería, lavar vehículo. Realizadas por un tiempo mínimo de 10 minutos.

3a. ACTIVIDADES FUERTES. Cansadoras, extenuantes, pesadas. Cortar césped (energía de empuje), refregar pisos, cavar, cargar agua. Mínimo 10 minutos.

Cuántos días de la semana: _____

Minutos de duración por día: _____

No sabe / No responde:

3b. ACTIVIDADES MODERADAS: Cansadoras con el tiempo, no extenuantes. Barrer jardín, jardinería (podar), encerar, lavar paredes, lavar ropa manualmente. Mínimo 10 minutos.

Cuántos días de la semana: _____

Minutos de duración por día: _____

No sabe / No responde:

3c. ACTIVIDADES LEVES. Limpiar el polvo, barrer, cargar objetos livianos, ordenar.

Cuántos días de la semana: _____

Minutos de duración por día: _____

No sabe / No responde:

DOMINIO 4: ACTIVIDAD FÍSICA POR RECREACIÓN, DEPORTE Y TIEMPO LIBRE

No incluya actividades que ya mencionó. Piense solamente en tiempo libre, ejercicio y deporte.

4a. ACTIVIDAD FUERTE. Ejercicio por “fitness” más de 45 minutos, aeróbicos, (ej. Tae-bo, Taekwondo, TRX, trotar, nadar a ritmo fuerte, bicicleta durante más de 45 minutos, elíptica, juegos, competencias, entrenamientos

Cuántos días de la semana: _____

Minutos de duración por día: _____

No sabe / No responde:

4b. ACTIVIDAD MODERADA. Montar en bicicleta, trotar menos de 45 minutos, nadar a ritmo suave, jugar a ritmo moderado, patinar. “Fitness, pilates”. Entrenamiento aeróbico al 60% por menos de 45 minutos.

Cuántos días de la semana: _____

Minutos de duración por día: _____

No sabe / No responde:

4c. ACTIVIDAD LEVE. Caminar (en tiempo libre, no como transporte, ni trabajo)

Cuántos días de la semana: _____

Minutos de duración por día: _____

No sabe / No responde:

DOMINIO 5: TIEMPO QUE PERMANECE SENTADO

ENTRE SEMANA: Tiempo que permanece sentado en el trabajo, transporte y en su casa

Cuántos días de la semana: _____

Minutos de duración por día: _____

No sabe / No responde:

EN EL FIN DE SEMANA: Tiempo que permanece sentado

Cuántos días de la semana: _____

Minutos de duración por día: _____

No sabe / No responde:

CALCULO DE METS SEMANALES					
ACTIVIDAD	DIAS SEMANA	MINUTOS DIA	TOTAL MINUTOS	METS ACTIVIDAD	TOTAL METS/ SEM
EN EL TRABAJO					
FUERTE				8	
MODERADA				4	
LEVE				3,3	
TOTAL					
EN EL TRANSPORTE					
CAMINAR				6	
BICICLETA				3,3	
CONducIR				2	
DE PIE				1,5	
TOTAL					
EN EL HOGAR					
FUERTE				8	
MODERADA				4	
LEVE				3	
TOTAL					
ACTIVIDAD FISICA Y DEPORTE					
FUERTE				8	
MODERADA				4	
LEVE				3,3	
TOTAL					
SEDENTARISMO					
EN SEMANA					
FIN SEMANA					
TOTAL					
GRAN TOTAL					

CATEGORIAS
BAJA
No reporta actividad física o realiza algunas actividades que no alcanzan a clasificar en las categorías 2 o 3
MODERADA - Si cumple con uno de los siguientes criterios
3 o más días de actividades fuertes, durante 20 minutos por día
5 o más días de actividades moderadas o caminatas, durante 30 minutos por día
5 o más días de combinación de caminata, actividades moderadas o fuertes logrando por lo menos 600 MET /semana
ALTA - Si cumple con uno de los siguientes criterios
Actividades fuertes por lo menos 3 días y la acumulación de 1500 MET/semana
7 o más días combinando caminatas y actividades moderadas o fuertes, acumulando por lo menos 3000 MET/semana

Apellidos y Nombres:

Fecha:

ANEXO E				DETERMINACION MASA DE HEMOGLOBINA			
Fecha		Código Sujeto:					
Nombre		CC:					
F. Nac.		Lugar Nto:					
Tiempo Residenc:						Pres. Barométrica	
		F.U.M:				mmHg	
Peso : Kg		Talla: cts				Temperatura	
						°C	
CO adm: ml OK:							
CO Basal		[Hb]venosa: 1): 2): 3):					
CO Exha 4': ppm		[Hb]capilar: 1): 2): 3):					
CO en bolsa: ppm		Hb-CO: 1): 2):					
Vol Bolsa: Lt		HbCO 6' :				HbCO 8' :	
Hto 1 :		Hto 2:					
						OBSERVACIONES	

Bibliografía

Aitken, ML, Franklin, JL, Pierson, DJ, Schoene, RB. (1986). Influence of body size and gender on control of ventilation. *Journal of Applied Physiology*, 60 (6): 1894-9.

Antonitsis, P, Saratzis, N, Velissaris, I, Lazaridis, I, Melas, N, Ginis, G, Giavrolou, C, Kiskinis, D. (2006). Management of cervical paragangliomas: review of 15-year experience. *Langenbecks Arch Surg. Aug; 391 (4): 396-402*

Bachman, E, Feng, R, Travison, T, Li, M, Olbina, G, Ostland V, Ulloor, J, Zhang, A, Basaria S, Ganz, T, Westerman, M, Bhasin, S. (2010). Testosterone suppresses hepcidin in men: a potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(10):4743-7

Barcroft, J. (1920). Physiological effects of insufficient oxygen supply. *Nature*, 106: 125- 129.

Bauer, C, & Kurtz, A. (1989). Oxygen sensing in the kidney and its relation to erythropoietin production. *Annu. Rev. Physiol.*, 51: 845- 856.

Beall, C, Cavalleri, G, Deng, L, Elston, R, Gao, Y, Knight, J, Chaohua L, Chuan Li, J, Liang, Y, McCormack, M, Montgomery, H, Pan, H, Robbins, P, Shianna, K, Cheung, S, Tsering, N, et al. (2010). Natural selection on EPAS (HIF2a) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *PNAS*, 107 25: 11459-11464.

Beall, C. (2000). Tibetan and Andean contrasts in adaptation to high altitude hypoxia. *Adv. Exp.Med.Biol* , 475: 63-74.

Bert, P. (1878). La presión barométrica. *París: Mason*.

Bigham, A, Bauchet, M, Pinto, D, Xianyun, M, Akey, J, Mei, R, Scherer, S, Colleen, et al. (2000). Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data. *PLoS Genet*, 6 (9): 1-14.

Böning, D, Rojas, J, Serrato, M, Ulloa, C, Coy, L, Mora, M, Gómez, J, Hütler, D.(2001). Hemoglobin mass and peak oxygen uptake in untrained and trained residents of moderate altitude. *Int J Sports Med*, 22 (8): 572-578.

Böning, D, Cristancho, E, Serrato, M, Reyes, O, Mora, M, Coy, L, Rojas, J. (2004). Hemoglobin mass and peak oxygen uptake in untrained and trained female altitude residents. *Hemoglobin Int J Sports Med*, 25: 1-9.

Brothers, M, Wilber, R, Byrnes, W. (2007). Physical fitness and hematological changes during acclimatization to moderate altitude: a retrospective study. *High Alt Med Biol.* 8(3): 213-24.

Brugniaux, J & Pichon, A. (2007). Determining an erythropoietin threshold is not sufficient for accelerating erythrocyte production. *Eur J Appl Physiol.* 99:325-326

- Burge, C & Skinner, S. (1995). Determination of haemoglobin mass and blood volume with CO: evaluation and application of a method. *J Appl Physiol*, 79 (2): 623-631.
- Carroll, J. (2003). Developmental plasticity in respiratory control. *J Appl Physiology*, 94: 375 -389.
- Cediel, A, Casasbuenas, J, Cediel, J, Cifuentes, C. (2005). *Medicina Interna del síntoma a la enfermedad*. Bogotá: Ediorial Médica Celsus.p 139, 452
- Chowdhury, R, Hardy, A, Schofield, CJ Hardy, A. (2008). The human oxygen sensing machinery and its manipulation. *Chem Soc Rev*, 37(7): 1308-1319.
- Cogo, A, Campigotto, F, Fasano, V, Grazi, G. (2007). *Problems of High Altitude Medicine and Biology*. The lung at high altitude: between physiology and pathology. Cap 8 p 121 Editors: Aldashev & Naeije.
- Cohen, G, Katz-Salamon, M. (2005). Development of chemoreceptor responses in infants. *Respir Physiol Neurobiol*, 149: 233-242.
- Cremona, G, Agnaghi, R, Barderna, P, Brunetto, A, Brutsaert, T, Cavallaro, C, Clark, T, Cogo, A, Donis, R, Lanfranchi, P, Luks, A, Novello, N, Panzeta, S(2002). Pulmonary extravascular fluid acumulation in recreational climbers: a prospective study. *Lancet*, Vol 359: 303-309.
- DANE. (2005). *Estimaciones de población 1985-2005 y proyecciones de población 2005-2020 nacional, departamental y municipal por sexo y edades simples de 0 a 26 años*. Bogotá: DANE.
- Donnelly, D, Kim, I, Carle, C, Carroll, J. (2005). Perinatal hyperoxia for 14 days increases nerve conduction time and the acute unitary response to hypoxia of rat carotid body chemoreceptors. *J Appl Physiol*, 99: 114-119.
- Drabkin, D. (1951). Metabolism of the Hemin Chromoproteins. *Physiological reviews.*, 31(4):345.
- Faura, J, Ramos, J, Reynafarje, C, English, E, Finne, P. (1969). Effect of altitude on erythropoiesis. *Blood*, 33: 668-676.
- Farias, J, Jimenez, D, Osorio, J, Zepeda, A, Figueroa, C, Pulgar, C. (2013). Acclimatization to chronic intermittent hypoxia in mine workers: a challenge to mountain medicine in Chile. *Biol Res*. 46: 59-67
- Feddersen, B, Ausserer, H, Haditsch, B, Frisch, H, Noachtar, S, Straube, A (2009). Brain natriuretic peptide at altitude: relationship to diuresis, natriuresis, and mountain sickness. *Aviat Space Environ Med*, 80(2): 108-111.
- Forsey, J, Elmasry, O, Martin, R. (2009). Patent arterial duct. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 4:17
- Friedmann, B, Frese, F, Menold, E, Kauper, F, Jost, J, Bärtzsch P. (2005). Individual variation in the erythropoietic response to altitude training in the elite junio swimmers. *British journal of Sport Medicine.*, 39: 148-153.

Fundación Neumológica Colombiana. (2005). Gases Arteriales. *Manual de procedimientos*. Bogotá, Cundinamarca: Fundación Neumológica Colombiana. Obtenido de:<http://www.neumologica.org/Archivos/pimypem>

Gahutu, J. (2013). *Haematological values at moderate altitude in a low-income population*. Obtenido de Sciencedomain: <http://www.sciencedomain.org/review-history.php?iid=167&id=28&aid=1557>

Ge, Ri, Witkowski, S, Zhang, Y, Alfrey, Sivieri, M, Karlsen, T, Resaland, G, Harber, M, Stray-Gundersen, J and Levine, B. (2002). Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 92: 2361-2367.

Gonzales, G.(1998). Contribución peruana a la hematología en poblaciones nativas de altura. *Acta Andina*. 7: (2) p 105-130

Gonzales, G. (2012). Impacto de la altura en el embarazo y en el producto de la gestación. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*.; 29 (2): 242-49

Gonzalez, C, Rocher, A, Zapata, A.(2003). Arterial chemoreceptors: cellular and molecular mechanisms in the adaptative and homeostatic function of the carotid body. *Rev Neurol*, 36: 239-254.

Gore, C, Hopkins, W, Burge, C, Hopkins, W. (2005). Errors of measurement for blood parameters: a meta-analysis. *J Appl Physiol*, 99(5): 1745-1758.

Gorelov, V. (2004). Theoretical value of Hüfner's constant. *Anaesthesia*, Jan; 59(1):97.

Grimley, P and G Glenner. (1967). Histology and ultrastructure of carotid body paragangliomas. Comparison with the normal gland. *Cancer*, 20:1473-1487.

Gualdrón, M, Gutiérrez, M, Mora, M, Palomino, LF, Camelo, W. (2006). Consumo dietario de hierro y niveles de ferritina sérica en mujeres universitarias, no entrenadas, residentes a nivel del mar y en altitud intermedia. *Consumo dietario de hierro y niveles de ferritina sérica en mujeres universitarias* *Revista Med Universidad Militar Nueva Granada*, 1: 61-70.

Hannon, J, Chinn, K, Shields, J, Chinn, K. (1969). Effects of acute high-altitude exposure on body fluids. *Federation Proceedings*, 3: 1178-1184.

Hütler, M, Beneke, R, Böning, D. (2000). Determination of circulating hemoglobin mass and related quantities by using capillary blood. *Med Sci Sports Exerc*, 32:1024-1027.

Instituto Geográfico Agustín Codazzi. (1996). Diccionario Geográfico Agustín Codazzi. *Diccionario Geográfico Agustín Codazzi*. Bogotá, Cundinamarca, Colombia.p.18

Kaluz, S, Kaluzova, M, Stanbridge, E. (2008). Regulation of gene expression by hypoxia: integration of the HIF-transduced hypoxic signal at the hypoxia-responsive element. *Clin Chim Acta*, 395 (1-2): 6-13.

Katja, H, Prommer, N, Cajjal, J, Viola, T, Bhen, C, Schmidt, W.(2003). Long-term exposure to intermittent hypoxia results in increased hemoglobin mass, reduced

- plasmavolume, and elevated erythropoietin plasma levels in man. *Eur J Applied Physiol* (88): 535-43
- Kelly, P, Swanney, M, Stanton, J, Frampton, C, Peters, M, Beckert, L. (2009). Resting and exercise response to altitude in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Aviat Space and Environ Med*. Feb vol80 (2) pp.102-7
- Knight, W, Litle, J, Carreno, F, Toney, G, Mifflin, S, Cunningham, T. (2011). Chronic intermittent hypoxia increases blood pressure and expression of FosB/ Δ FosB in central autonomic regions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. May 4 doi: 101152. V 301 p:131-139
- Kratz, A, Ferraro, M, Sluss, P, Lewandrowski, K. (2004). Laboratory Reference Values. *New England Journal of Medicine*, 351: 1548-63.
- Lumb, A. (2005) Nunn's Applied Respiratory Physiology . Philadelphia. Ed Elsevier Limited.
- Luo, Y, Jiang, C, Belanger, A, Akita G, Wadsworth, S, Gregory, R, Vincent, K. (2006) Potential therapeutic gene for the treatment of ischemic disease: Ad2/HIF-1 α /VP16 enhances BNP gene expression via an HIF-1 responsive element. *Molecular Pharmacology Fast Forward*. March 28 doi:10.1124/mol.106.024968
- Massaro, G, Olivier, J, Dzikowski, C, Massaro, D. (1990). Postnatal development of lung alveoli: suppression by 13% O₂ and a critical period. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 258: L321-L327.
- Moore, L. (2001). Human genetic adaptation at high altitude. *High Alt Med Biol*. 2: 257-279.
- Mortola, J, Rezzonico, R, Lanthier, C. (1989). Ventilation and oxygen consumption during acute hypoxia in newborn mammals: a comparative analysis. *Respir Physiol*, 78:31-43.
- Mortola, J. (2004). Implications of hypoxic hypometabolism during mammalian ontogenesis. *Respir Physiol Neurobiol*, 141: 345-356.
- Mortola, J. (2005). Influence of temperature on metabolism and breathing during mammalian ontogenesis. *Respir Physiol Neurobiol*, 149: 155-164.
- Nangaku, M, Eckardt KU. (2007). Hypoxia and the HIF system in kidney disease. *J Mol Med (Berl)* 85: 1325-1330
- Nurse, C. (2005). Neurotransmission and neuromodulation in the chemosensory carotid body. *Auton Neurosci*, 120: 1-9.
- Patterson, M, Stocks, J, Nigel, T. (2004). Sustained and generalized extracellular fluid expansion following heat acclimation. *J Physiol*. 559.1 p 327-334
- Peschle, A. (1987). Human ontogenic development: studies on the hemopoietic system and the expression of homeo box genes. *Ann. NY Acad. Sci.*, 511 : 101 - 116.

- Pialoux, V, Mounier, R, Brown A, Steinback C, Rawling J, Poulin M. (2009). Relationship between oxidative stress and HIF-1 alpha mRNA during sustained hypoxia in humans. *Free Rad Biol Med*. 46: 321-326
- Prommer, N, Schmidt, W. (2005). The optimized Co-rebreathing method: a new tool to determinate total haemoglobin mass routinely. *Eur J Appl Physiol*, 95(5-6):486-495.
- Prommer, N, Schmidt, W a. (2007). Loss of CO from the intravascular bed and its impact on the optimized CO-rebreathing method. *Eur J Appl Physiol*, 100:383-391.
- Prommer, N, Ehrmann, U, Schmidt, W, Steinacker, JM, Rademacher, P, Muth, C b. (2007). Total haemoglobin mass and spleen contraction: a study on competitive apnea divers, non diving athletes and untrained control subjects. *Eur J Appl Physiol*, 101: 753-759.
- Rodríguez, J. (1998). Apuntes sobre la alimentación de la población prehispánica de la cordillera oriental de Colombia. *Maguare*, 13: 27-71.
- Rodríguez, J. (2008). *El desarrollo de la Antropología biológica en Colombia*. Obtenido de Colántropos.Colombia en la Antropología: www.humanas.edu.co/colantropos
- Rojas, J. (2002). Aspectos Fisiológicos en la adaptación a la Hipoxia Altitudinal. *Acta Biológica Colombiana*, 7: 5-16.
- Ronkainen, V, Ronkainen, J, Hanninen, S, Leskinen, H, Ruas, J, Pereira T, Poellinger, L, Vuolteenaho O, Tavi P. (2007) . Hypoxia inducible factor regulates the cardiac expression and secretion of apelin cardiac expression and secretion of apelin. *FASEB J*. Jun;21 (8):1821-30.
- Sánchez, C, Merino, C, Figallo, M. (1970). Simultaneous measurement of plasma volume and cell mass in polycythemia of high altitude. *J Appl Physiol*. V 28: 775-778
- Sawka, M and Montain, S. (2000). Fluid and electrolyte supplementation for exercise heat stress. *American Journal of Clinical Nutrition*, (72): 564-572.
- Schmidt, W. (2002). Effects of intermittent exposure to high altitude on blood volume and erythropoietic activity. *High Altitude Medicine & Biology*. 3(2):167-76
- Schmidt, W and Heinicke, K. (2008). Screening of total hemoglobin mass in triathletes and professional cyclists. *Sportmed*, 59 (6):146-152.
- Schmidt, W, and Prommer, N. (2010). Impact of alterations in total hemoglobin mass on V' O2max. *Exerc. Sport Sci. Rev.*, vol 38: 68-75.
- Schoene, RB, Robertson, HT, Pierson,DJ, Peterson ,AP.(1981)Respiratory drives and exercise in menstrual cycles of athletic and non athletic women. *J. Appl. Physiol*. 50, 1300-1305
- Semenza, G. (2011). Oxygen sensing, homeostasis, disease. *N Engl J Med*. 365: 537-547
- Semenza, G. (2010). Oxygen homeostasis. *Syst Biol Med*, 2: 336-361.
- Semenza, G. (2006). Regulation of gene expression by HIF-1. *Novartis Found Symposium* (págs. 272: 2-8, 8-14). Baltimore: Novartis.

- Semenza, G. (2004). Hidroxilation of HIF-1 α :oxygen sensing at the molecular level. *Physiology .Bethesda*, 19: 176-182.
- Shrivastava, A, Goyal, A, Negi, K. (2010). Effect of high altitude on haematological parameters. *Indian Journ Prev Soc Med*, 41: # 1 y 2.
- Simonson, T, Yang, Y, Huff, Ch, Yun, H, Qin, G, Witherspoon D, Bai, Z, Lorenz, F, Xing, J, Jorde, L, Prchal, J, Ge, R (2010). Genetic Evidence for High-Altitude Adaptation in Tibet. *Science*, 329:72-74.
- Storz, J, Moriyama, H. (2008). Mechanisms of Hemoglobin Adaptation to High Altitude Hypoxia. *High Altitude Medicine & Biology*, 9 (2): 148-157.
- Stroka, D, Burkhardt, T, Desbaillets, I, Wenger R, Neil, D, Bauer, C, Gassmann, M, Candinas, D. (2001). HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia. *FASEB J* 15: 2445-2453
- Swenson, E. (1997). High altitude diuresis; Fact or fancy. *Hypoxia: Women at altitude* (págs. 272-283). Lake Louise- Canadá: Queen City Printers Inc.Burlington, Vermont.
- Teppema, L and Dahan, A (2010). The Ventilatory Response to Hypoxia in Mammals: Mechanisms, Measurement, and Analysis. *Physiol Rev*, 90: 675-754.
- Thomsen, J, Fogh-Andersen, N, Bulow, K, Devantier, A. (1991). Blood and plasma volumes determined by carbon monoxide gas, ^{99m}Tc-labelled erythrocytes, ¹²⁵I-albumin and the T 1824 technique. *Scand J Clin Lab Invest*, 51 (2): 185-190.
- Thirup, P (2003). Haematocrit: within-subject and seasonal variation. *Sports Med*. V 33. P 231-243
- Vahid, Z, Reza, A, Ali, M. (2008). Pulmonary Function Parameters Changes at Different Altitudes in Healthy Athletes. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2:79-84.
- Valizadeh, A, Faramoushi, M, Rezaei, M. (2012). Comparison of pulmonary function parameters changes at different altitudes in female athletes. *Annals of biological research*, 3:1600-1606.
- Von Wussow, U, Klaus, H, Pagel, H. (2005). Is the renal production of erythropoietin controlled by the brain stem? *Am J Physiol/Endocrinol Metb*, 289 (1): E82-E86.
- Ward, D, Voter, W, Karan, S. (2007). The effects of hypo-and hyperglycaemis on the hypoxic ventilator response in humans. *Journal of Physiology*, 582: 859-869.
- Ward, M, Milledge, J, West, J. (2001) *High Altitude Medicine and Physiology* Chapman and Hall, London.
- Weil JV, J. G. (1968). The red cell mass-arterial oxygen relationship in normal man. *J Clin Invest*, 47:1627-1639.
- Weil, J, Byrne-Quinn, E, Sodal, I, Friesen, W. (2007). Hypoxic Ventilatory Drive in Normal Man. *Journal of Physiology*, 49: 859-869.

West, J. (2001). High Altitude. An Exploration of Human Adaptation. En T. S. Hornbein, & R. Schoene, *An Exploration of Human Adaptation*. (pág. 38). New York: Marcel Dekker, Inc.

West, J. (2006). Human responses to extreme altitude. *Integrative and Comparative Biology*, 46: 25 - 34.

West, J. (2008). A New Approach to Very-High-Altitude Land Travel: The Train to Lasha, Tibet. *Annals of Internal medicine*, 149: 898-900.

West, JB (2012). Editorial. *High Altitude Medicine and Biology*. V 13 n2

Windsor, J. R., & Rodway, G. (2007). Heights and haematology: the story of haemoglobin at altitude. *Postgrad Med J*, 83: 148-151.

Wood, W. (1976). Haemoglobin synthesis during human fetal development. *Br:Med.Bull*, 32: 282 - 287.

Xu, F, Severinghaus, J. (1998). Rat brain VEGF expression in alveolar hypoxia: possible role in high-altitude cerebral edema. *J Appl Physiol*, 85(1): 53-57.

Zitsmann, M. (2008) Effects of testosterone replacement and its pharmacogenetics on physical performance and metabolism. *Asian J Androl*. 10: 364-72