



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Comportamiento de los indicadores de la eritropoyesis y el estado del hierro en población universitaria colombiana a diferentes alturas

ANDREA CATALINA TROMPETERO GONZÁLEZ

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas (División de Fisiología)
Bogotá, Colombia
2014

Comportamiento de los indicadores de la eritropoyesis y el estado del hierro en población universitaria colombiana a diferentes alturas

ANDREA CATALINA TROMPETERO GONZÁLEZ

Tesis de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Fisiología

Director (a):
Ph.D. Edgar Cristancho Mejía

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas (División de Fisiología)
Bogotá, Colombia
2014

A mi familia, mi esposo, equipo de trabajo, amigos y cada persona que me apoyó en este proceso. Gracias a su colaboración fue posible cumplir este sueño.

El mejor placer en la vida es hacer lo que la gente te dice que no puedes hacer.

WALTER GAGEHOT

Agradecimientos

Quiero agradecer especialmente a mi equipo de trabajo, sin su apoyo, colaboración, creatividad y entusiasmo esta tesis no habría sido posible.

Agradezco al Dr. Edgar Cristancho por ser un excelente guía, profesor y tutor. Muchas gracias por sus enseñanzas, por su paciencia y por darme la oportunidad de trabajar en tan importante proyecto..

A mi amigo y compañero William Benavides le doy gracias por colobararme y apoyarme durante todo este proceso. Gracias por ser tan excelente compañero de equipo.

A Angélica Barrera mil gracias por ayudarnos desinteresadamente, por ser mi gran apoyo en esas largas jornadas de trabajo y por ser ese ser tan lleno de luz que nos ilumino el camino.

Muchas gracias a cada uno de los voluntarios que hicieron posible este proyecto, gracias a ellos conocemos un poco más de la fisiología de las alturas.

Gracias a las diferentes instituciones y municipios que participaron, por abrirnos sus puertas y recibirnos con calidez.

Muchísimas gracias a mi familia que siempre estuvo ahí para ayudarme y que me acompañaron durante todo el proceso.

A mi gran amor y esposo, por ser ese ser incondicional, por creer en mí y ayudarme a levantar cuando no tenía fuerzas de seguir. Gracias Amor.

Gracias a mis amigas que estuvieron todo el tiempo pendientes de mí. Muchas gracias.

Gracias a la Universidad Nacional de Colombia, Colciencias, Coldeporte y la UCEVA por todo el apoyo.

Resumen

El presente estudio pretendió determinar el comportamiento de algunos indicadores de la eritropoyesis y del estado del hierro a diferentes alturas en población universitaria colombiana. Participaron en el estudio un total de 69 mujeres y 67 hombres entre 18 y 30 años divididos en cuatro alturas: 1728m.s.n.m (22 mujeres y 20 hombres), 1923m.s.n.m (5 hombres y 5 mujeres), 2180m.s.n.m (5 hombres y 5 mujeres), 2600m.s.n.m (37 hombres y 37 mujeres). Los datos antropométricos en mujeres fueron: peso $54,4 \pm 7,5$ kg, talla $157,4 \pm 4,9$ cm, IMC $22 \pm 2,9$ kg/m², y en hombres: peso $60 \pm 1,4$ kg, talla $165,0 \pm 12,7$ cm, IMC $22,3 \pm 3,9$ kg/m². Todos los participantes se encontraron clínicamente sanos, con un nivel de actividad física entre bajo a moderado (cuestionario internacional de actividad física IPAQ) y refirieron el consumo diario de alimentos con contenido de hierro (encuesta de frecuencia de consumo de alimento) . Con el incremento de la altura se halló un aumento en los valores de las variables: EPO, [Hb], Hct, Reticulocitos y sTfR; y un descenso en la ferritina y SaO₂ . Los hombres presentaron valores más altos en cada una de las alturas de Hct, [Hb], ferritina y sTfR y las mujeres de EPO y SaO₂. No se evidenció un umbral ni tendencias en las variables quizás por el pequeño tamaño muestral. La respuesta de adaptación a la hipoxia crónica por parte de la población estudiada indica un incremento de la eritropoyesis a pesar de cambios no significativos en la EPO probablemente por la gran variabilidad entre individuos y/o la pequeña distancia entre las alturas estudiadas.

Palabras clave: hipoxia, eritropoyetina, ferritina, receptor soluble de transferrina,

Abstract

The present research aimed to determine the behavior of some indicators of erythropoiesis and iron status at different altitudes in Colombian university population. A total of 69 women and 67 men between 18 and 30 years old participated divided into four altitudes: 1728m (22 women, 20 men), 1923m (5 men, 5 women), 2180m (5 men, 5 women), 2600m (37 men, 37 women). Anthropometric data on women were: weight $54,4 \pm 7,5$ kg, height $157,4 \pm 4,9$ cm, BMI $22 \pm 2,9$ kg/m², and on men: weight $60 \pm 1,4$ kg, height $165,0 \pm 12,7$ cm, BMI $22,3 \pm 3,9$ kg/m². All participants were found clinically healthy, with a level of physical activity among low to moderate (International Physical Activity Questionnaire IPAQ) and reported daily consumption of foods containing iron (survey of frequency of consumption of food). With increasing altitudes the values of the variables were found increased: EPO; [Hb], Hct, reticulocytes and sTfR; and a fall in ferritin and SaO₂. Men had higher values in each of the altitudes of Hct, [Hb], ferritin and sTfR and women had higher values of EPO and SaO₂. A threshold of reticulocyte were found at 2600m and for ferritin at 1923m. No trends in other variables were evidenced perhaps by the small sample size. The adaptive response to chronic hypoxia by the population of the four altitudes indicates increased erythropoiesis despite no significant changes in the EPO probably by the large variability between individuals and / or small distance between the studied altitudes.

Key words: Erythropoietin, hypoxia, ferritin, transferrin receptor.

Tabla de Contenido

Resumen.....	V
Abstract	V
Lista de Figuras	IX
Lista de Gráficos.....	IX
Lista de Tablas	X
Lista de Símbolos y Abreviaturas	XII
Introducción y Justificación	10
1. Objetivos.....	13
Objetivo General	13
Objetivos Específicos	13
2. Marco Teórico	13
Introducción.....	13
Eritropoyesis.....	16
Indicadores de la Eritropoyesis	17
<i>Eritropoyetina (Epo)</i>	17
▪ <i>Hemorragia</i>	19
• Sueño.....	20
• <i>HIF-1 (Factor Inducible por hipoxia)</i>	21
• <i>Anemia</i>	23
<i>Reticulocitos</i>	24
Metabolismo del Hierro	24
<i>Distribución del hierro</i>	24
<i>Fuentes de hierro</i>	25
<i>El Ciclo del Hierro a través de los Diferentes Compartimentos</i>	26
• <i>Absorción</i>	26
• <i>Transporte del hierro y captación celular</i>	28
• <i>Factores que afectan la absorción del hierro</i>	30
• <i>Pérdidas de hierro</i>	32
Indicadores del Metabolismo del Hierro	33
<i>Ferritina</i>	33
<i>Receptor Soluble de Transferrina</i>	35
Índice sTfR/log Ferritina.....	36
Saturación Arterial de Oxígeno (SaO ₂)	37
Concentración de Hemoglobina	38
Hematocrito	40
Respuestas Agudas a la Exposición a la Altura.....	41
Respuestas Crónicas a la Exposición a la Altura.....	42
3. Materiales y Métodos.....	44
Diseño Metodológico:.....	44
Diseño del Estudio:	45
Población:.....	45

Lugar:	45
Criterios de Exclusión:.....	45
Variables:	46
Consideraciones Éticas.....	51
Bioseguridad:	51
Procedimientos.....	52
Proceso de selección de los sujetos.....	52
Análisis Estadístico	63
4. Resultados.....	63
Resultados Mujeres.....	64
Datos Antropométricos	64
Saturación arterial de oxígeno (SaO ₂).....	64
Concentración de hemoglobina [Hb]	66
Hematocrito (Hct).....	67
Reticulocitos	68
Eritropoyetina (EPO).....	68
Ferritina.....	69
Receptor soluble de transferrina (sTfR).....	69
Índice sTfR/log ferritina	70
Resultados Hombres.....	71
Datos Antropométricos	71
Saturación arterial de oxígeno (SaO ₂).....	71
Concentración de hemoglobina [Hb]	72
Hematocrito (Hct).....	73
Reticulocitos	73
Eritropoyetina (EPO).....	74
Ferritina.....	74
Receptor soluble de transferrina (STfR).....	75
Índice sTfR/log ferritina	76
Análisis de Correlación.....	77
Saturación arterial de oxígeno (SaO ₂) y Reticulocitos.....	77
Saturación arterial de oxígeno (SaO ₂) y Hematocrito.....	77
Saturación arterial de oxígeno (SaO ₂) y concentración de Hemoglobina [Hb]	78
Correlación entre Ferritina y Reticulocitos.....	79
Concentración de Hemoglobina [Hb] y Hematocrito.....	80
Comparaciones entre Géneros	81
Saturación arterial de oxígeno (SaO ₂).....	81
Concentración de Hemoglobina [Hb].....	82
Hematocrito	82
Reticulocitos	83
Eritropoyetina (EPO).....	83
Ferritina.....	84
Receptor Soluble de Transferrina (sTfR).....	85
Índice sTfR/log ferritina	85
5. Discusión.....	86
6. Conclusiones	93
7. Consideraciones y Recomendaciones	94

8. Anexos	95
Anexo No. 1.....	95
FORMATO DE TAMIZAJE – CRITERIOS DE EXCLUSION	95
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA.....	95
Anexo No. 2.....	96
FORMATO DE HISTORIA CLÍNICA.....	96
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA.....	96
Anexo No. 3.....	98
VALORACIÓN ANTROPOMÉTRICA Y DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS	98
Anexo No. 4.....	100
CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FISICA	100
IPAQ: FORMATO LARGO ULTIMOS 7 DIAS, AUTO-ADMINISTRADO.	100
Anexo No. 5.....	105
FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	105
9. Bibliografía	106

Lista de Figuras

Figura 1: Ecuación de la Glicólisis	14
Figura 2 : Ecuación de la Fotosíntesis	14
Figura 3: Ecuación del Metabolismo Oxidativo	14
Figura 4: Hemo.	16
Figura 5: Grupo hemo sin y con oxígeno.....	16
Figura 6: Representación esquemática de la eritropoyesis.....	17
Figura 7: Mecanismo de regulación del HIF-1 α	22
Figura 8: Ciclo de activación-degradación de HIF-1 α	22
Figura 9: Absorción del hierro en el duodeno.	28
Figura 10: Ciclo de la Transferrina.....	29

Lista de Gráficos

Gráfico 1: Recta de SaO ₂ para las cuatro alturas.	65
Gráfico 2: Comparación de la % SaO ₂ en mujeres en la fase luteal, folicular y menstruación, a las cuatro alturas	66
Gráfico 3: Recta de [Hb] para las cuatro alturas.....	67
Gráfico 4: Recta de Hct para las cuatro alturas.....	67
Gráfico 5: Recta de reticulocitos para las cuatro alturas..	68
Gráfico 6: Recta de ferritina para las cuatro alturas.	69
Gráfico 7: Recta de sTfR/log ferritina para las cuatro alturas.....	70
Gráfico 8: Recta de SaO ₂ para las cuatro alturas.....	72
Gráfico 9: Recta de [Hb] para las cuatro alturas.....	72
Gráfico 10: Recta de Hct para las cuatro alturas.....	73
Gráfico 11: Recta de reticulocitos para las cuatro alturas.	74
Gráfico 12: Recta de ferritina para las cuatro alturas.	75
Gráfico 13: Correlación sTfR vs altura en hombres.....	76
Gráfico 14: Recta del sTfR para las cuatro alturas.....	76
Gráfico 15: Correlación entre SaO ₂ y reticulocitos en mujeres.....	77
Gráfico 16: Correlación SaO ₂ y reticulocitos en hombres.....	77
Gráfico 17: Correlación entre SaO ₂ y hematocrito en mujeres.....	78
Gráfico 18: Correlación entre SaO ₂ y hematocrito en hombres.....	78
Gráfico 19: Correlación entre SaO ₂ y [Hb] en mujeres..	79
Gráfico 20: Correlación entre SaO ₂ y [Hb] en hombres.....	79
Gráfico 21: Correlación ferritina vs reticulocitos en mujeres..	80
Gráfico 22: Correlación ferritina vs reticulocitos en hombres.	80
Gráfico 23: Correlación entre concentración de Hb y hematocrito en mujeres.	81
Gráfico 24: Correlación [Hb] vs hematocrito en hombres.....	81
Gráfico 25: Saturación arterial de oxígeno en ambos géneros en las cuatro alturas.	82
Gráfico 26: [Hb] en ambos géneros en las cuatro alturas.	82

Gráfico 27: Hct en ambos géneros en las cuatro alturas.....	83
Gráfico 28: Reticulocitos en ambos géneros en las cuatro alturas.....	83
Gráfico 29: EPO en los géneros y en las cuatro alturas.....	84
Gráfico 30: Ferritina en ambos géneros y en las cuatro alturas.....	84
Gráfico 31: sTfR en ambos géneros y en las cuatro alturas.....	85
Gráfico 32: Distribución del Índice sTfR/log Ferritina en ambos géneros en las cuatro alturas.....	85

Lista de Tablas

Tabla 1: Componentes que contienen hierro y están involucrados en la producción de energía.....	25
Tabla 2: Rango Normal de la Media de la Concentración de Ferritina Sérica de acuerdo al Género y Edad.....	34
Tabla 3: Valores de EPO, reticulocitos, ferritina y sTfR en diferentes alturas y géneros.....	37
Tabla 4: Valores de saturación arterial de oxígeno en diferentes alturas y poblaciones.....	38
Tabla 5: Concentración de hemoglobina y hematocrito a diferentes alturas en Colombia.....	39
Tabla 6: Valores de puntos de corte de la concentración de masa de hemoglobina para determinar anemia.....	39
Tabla 7: Concentración de hemoglobina y hematocrito a diferentes alturas en diferentes países.....	40
Tabla 9: Datos estudio piloto y municipios de la presente investigación.....	48
Tabla 10: Datos EPO estudio piloto.....	48
Tabla 11: Tamaños de muestra totales usando diferentes.....	50
Tabla 12: Tamaños de muestra estimado por municipio.....	50
Tabla 13: Tamaños de muestra estimado final por municipio.....	50
Tabla 14: Sujetos que respondieron a la convocatoria. F: Femenino, M: Maculino.....	52
Tabla 15: Clasificación de los resultados de los tamizajes.....	53
Tabla 16: Duración del ciclo menstrual y días de menstruación en las cuatro alturas.....	53
Tabla 17: Regularidad en la menstruación en las mujeres en las cuatro alturas.....	54
Tabla 18: Planificación en las mujeres en las cuatro alturas.....	54
Tabla 19: Planificación en las mujeres en las cuatro alturas.....	55
Tabla 20: Porcentaje grasa.....	56
Tabla 21: Sujetos excluidos durante la valoración médica, antrópometrica y de hábitos alimentarios.....	56
Tabla 22: Frecuencia de consumo de alimentos en los cuatro municipios en las mujeres.....	59
Tabla 23: Frecuencia de consumo de alimentos en los cuatro municipios en los hombres.....	60
Tabla 24: Cantidad de sujetos excluidos de acuerdo a los resultados de IPAQ.....	61
Tabla 25: Sujetos totales incluidos en el estudio.....	61

Tabla 26: Datos antropométricos de las participantes mujeres.	64
Tabla 27: SaO ₂ según la fase del ciclo menstrual.	66
Tabla 28: Datos de las variables saturación arterial de oxígeno (SaO ₂), Hematocrito (Hct), concentración de hemoglobina ([Hb]), actividad de eritropoyetina (EPO) y Reticulocitos.	68
Tabla 29: Datos de las variables Ferritina, receptor soluble de transferrina (sTfR) y el índice sTfR/log Ferritina.	70
Tabla 30: Datos antropométricos de los participantes hombres.	71
Tabla 31: Datos de las variables saturación arterial de oxígeno (SaO ₂), Hematocrito (Hct), concentración de hemoglobina [Hb] y actividad de eritropoyetina (EPO) en hombres.	74
Tabla 32: Datos de de las variables Ferritina, Reticulocitos, receptor soluble de transferrina (sTfR) e índice sTfR/log ferritina en hombres.	75

Lista de Símbolos y Abreviaturas

Símbolo	Término	Unidad SI
[Hb]	Concentración de hemoglobina	g/dL
Hct	Hematocrito	%
SaO ₂	Saturación arterial de oxígeno	%
Tf	Transferrina	
TfR	Receptor de transferrina	
sTfR	Receptor soluble de transferrina	µg/ml
sTfR/Log ferritina	Índice receptor soluble de transferrina sobre el logaritmo de la ferritina.	
HIF-1	Factor inducible por hipoxia	
HIF-1α	Factor inducible por hipoxia subunidad alfa.	
HIF-1β	Factor inducible por hipoxia subunidad beta.	
m.s.n.m	Metros sobre el nivel del mar	m
EPO	Eritropoyetina	mIU/mL
CO ₂	Dióxido de carbono	
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno	mmHg
PACO ₂	Presión alveolar de oxígeno	mmHg
PaCO ₂	Presión arterial de dióxido de carbono	mmHg
PO ₂	Presión de oxígeno	mmHg
O ₂	Oxígeno	
H ₂ O	Agua	
ATP	Adenosín trifosfato	
=CH-	Metileno	
Fe ²⁺	Hierro Ferroso	
Fe ³⁺	Hierro Férrico	
ADN	Ácido desoxirribonucleico	
ARNm	Ácido ribonucleico	
NH ₃ -	Grupo amino/amoniaco	
COO-	Grupo carboxilo	
EPOr	Receptor de eritropoyetina	
JAK2	Janus quinasa	
CFUe	Proeritroblasto	
SH ₂	Región homóloga de Src	
STAT5	Transductor de señal y activador de factor de transcripción	
MAPK quinasa	Proteína de señalización	

Símbolo	Término	Unidad SI
Grb2	Proteína adaptadora	
SOS	Factor intercambiador de nucleótidos	
PIE	Elemento inducible de prolactina	
PI3K	Fosfoinositol 3 quinasa	
FAK1	Adhesión focal a quinasa 1	
PKB	Proteína quinasa B	
PKC	Proteína quinasa C	
PDK1	Fosfoinositol dependiente de quinasa 1.	
IL-6	Interleuquina 6	
OSA	Apnea obstructiva del sueño	
ODDD	Dominio de degradación dependiente de oxígeno	
VHL	Proteína von Hippel-Lindau	
DMT1	Proteína transportadora de metales divalentes.	
IRE	Región de respuesta al hierro	
IRP	Proteína reguladora del hierro	

Introducción y Justificación

El estudio de las respuestas hematológicas durante exposiciones a grandes alturas ha sido de gran interés para diversas áreas de la fisiología, lo que ha llevado a describir, experimentar y analizar las respuestas humanas a altitudes extremas como es el caso de los montañistas que ascienden al Everest. (West.,2006). Sin embargo, la exposición a estas alturas no se presenta en la mayoría de la población en contraste con la gran cantidad de deportistas que viajan a alturas intermedias para mejorar su rendimiento o las personas que viven, trabajan o viajan a alturas intermedias (Ge, et al., 2002).

Niermeyer., Zamudio., & Moore., (2001) refieren que en el mundo aproximadamente 140 millones de personas residen a grandes alturas (denominadas por las autoras a las elevaciones por encima de 2500m.s.n.m.), y aunque este valor corresponde a una pequeña proporción de la población mundial, en algunos países o regiones la fracción es considerable, teniendo en cuenta que la migración hacia estas alturas va en aumento. Las autoras se basan en datos obtenidos por la WHO en 1996 donde describen que los países con mayor población residente en alturas superiores a los 2500m.s.n.m. en orden descendente son: India, China, Pakistán, Etiopía, México, Colombia, Perú y Bolivia.

En Colombia el 70% de la población reside entre los 1500m.s.n.m y 3000m.s.n.m. Entre este rango altitudinal las personas habitan principalmente en los siguientes departamentos o ciudades: Bogotá (16,25%), Antioquia (13,35%), Valle del Cauca (9,6%) y Cundinamarca (5,49%).(Murad., 2003; DANE.,2005; ElTiempo, 2000).

Estas regiones se encuentran dentro de la región andina colombiana, caracterizada por la presencia de las tres ramificaciones de la cordillera de los Andes (occidental, central y oriental), y su amplia diversidad climática, debido esencialmente a las diferentes alturas sobre el nivel del mar que estas cordilleras forman dando vida a los denominados pisos térmicos. (Murad., 2003; DANE.,2005; ElTiempo, 2000).

Así, los anteriores departamentos nombrados juntos con otros de la región andina como: el Cauca, Boyacá, Norte de Santander, Bolívar, Tolima, Huila, Risaralda, Quindío, Huila, Caldas, Santander y parte de Bolívar; en conjunto albergan el 70% de la población colombiana (Murad., 2003; DANE.,2005; ElTiempo, 2000).

Debido a estas condiciones geográficas y demográficas de Colombia, se ha despertado un gran interés sobre las adaptaciones a la altura intermedia en varios de los investigadores colombianos. Así, desde el año 1990 se han realizado estudios que valoran las respuestas de diversas variables a diferentes alturas. Entre las cuales se ha descrito el comportamiento del transporte de gases, el volumen sanguíneo, la masa de hemoglobina en atletas de resistencia, la eritropoyesis o producción de glóbulos rojos y el estado del hierro. (Schmidt., et al. 1990; Cristancho., et al., 2007; Böning., et al., 2004).

Este gran interés en las respuestas y adaptaciones a las alturas tiene su fundamento en los cambios en la presión atmosférica observados durante el ascenso a diferentes alturas sobre el nivel del mar. A medida que se asciende, la presión barométrica disminuye y por lo tanto la presión parcial de los gases también lo hace, siguiendo la ley de Dalton (Ward., Milledge., & West., 2000; West. J. , 2001; Rivera M., 2010; Levett., et al., 2011).

La disminución de la presión parcial del oxígeno en el aire genera hipoxia, definida como la disminución en la disponibilidad del oxígeno (Patitucci., Lugin., & Pagés., 2009), la cual puede impedir el desempeño físico o amenazar la supervivencia. (Levett., et al., 2011). Esta clase de hipoxia se conoce como hipoxia hipóbarica, la cual es producida por un descenso en la presión barométrica.

Cuando la hipoxia se presenta, los tejidos dejan de recibir las cantidades de oxígeno requeridas para los procesos del metabolismo, así el cuerpo empieza a generar estrategias para compensar esta disminución de O_2 y mantener la oferta a los tejidos, como por ejemplo a través del incremento de la ventilación (Basu., Banerjee., Selvamurthy., Sarybaev., & Mirrakhimov., 2007). Si la hipoxia es mantenida en el tiempo (meses, años, generaciones) elevaciones en el hematocrito o la hemoglobina (el primero porcentaje de glóbulos rojos en sangre y el segundo molécula dentro del glóbulo rojo que se une al oxígeno) han sido considerados como sellos de la adaptación prolongada a la hipoxia de la altitud. Sin embargo, diferencias encontradas en diferentes poblaciones (por ejemplo, Tibetanos y Andinos) demuestran que poblaciones que residen a la misma altura no presentan las mismas adaptaciones hematológicas (Beall., Decker., Brittenham., Kushner., & Gebremedhin., 2002).

La hipoxia estimula por lo tanto, los quimiorreceptores carotídeos los cuales desencadenan la hiperventilación (Smith., Dempsey., & Hornbein., 2001). Al mismo tiempo, el descenso de la presión arterial de oxígeno (PaO_2) activa un factor de transcripción denominado factor inducible de hipoxia HIF-1, el cual es sensible al oxígeno y en condiciones de hipoxia se activa y se une a una región del gen de la eritropoyetina (EPO) denominado elemento de respuesta a la hipoxia. De este manera, activa y regula la producción de EPO (Semenza. & Wang., 1992; Semenza. G., 1999; Ke. & Costa., 2006).

La acción de la EPO por su parte, estimula la producción de glóbulos rojos que puede ser estimada por el conteo de reticulocitos, los cuales son los eritrocitos inmaduros que se ven altamente estimulados en la hipoxia. Los reticulocitos necesitan del hierro para poder sintetizar la hemoglobina que se acumula en su interior, por lo cual en sus membranas tienen una cantidad considerable de receptores de transferrina, proteína que transporta el hierro en el plasma (Forrellat., Gautier du Défaix., & Fernández., 2000). El hierro por lo tanto, en casos de hipoxia se deposita en la ferritina dentro de los enterocitos para poder suplir las necesidades de los eritrocitos (Boccio., et al, 2003).

Por otro lado, es importante resaltar, que cambios en la concentración de la hemoglobina [Hb] no brindan una información clara de la cantidad de hemoglobina, ya que su resultado puede estar influenciado por un descenso en el plasma a causa de la altura (Cristancho., et al., 2007), lo que genera hemoconcentración. Así, el aumento en la [Hb] puede estar influenciado por un descenso inicial del volumen plásmatico o un incremento de las moléculas de hemoglobina.

Algunos estudios han comparado las respuestas hematológicas a varias alturas mediante simulación con el uso de cámaras hipobáricas o exposición directa a alturas superiores a los 4000m.s.n.m. En estas últimas se ha reportado una eritropoyesis aumentada tanto en exposición aguda como en crónica, con incremento de la concentración de EPO e igualmente del hematocrito (Hct), lo que sugiere que el estímulo hipóxico permanece en los residentes de grandes alturas. (Schmidt., Spielvogel., Eckardt., Quintela., &

Peñaloza., 1993; Ge., et al., 2002). Sin embargo, estudios realizados en Colombia han reportado que la [EPO] en residentes a alturas intermedias no varía significativamente a los niveles encontrados en residentes del nivel del mar. Por lo cual los investigadores que han realizado los estudios en Colombia sugieren que puede deberse a que con pequeños cambios en la [EPO] los efectos se mantengan a largo plazo, a las variaciones circadianas de la EPO, o factores reguladores de la transcripción del gen de la EPO de lo cual no se conoce aún. (Böning., et al., 2004; Böning., et al., 2001).

Igualmente, las variaciones entre hombres y mujeres son evidentes debido al estímulo de las hormonas sexuales femeninas las cuales tienen un efecto sobre el incremento de la ventilación regulando la presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO_2) mediante su disminución y manteniendo los niveles de la presión parcial de oxígeno arterial. De esta manera se evidencian en las mujeres niveles menores de hematocrito y [Hb] que los hombres a la misma altura (Böning., et al., 2004; Cristancho., et al., 2007).

Por otro lado, Weil et al, (1998) encontraron una relación lineal simple y negativa entre la disminución de la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) y el incremento de la masa de glóbulos rojos en hombres de diferentes alturas. Sin embargo, la relación entre la PaO_2 y la masa de glóbulos rojos no mostró cambios hasta cuando PaO_2 disminuye hasta los 67mmHg donde se observó un punto de inflexión con diferencias significativas en la masa de glóbulos rojos. Esta presión de 67mmHg se estima se encuentre entre los 1800msnm y 2000msnm (Weil., Jamieson., Brown., & Grover., 1968). Sin embargo, como se nombró anteriormente estos datos han sido tomados de alturas simuladas o de interpolaciones.

En estudios realizados por Böning y Schmidt en Bogotá, a 2600m.s.n.m, se observó que esta altura se encuentra por encima del umbral eritropoiético para hombres y para mujeres, pero en mayor grado en los primeros y que la altura intermedia estimula la eritropoyesis, sugiriendo que el umbral se puede encontrar entre los 2000m.s.n.m. y 2500msnm, en las cuales se incrementan la masa de glóbulos rojos. (Böning., et al., 2001; Schmidt., y otros, 2002; Böning., et al., 2004).

La geografía Colombiana permite realizar estudios en varias alturas dentro del rango intermedio entre 1500msnm y 3000msnm (Fukuda., et al., 2010; Basu., et al., 2007; Levine. & Stray-Gundersen., 1997) con la posibilidad de evaluar bajo condiciones reales el comportamiento de la eritropoyesis y el estado del hierro en personas residentes y nativas a estas alturas.

Sería de gran interés la investigación en diversas alturas intermedias y sus resultados aportarían en la ampliación del conocimiento de la fisiología básica de la altura, teniendo utilidad igualmente en el campo clínico y deportivo. De esta manera, surge la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es el comportamiento de los indicadores de la eritropoyesis y el estado del hierro a diferentes alturas intermedias en población universitaria colombiana?

1. Objetivos

Objetivo General

Determinar el comportamiento de algunos indicadores de la eritropoyesis y del estado del hierro a diferentes alturas (1728m.s.n.m, 1923m.s.n.m, 2180m.s.n.m y 2600m.s.n.m,) en población universitaria Colombiana.

Objetivos Específicos

Determinar el comportamiento de la eritropoyetina y los reticulocitos, al igual que el del metabolismo del hierro a través de ferritina y del receptor soluble de transferrina en la población universitaria colombiana saludable entre los 18 y 30 años residentes a 1728m.s.n.m, 1923m.s.n.m, 2180m.s.n.m y 2600m.s.n.m.

Determinar si existen diferencias de género en los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro en sujetos saludables entre los 18 y 30 años de edad residentes a 1728m.s.n.m, 1923m.s.n.m, 2180m.s.n.m y 2600m.s.n.m.

Analizar el comportamiento del hematocrito, de la concentración de hemoglobina y su relación con los indicadores del metabolismo del hierro, ferritina y receptor soluble de transferrina.

Determinar si existe un umbral altitudinal de la eritropoyesis y si este es diferente para los géneros.

Analizar el comportamiento de la SaO_2 y su relación con la EPO, los reticulocitos, el Hct y la [Hb].

2. Marco Teórico

Introducción

En el planeta tierra, los seres vivos necesitan del oxígeno para realizar sus diferentes funciones vitales y la respiración es referido como uno de los pocos procesos esenciales para la vida (Maina. J. , 2002).

Sin embargo, no ha sido siempre así, en los inicios de la historia de la tierra, las células obtenían su energía del ambiente que las rodeaba, almacenándola en su interior para los procesos de replicación. Esto ocurría debido a la ausencia de la molécula de oxígeno en el aire, lo que implicaba la obtención de energía de forma anaeróbica (Cooper. & Hausman., 2007) mediante la ruptura de la molécula de glucosa, con su posterior producción de ácido láctico y 4 moléculas de Adenosin Trifosfato (ATP) de las cuales 2 son utilizadas durante la reacción (Semenza. G. , 2010) ver figura 1. Esta forma de obtención de energía prevaleció durante los primeros 2 billones de años de evolución de

la vida (Maina. J. , 2000) . Su uso actual por los seres vivos es una muestra de la evolución en el metabolismo.

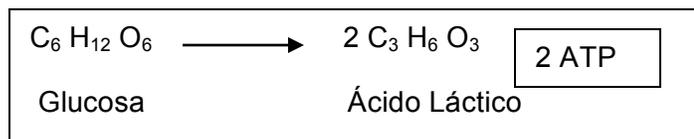


Figura 1: Ecuación de la Glicólisis (Tomado de Cooper & Hausman, 2007)

De otro lado, cerca de 2.5 millones de años atrás, las células comenzaron a aprovechar la energía solar dando inicio de esta forma a la llamada Fotosíntesis, lo que le permitía a los organismos prescindir de las moléculas orgánicas en el ambiente. De tal manera, a través de la reacción del agua (H_2O) con el dióxido de carbono CO_2 , se liberan electrones e hidrógeno colaborando a la creación de compuestos orgánicos y la liberación de oxígeno, hecho que cambió fundamentalmente la vida en la tierra. (Semenza., 2010; Cooper. & Hausman., 2007). Figura 2.

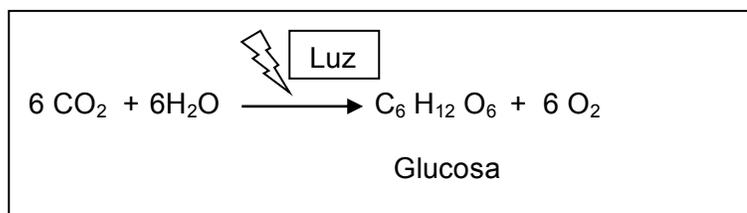


Figura 2 : Ecuación de la Fotosíntesis (Tomado de Cooper & Hausman, 2007)

A partir de este momento, se cree que las células y los microorganismos iniciaron su utilización del oxígeno como fuente energética, debido a su alta reactividad. Sin embargo, son teorías, en las cuales también pudo ser probable que primero existiera el metabolismo dependiente de oxígeno que la fotosíntesis. (Cooper & Hausman, 2007)

Con esta última forma de obtención de energía se adquirió la habilidad de oxidar completamente la glucosa a CO_2 y H_2O , ver figura 3. Estas reacciones y forma de utilizar el oxígeno en la respiración crean un equilibrio en el planeta, donde se consume oxígeno y glucosa al igual que se produce CO_2 y H_2O , utilizando todos los sistemas energéticos y siguiendo el ciclo vital. (Semenza, 2010)



Figura 3: Ecuación del Metabolismo Oxidativo (Tomado de Cooper & Hausman, 2007)

De tal manera, en la evolución algunos seres se especializaron en esta última forma de obtención de energía (animales) generando adaptaciones anatómicas con el fin de lograr la mejor captación de este elemento (oxígeno), desde el ambiente hasta los tejidos que lo demanden. Así por ejemplo, en los peces encontramos las branquias y en los mamíferos las vías superiores (nariz y tráquea) y pulmones. (Sarasti., 1992)

Pero este sistema presentaba un inconveniente. Después de ingresar a los pulmones era necesario un medio de transporte que se encargara de captar y llevar el oxígeno de un sitio de mayor presión (nivel pulmonar) hasta otro de menor presión (tejidos que lo requirieran). Y allí, es donde nace el sistema circulatorio y las proteínas encargadas de transportar y almacenar el oxígeno, la hemoglobina y la mioglobina. (Sarasti., 1992)

Estas dos proteínas desde el punto de vista evolutivo son casi iguales. Sin embargo, la hemoglobina capta el oxígeno desde los pulmones y libera el dióxido de carbono junto con los hidrogeniones a través del sistema respiratorio, mientras la mioglobina almacena el oxígeno en el músculo, como una reserva adicional para cuando se requiera.

La estructura de la mioglobina (153aa) fue la primera proteína de la cual se conoció su estructura en el año 1958 por Jhon Kendrew a través de estudios cristalográficos de rayos x. (Berg., Tymoczko., & Stryer., 2008; Cooper. & Hausman., 2007) .

La hemoglobina es una proteína con estructura globular, de peso ~68kDa formada por cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas α (141aa) y dos β (146). En el interior de cada una de estas cadenas se encuentra un grupo prostético también llamado grupo hemo. (Berg., et al, 2008; Boron., 2009b)

El grupo hemo está conformado por un ión de hierro en el centro coordinado con un componente orgánico denominado protoporfirina que lo rodea y atrapa. Esta última, está compuesta por cuatro anillos de pirrol unidos por puentes de metileno (=CH-) creando un anillo tetrapirrólico. Además, a la protoporfina se unen cuatro grupos metilo, dos vinilo y dos propionato. Ver figura 4. (Berg., et., 2008; Boron., 2009b)

El hierro presente dentro del grupo hemo se encuentra en condiciones fisiológicas normales en estado ferroso (Fe^{2+}), por lo cual, tiene aún la opción de formar dos enlaces más en cada plano del grupo hemo. Si lo colocáramos en un plano horizontal, podríamos decir que el hierro podría generar un enlace hacia arriba y otro hacia abajo. En este caso hacia abajo se une con una histidina y hacia arriba estaría disponible para la unión del oxígeno. Complementariamente a lo anterior, el hierro se ubica por debajo del plano de la protoporfirina, si seguimos tomando la visión del grupo hemo en un eje horizontal. Cuando esto sucede la molécula de hemoglobina pasa de un estado tenso a uno relajado. (Berg., et al., 2008; Boron., 2009b; Sarasti., 1992). Ver figura 5.

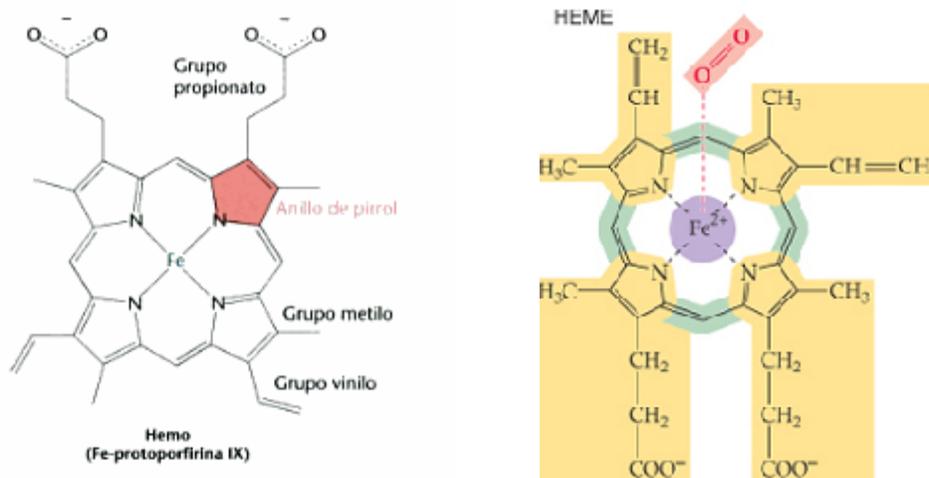


Figura 4: Hemo. Tomado de Berg et al, (2008) y Boron., (2009b) respectivamente

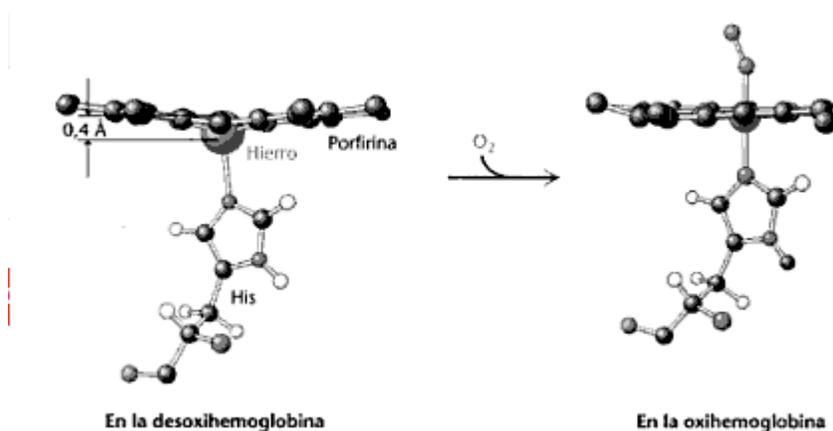


Figura 5: Grupo hemo sin y con oxígeno. Tomado de Berg, Tymoczko & Stryer (2008).

Por otro lado, la molécula de la hemoglobina necesitaba un medio de transporte que la llevase a donde ella necesitase entregar el oxígeno, por lo cual se creó el eritrocito. Un disco bicóncavo compuesto por una membrana, enzimas y entre 100-250 o 400 millones de moléculas de hemoglobina (Sarasti., 1992; Pauling., 1952; Wilmore. & Costil., 2007a). Su forma le brinda la capacidad de aumentar la superficie de contacto con el oxígeno y transportar un gran número de sus moléculas al igual que una gran plasticidad de paso por los capilares (Theml., Diem., & Haferlach., 2004). Su vida promedio es de 120 días (Forrellat., et al 2000) necesiándose un proceso de regeneración continuo denominado *Eritropoyesis*, para mantener los requerimientos corporales de transporte de oxígeno.

Eritropoyesis

Es el proceso mediante el cual se reproducen los glóbulos rojos a partir de células hematopoyéticas multipotentes, produciendo inicialmente células eritroides (unidades formadora de colonias eritroides) que sufren una maduración progresiva desde proeritroblasto a reticulocitos, hasta finalmente la formación del eritrocito maduro o glóbulo rojo. (Moritz., Gaik., & Wintour., 1997; Gutiérrez-Aguirre., Gómez-Almaguer., & Cantú-Rodríguez., 2010; Mayani., et al., 2007). Ver figura 6 para obtener más detalles

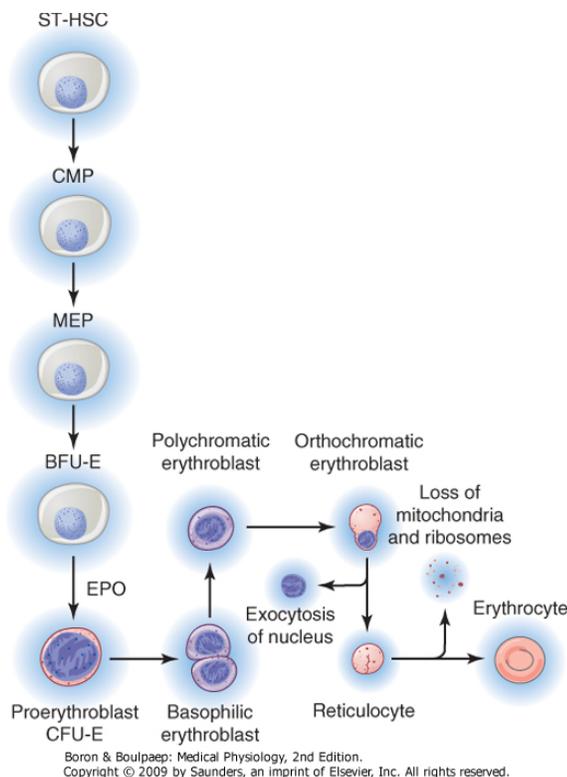


Figura 6: Representación esquemática de la eritropoyesis. Tomado de Boulpaep., (2009)

ST-HSC: Célula madre hematopoyética de corto tiempo o célula progenitora multipotente. CMP: Unidad formadora de colonias de granulocito-eritrocito-monocito-megacariocito o progenitor mieloide común. MEP: Progenitor eritroide megacariocito. BFU-E: Unidad formadora de eritrocitos o de brote eritroide. Proerythroblast: Proeritroblasto. Basophilic erythroblast: Eritroblasto basófilo. Polychromatic erythroblast: Eritroblasto policromatófilo. Orthochromatic erythroblast: Eritroblasto ortocromático. Exocytosis of nucleus: Exocitosis del núcleo. Reticulocyte: Reticulocito. Erythrocyte: Eritrocito

Durante el desarrollo embrionario, es conocido que los primeros indicios de eritropoyesis ocurren en el saco vitelino (3-4 semanas del embrión humano) con una formación inicial de megablastos, los cuales contienen hemoglobina embrionaria. Posteriormente, el sitio principal de la eritropoyesis se trasladada al hígado (26 a 130 días del embrión) donde la células producidas son macrocitos no nucleados. Luego, aproximadamente a las 11-12 semanas de gestación se observa el inicio de la producción de glóbulos rojos en la médula ósea, retirándole el primer lugar al hígado y convirtiéndose ahora en el sitio número uno de su producción, mientras en el hígado cesa hasta que desaparece al momento del nacimiento. (Moritz., et al., 1997)

Para el desarrollo de este proceso en el adulto son necesarios factores de crecimiento que permitan la diferenciación de la célula madre hematopoyética, como la interleuquina 3 (IL-3) y la Eritropoyetina (EPO). (Moritz., et al., 1997)

Indicadores de la Eritropoyesis

Eritropoyetina (Epo)

En el año de 1906 se dieron los primeros indicios acerca del control hormonal de la eritropoyesis. Sin embargo, no se encontró la hormona responsable con su consiguiente purificación y estructura hasta aproximadamente los años ochenta. (Moritz., et al., 1997)

Así, se identificó que la regulación eritropoyética dependía de la estimulación de la transcripción del gen de la eritropoyetina (EPO), que se activaba por la estimulación hipóxica (Bunn., Gu., Huang., Park., & Zhu., 1998)

Igualmente, se conoció que es una hormona glucoprotéica o citoquina hematopoyética con un peso molecular de 34.4kD que regula la eritropoyesis y por lo tanto la producción de eritrocitos, siendo sensible a los cambios de la oxigenación. En el adulto la fuente principal de la EPO es el riñón, especialmente las células intersticiales en el área adjunta a los túbulos proximales. El hígado es otro lugar de producción contribuyendo en un 10-15% de la EPO circulante, en donde el hepatocito es el principal productor de ARNm para esta glucoproteína. Esta glucoproteína está involucrada en la adaptación a la hipoxia. (Moritz., et al., 1997; Schmidt. W. , Spielvogel., Eckardt., Quintela., & Peñaloza., 1993; Jia., Chopp., Zhang., Lu., & Zhang., 2010)

El gen de la EPO está compuesto por cuatro intrones y cinco exones que durante el proceso de transcripción se sintetizan en una cadena polipeptídica de 193 amino ácidos con un residuo de arginina en el extremo carboxil terminal y al inicio una secuencia de 27 amino ácidos de residuos. Al final del proceso de sintetización, la proteína de la EPO es de 165 amino ácidos y altamente glicosilada. Igualmente, se le adhieren tres cadenas de carbohidratos en el extremo NH₃ y una al extremo COO- lo que le brinda una actividad bioactiva. (Moritz., et al., 1997)

Su regulación se da esencialmente a nivel transcripcional en la región flanqueante 3', en donde se ubica un área que actúa como promotor inducible de la hipoxia, a la cual se une un factor inducible de hipoxia 1 (HIF-1) identificado por primera vez por Semenza., Et al., (1992).

Las vías de señalización que desencadena la EPO con su unión al receptor permiten: el desarrollo normal del cerebro, del corazón y de los vasos sanguíneos; la producción de glóbulos rojos y la inhibición de la apoptosis. Igualmente, su aplicación endógena ha sido usada para los tratamientos neuroprotectores en caso de hemorragias cerebrales, observándose en estos casos disminución de la severidad de las secuelas mediante la prevención del edema cerebral y la apoptosis atenuando la inflamación neural y el grado del vasoespasmo cerebral. (Turner., Mamis., & Prestigiacomo., 2010; Chen., Zhang., Shi., Ai., & Hang., 2009; Grasso., et al., 2002)

El receptor de la EPO (EpoR) es de la familia de los asociados a tirosinas quinasas. Tiene dos sitios de unión a la hormona en la superficie extracelular, que durante la falta de ligando se encuentra como un homodímero. Posee una porción transmembranal y otra intracelular. Esta última posee dos dominios de Janus quinasa (JAK2). Que se encuentran separados durante la ausencia del ligando (Bunn., 2013; Watowich., 2011). El EpoR se encuentra presente en los progenitores celulares eritroides (CFUe) y estimula su crecimiento y desarrollo. Al unirse la EPO al receptor se genera un cambio conformacional generando el acercamiento de los dominios de JAK2 que se autofosforilan recíprocamente en los residuos de tirosina y en otras regiones del receptor con residuos de tirosina, lo cual permite la activación de sitios de unión a los dominios SH2 (región homóloga de Src) para dirigirse por la vía de las MAPK quinasas o la fosforilación de STAT5 (Transductor de señal y activadores del factor de transcripción) para dirigirse por la vía de las JAK2/STAT5. (Cantley., 2009; Costoya., 2006)

En la primera vía, la proteína adaptadora Grb2 posee un dominio SH2 que le permite unirse a la tirosina fosforilada del EpoR. Al unirse, recluta a la proteína SOS (factor intercambiador de nucleótidos de guanina) que activa a la proteína Ras causando el paso de GDP a GTP. Ras a su vez activa otras proteínas como la Raf-1 (también conocida como la MAP quinasa quinasa quinasa) que activa otra quinasa (Mek) mediante fosforilación. Mek posteriormente fosforila a MAPK (MAP quinasa o ERK) en residuos de tirosina y serina. MAPK se transloca finalmente al núcleo donde fosforila otras proteínas nucleares y factores de transcripción lo que puede promover o inhibir la unión al ADN permitiendo o suprimiendo la transcripción (Cantley., 2009; Costoya., 2006). Algunos factores de transcripción específicos son Elk1 (proteína ELK1 con dominio ETS) y CREB (Proteína de unión al elemento de respuesta cAMP) quienes regulan la expresión génica temprana en las células eritroides.

En la segunda vía la activación de las JAK2 permite la fosforilación de las STAT5 en residuos de tirosina, generando la homodimerización de dos STAT5 y la translocación al núcleo y la unión al ADN a través del elemento inducible de prolactina (PIE) llevando así a la inducción de genes en respuesta a las EPO. STAT5 activa la transcripción del gen BclXL que tiene un rol en la prevención de la apoptosis de los eritrocitos y promoción de la proliferación celular. (Arce., 2006; Qiagen, 2013-14)

Una tercera vía, es corresponde a la del fosfoinositol 3 quinasa (PI3K) a través de la activación de las JAK2 quienes a su vez activan a FAK1 (adhesión focal a quinasa 1) y finalmente a PI3K. La PI3K fosforila fosfolípidos de inositol de la membrana para permitir nuevos sitios de unión a proteínas de señalización como SOS, PKC (proteína quinasas) y PKB (proteína quinasa B o AKT). La AKT al unirse al fosfoinositol modifica su conformación y se activa mediante la fosforilación por una quinasa PDK1 (fosfoinositol-dependiente de quinasa 1). Esta vía protege a las células de la apoptosis. AKT fosforila igualmente otras moléculas para estimular la supervivencia celular (como: las BAD (Bcl2-antagonistas de la muerte celular) o inhibir la muerte celular (inactivando por ejemplo: las caspasas y FoxO3A) (Qiagen, 2013-14; Arce., 2006)

Las vías de señalización de la EPO son reguladas negativamente a través de tirosinas fosfatasa (SHP1 y SHP2), las cuales desfosforilan a JAK2 y de otras como: CIS (citoquina-inducible que contiene el dominio SH2); SOCS1 (supresor de la señalización de la citoquina); PIAS (proteína inhibitoria de la STAT activada) y PTP (proteína tirosina fosfatasa). (Qiagen, 2013-14)

Como se ha descrito anteriormente, la EPO es producida por los cambios de la concentración del oxígeno, principalmente la disminución de su concentración, situación que puede presentarse en diferentes casos como: en las hemorragias, en la disminución de la saturación del oxígeno durante el sueño, en las anemias y en la hipoxia ambiental (HIF-1).

▪ **Hemorragia**

La pérdida de cantidades significativas de sangre, conlleva a la disminución en las concentraciones de oxígeno disponible para satisfacer las demandas metabólicas de los tejidos, debido a la pérdida de glóbulos rojos con sus correspondientes hemoglobinas.

Cuando sucede una hemorragia las células yuxtaglomerulares del riñón liberan la renina al detectar una presión sanguínea disminuida en la arteria aferente. Posteriormente, la renina (enzima) cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II que actúa sobre su receptor provocando varios efectos como la generación de vasoconstricción y liberación de la aldosterona (Barret., 2009) Se ha encontrado receptores de la angiotensina II en las áreas cerebrales que detectan la presión arterial y la homeostasis de los fluidos como los núcleos paraventriculares y supraópticos del hipotálamo que estimulan la liberación de vasopresina que también ha sido estimulada por el descenso en la descarga de los nervios aferentes vagales por disminución de la presión en la aurícula izquierda. Así la vasopresina junto con la aldosterona se encargan de la retención de lípidos y electrolitos. (Giebisch. & Windhager., 2009; Bader., 2010)

Paralelamente, la hipoxia transitoria causada por la hemorragia conduce a un descenso en la entrega de oxígeno a nivel renal y un incremento en la actividad nerviosa simpática renal mediante la vía de los barorreceptores arteriales, la cual genera una vasoconstricción disminuyendo el flujo sanguíneo hacia la corteza renal, siendo el estímulo principal de estimulación de la EPO. Esto se relaciona con que la circulación renal cortical, las células productoras de EPO y los sensores del oxígeno se encuentran en la corteza adrenal estrictamente controlada por la actividad nerviosa simpática. Es importante aclarar que esta información ha sido obtenida de estudios en animales. (Ditting., et al., 2007)

Por otra parte, la producción de la EPO como se describió anteriormente es regulada a nivel del ARNm por lo cual sus efectos aparecen tardíamente después de cesar el estímulo de la hemorragia. (Ditting., et al., 2007)

- **Sueño**

Durante el sueño se presentan diferentes fases, las cuales son clasificadas en base a los resultados obtenidos en el electroencefalograma y el electrooculograma, obteniéndose un período de movimientos rápidos de los ojos (REM) y otro de movimientos no rápidos de los ojos (No-REM) (Lumb., 2005).

La primera fase que ocurre en el sueño es la NO REM conocida como el sueño de ondas cerebrales lentas de gran voltaje pero baja frecuencia. En ella se observan descenso del tono vascular periférico con una disminución de la tensión arterial en un 10 al 30% (Guyton. & Hall., 2006a). El volumen corriente desciende a medida que se profundiza esta fase y aumenta la secreción del neurotransmisor GABA el cual genera un efecto depresor sobre el centro respiratorio (Lumb., 2005). Esto genera una disminución en la sensibilidad del sistema respiratorio al dióxido de carbono (CO₂) (Richerson. & Boron., 2009) con un aumento consecuente de la PCO₂ arterial de unos 3mmHg, que en el adulto joven se equilibra con la disminución de la PO₂ permaneciendo la saturación dentro de los rangos normales. (Lumb., 2005)

La segunda fase es la del sueño REM que se ha relacionado con el sueño no reparador y corresponde a un 25% del tiempo total del sueño en un adulto joven. Estos movimientos rápidos de ojos se repiten cada 90 min por tiempos de 5 a 30 min continuos (Guyton. & Hall., 2006a). En el sueño REM se aprecia un mayor descenso en el volumen corriente, un patrón irregular de la respiración y la sensibilidad del CO₂ cae aún más (Richerson. & Boron., 2009).

Ocasionalmente, se producen apneas (interrupción de la ventilación) durante el sueño en personas sanas, provocadas por obstrucción de las vías aéreas superiores (ronquidos) o por alteración del impulso respiratorio. (Guyton. & Hall., 2006a)

De acuerdo a estos cambios se ha observado que la hipoxia intermitente provocada por el sueño puede afectar la eritropoyesis fetal durante el embarazo. La EPO y la interleuquina-6 median la elevación de los reticulocitos circulantes (células rojas nucleadas). En las mujeres que roncan la EPO, IL-6, y los reticulocitos fueron elevados. Por lo que se ha relacionado al ronquido materno con la eritropoyesis fetal aumentada y alteraciones sutiles en los marcadores del bienestar fetal. (Tauman., et al., 2011)

Por su parte, los desórdenes respiratorios como la apnea obstructiva del sueño (OSA) caracterizada por interrupción del flujo respiratorio de forma intermitente durante el sueño seguido por un descenso de la SaO₂, presenta niveles altos del factor de crecimiento endotelial vascular pero no de EPO, según Ciftci., Kocuturk., Demirtas., Gulbahar., & Bukan., (2011). Resultados que se correlacionan con lo encontrado por Marrone., et al., (2008) y Goldman., et al., (1991) donde encuentra que la OSA puede influenciar la liberación de reticulocitos inmaduros pero esto no puede estar mediado por la EPO, ni ser un estímulo suficiente para su secreción. Winnicki., et al., (2004), contrariamente afirman que la hipoxemia severa repetida por OSA puede incrementar la EPO sérica en un 20% más que los controles.

Por otro lado, (Calvin., et al., 2010), encontraron en la apnea central del sueño (inhibición de los centros respiratorios) un aumento de la concentración de EPO y una correlación significativa y positiva entre la magnitud de la hipoxemia nocturna y la concentración de EPO.

Como se observa existen resultados contradictorios sobre si la disminución de la saturación y el aumento de la PCO₂ estimulan la acción de la EPO.

- ***HIF-1 (Factor Inducible por hipoxia)***

Es un complejo proteico (heterodímero) o factor transcripcional que incrementa la expresión de algunos genes específicos en ausencia o disminución de las concentraciones de oxígeno. Como se comentó anteriormente el HIF-1 se descubrió en el año 1992 por Semenza & Wang, como parte de la investigación de la activación de la transcripción del gen de la EPO durante la hipoxia (Semenza., et al ., 1992). Este hallazgo ha sido ratificado en otros estudios realizados por este investigador. (Semenza. G. , 1999; Semenza. G. , 2010).

Está proteína consta de dos subunidades denominadas HIF-1 α y HIF-1 β . La segunda es constitutiva es decir sus niveles son constantes sin importar la disponibilidad de oxígeno, por lo tanto, la actividad de HIF-1 es regulada principalmente por la HIF-1 α , la cual tiene una vida media corta de 5 min y es altamente regulada por el oxígeno, a través de un dominio altamente sensible a esta molécula descrito como ODDD (dominio de degradación dependiente del oxígeno) (Ke. & Costa., 2006). Cada una de estas subunidades contiene un dominio bHLH bucle de hélice básico (del inglés: basic-helix-loop-helix) y un dominio PAS, en el extremo amino, a través de los cuales se realiza la dimerización de HIF-1 α y HIF-1 β y su unión al ADN (Semenza. G.,1999). Ver Figura 7.

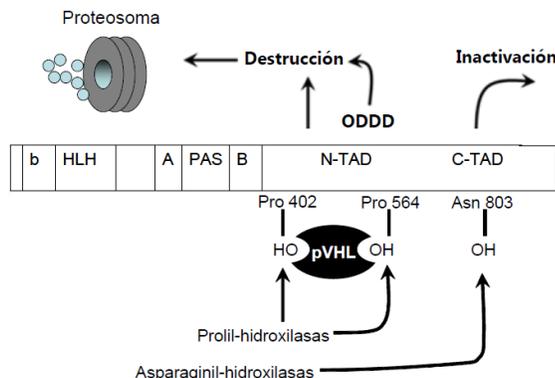


Figura 7: Mecanismo de regulación del HIF-1 α . Tomado de: (Marín-Hermández., 2009)

La EPO contiene en su gen una secuencia de pares de bases (5'RCGTG3') denominada elemento de respuesta a la hipoxia (ERH), al cual se unirán el complejo HIF-1 y HIF-1 β , permitiendo su expresión. (Ke. & Costa., 2006)

¿Pero cómo se produce la activación o inactivación del HIF-1? En condiciones de normoxia, el dominio ODDD del HIF-1 α es hidroxilado en los aminoácidos prolina ubicados en la posición 402 y 564 a través de una enzima conocida como proli 4 hidroxilasa. Cuando esto ha sucedido, la proteína von Hippel-Lindau (VHL) ahora puede interactuar con el HIF-1 α a través de estos aminoácidos. La VHL es un componente del complejo E3 de la ubiquitina ligasa, encargado de ubiquitinar o marcar la proteína HIF-1 α , conduciéndola hacia el proteosoma para su degradación, lo cual inactivaría la acción de esta proteína. Si el HIF-1 α , no es degradado otra enzima hidroxila a un aminoácido en la posición 803 de asparagina y lo bloquea Ver figura 7. Por lo tanto, las enzimas que hidrolizan necesitan algunos sustratos como el Fe^{2+} , el ascorbato, el acetoglutarato y el oxígeno para poder realizar su función Ver Figura 8. Se cree, que la hipoxia inactivaría las hidroxilasas debido a la baja concentración de oxígeno, al igual que la anemia y disminución del hierro también limitaría su acción. (Grau., 2011; Marín-Hermández., 2009) .

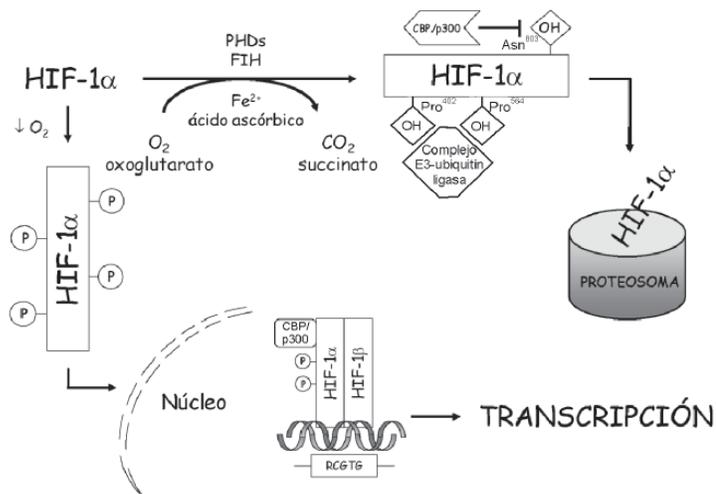


Figura 8: Ciclo de activación-degradación de HIF-1 α . Tomado de: (Caramelo., y otros, 2006)

En el caso de la hipoxia, la disminución en la concentración de oxígeno disminuye la acción de las hidroxilasas, HIF-1 α se puede dimerizar con HIF-1 β , y posteriormente unir al elemento de respuesta a la hipoxia del gen de la EPO y así aumentar su expresión. Ver figura 8.

De esta manera, cuando el aporte de oxígeno hacia el riñón disminuye, la cantidad de ARNm de la EPO se incrementa, elevando su concentración en la sangre circulante. (Grau., 2011).

- **Anemia**

Las anemias describen el estado en el cual existe un aporte deficiente de oxígeno en la sangre, ya sea por una disminución del número de eritrocitos o porque hay una descenso en la cantidad de hemoglobina contenida en ellos (Sarasti., 1992; Guton. & Hall., 2006b; Almaguer., 2010).

Sus causas son variadas entre las cuales encontramos: la hemorragia, disminución de la eritropoyesis en casos por ejemplo de fallo en la función de la médula ósea (anemia aplásica) o por deficiencia de micronutrientes (hierro, vitamina B12 y ácido fólico), enfermedades congénitas (hemolítica, hemocromatosis) (Sarasti., 1992; Almaguer., 2010; Guton. & Hall., 2006b; Andrews., 1999).

En el caso de las anemias por deficiencias de nutrientes, se producen inicialmente cuando la demanda corporal de nutrientes sobrepasa la capacidad y disponibilidad del organismo en ese momento (Pérez., Vittori., Pregi., Garbossa., & Nesse., 2005).

En el caso del hierro inicialmente se presenta una deficiencia causada por un inadecuado e insuficiente consumo de Fe en la dieta o por pérdidas menstruales en el caso de las mujeres (Malczewska., Raczynski., & Stupincki., 2000). Cuando la concentración de hemoglobina cae por debajo del valor límite (<13g/dL en el hombre y <12g/dL en la mujer a nivel del mar hasta los 1000msnm, por encima de esta altitud, a cada una de las cifras se les debe agregar 0.5g/dL del valor de Hb por cada 100mts) la deficiencia de hierro se superpone con la anemia, dando origen a la anemia por deficiencia de hierro (Haas. & Brownlie., 2001; Almaguer., 2010; ICBF, 2011; Toxqui., y otros, 2010). En esta situación los eritrocitos tendrán un tamaño menor (microcíticos) y baja hemoglobina (hipocrómicos) debido a la falta de hierro necesario para la síntesis de hemoglobina.

De otro lado, la deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico o su mala absorción afectarán la maduración de los eritrocitos debido a que estos micronutrientes son esenciales en la síntesis del ADN en los precursores eritroides. Se generarán eritrocitos débiles, deformes y grandes (macrocíticos) con una vida media muy corta (Guton. & Hall., 2006b).

Por lo tanto, en todos los casos de anemia donde ocurre una pobre oxigenación a los tejidos, el riñón registra estos cambios y activa la expresión de la EPO, que actuará sobre las células precursoras hematopoyéticas agilizándose su diferenciación para producir más eritrocitos y así mejorar la oxigenación. Sin embargo, si existe deficiencia de hierro, vitamina B12 o ácido fólico, se presentará una eritropoyesis ineficaz y los eritrocitos formados serán anormales y la anemia se mantendrá (Guton. & Hall., 2006b; Morena. & Gisbert., 2008).

Reticulocitos

Son los precursores de los eritrocitos, no contienen núcleo pero si poseen residuos del aparato de golgi, mitocondrias y algunos organélos mitocondriales. Cuando ocurre la exocitosis de todos estos compuestos (1 a 2 días) se producen los eritrocitos maduros que salen a la circulación. Sin embargo, los reticulocitos también pueden salir a la sangre cuando la eritropoyesis está altamente estimulada (Boulpaep., 2009; Guton. & Hall., 2006b).

Los reticulocitos se producen o liberan de la médula ósea en condiciones normales para reponer la pérdida de eritrocitos cuando estos han completado su vida media de aproximadamente 120 días. Pero además, su producción se ve incrementada en situaciones de hipoxia, en las hemorragias o en enfermedades donde se destruyen los eritrocitos en el caso de las anemias hemolíticas (Gutiérrez., 2010b).

En los reticulocitos existen ~100.000 receptores de transferrina lo cual facilita la absorción del hierro para la síntesis de hemoglobina (R'Zik., Loo., & Beguin., 2001). El número entonces de reticulocitos da cuenta de la rapidez con la cual se están produciendo los eritrocitos. Los valores normales en los adultos son de 0.5% a 1.5% (Gutiérrez., 2010b; Mora., 2003).

Los reticulocitos al ser liberados de la médula ósea hacia la circulación sanguínea en un tiempo promedio de 18 a 36 horas antes de que maduren a eritrocitos, lo que permite tomarlos como un indicador de la eritropoyesis (Goodnough., Skikne., & Brugnara., 2000).

Metabolismo del Hierro

Distribución del hierro

El hierro al igual que el oxígeno es un elemento primordial en la vida ya que se encuentra en todas las células del organismo y participa en casi todos los procesos de oxidación-reducción, como lo son: el ciclo de Krebs, la respiración celular y en el transporte de los electrones en los citocromos; jugando un papel esencial en la producción de energía oxidativa. Así mismo, hace parte de diferentes enzimas como: las catalasas, peroxidasas, oxigenasas, reductasas y dehidrogenasas; encargadas de la conservación de la integridad celular (Haas. & Brownlie., 2001; Forrellat., et al., 2000). (Tabla 1).

De otro lado, el hierro que se encuentra dentro las proteínas que transportan el oxígeno en la sangre y músculo (la hemoglobina y la mioglobina), las enzimas ubicadas en la cadena respiratoria y las proteínas que lo transportan por la sangre como la transferrina, es conocido como el hierro funcional (Forrellat., et al, 2000; Haas. & Brownlie., 2001)

El hierro que no se encuentra dentro de la forma funcional, se ubica dentro de otro compartimento denominado de depósito. En este último, el hierro se conjuga con las proteínas de almacenamiento ferritina y hemosiderina (Gualdrón. M. , Gutiérrez., Mora., Palomino., & Camelo., 2006). Estas principalmente se dirigen hacia el sistema retículo endotelial del bazo, hígado y médula ósea (Forrellat., et al, 2000).

El hierro total en el organismo humano varía entre 30 a 40 mg por kilogramo de peso corporal. Estos valores pueden variar según la edad, el género, el tipo de alimentación y los diferentes órganos (Boccio., y otros, 2003), de esta manera los hombres tienen en promedio 35 a 45 mg/kg y las mujeres tienen los valores inicialmente descritos debido a las pérdidas menstruales y a la menor masa muscular. Aproximadamente, 65% del hierro total, se encuentra en el compartimento funcional, haciendo parte de la hemoglobina, ~10% en la mioglobina y ~3 a 5% en las enzimas.

NOMBRE DE LA PROTEÍNA	SITIO FUNCIONAL	PRINCIPALES FUNCIONES BIOLÓGICAS EN LA PRODUCCIÓN DE ENERGÍA
Hemoglobina	Células sanguíneas rojas	Transporte de oxígeno.
Mioglobina	Citoplasma de las células musculares	Difusión facilitada del oxígeno hacia la mitocondria
Deshidrogenasa	Membrana interna y matriz de la mitocondria.	Oxidación del sustrato (acetil-CoA) para producir NADH y FADH ₂
Citocromos	Membrana interna de la mitocondria.	Transferencia de electrones del NADH o FADH al oxígeno

Tabla 1: Componentes que contienen hierro y están involucrados en la producción de energía. Tomado de: Haas. & Brownlie., (2001)

Adicionalmente, el hierro que no es utilizado para procesos metabólicos, se dirige al compartimento de depósito y corresponde al ~20% del hierro total, de este porcentaje, ~60% está ubicado en el hígado y el ~40% se encuentra distribuido en las células del sistema reticuloendotelial del bazo y del tejido muscular. Así mismo, en el compartimento de depósito, el hierro se une, como se nombró anteriormente, a la ferritina en un ~95% y a la hemosiderina en un ~5% (Boccio., y otros, 2003). Por último, un porcentaje restante del hierro de 0.1% y 0,2% circula en el organismo unido a la transferrina (Forrellat., et al 2000).

Fuentes de hierro

El hierro es el elemento 26 en la tabla periódica y el segundo metal más abundante en la tierra. Este metal, tiene la posibilidad de estar en varios estados de oxidación desde -2 hasta +4, siendo los principales el Fe²⁺ (ferroso o reducido) y Fe³⁺ (férrico u oxidado). El hierro ferroso es soluble en agua contrario al hierro férrico que es insoluble (Crichton., 2009), así mismo, el Fe²⁺ es de más fácil absorción. Sin embargo, el Fe³⁺ es el que se encuentra en mayor proporción en la dieta (Testa.,2001a).

El hierro de la dieta se encuentra en dos formas: hemo y no hemo. El primero, se encuentra principalmente en la carne roja, pescado, pollo u otras aves (Barr. & Rideout., 2004). Se le denomina hierro hémico debido a que se encuentra dentro del grupo hemo presente en las hemoproteínas como la hemoglobina, mioglobina y citocromos. (Boccio., y otros, 2003)

El segundo tipo de hierro, es el no hémico o inorgánico ya que no se encuentra dentro del grupo hemo, sino libre formando sales inorgánicas. Lo podemos encontrar en los alimentos de origen vegetal y algunos de origen animal como la leche, huevos y derivados lácteos. Así mismo, este hierro es poco soluble ya que se encuentra en su estado reducido (férrico) en mayor proporción (Boccio., y otros, 2003; Gualdrón. & Gutiérrez., 2003a).

Las recomendaciones de consumo diario de hierro varían según cada país. Solamente ~10% del total del hierro ingerido en la dieta se absorbe

El Ciclo del Hierro a través de los Diferentes Compartimentos

El hierro se moviliza continuamente entre los compartimentos de depósito y el funcional, existiendo una poca eliminación de este mineral del cuerpo a través del tracto gastrointestinal, la piel y el tracto urinario, equivalentes a ~1mg diarios en un hombre de 70Kg y de ~2mg en una mujer de 55Kg (Testa.,2001a). Estas pérdidas se recuperan con el hierro ingerido en la dieta aunque el porcentaje de absorción es de solo el 6%-10% del total de la ingesta total (1-2mg). (Forrellat., et al, 2000; Testa., 2001a).

El ciclo podría iniciar en cualquiera de los compartimentos, sin embargo, se iniciará con el compartimento funcional, especialmente con el hierro dentro de la hemoglobina que equivale al 65% del hierro total. Así, 2/3 del hierro corporal total es utilizado para el desarrollo y maduración de los precursores eritroides y glóbulos rojos maduros (Andrews., 1999). De los 30 a 40mg totales de hierro se requerirían 19,5mg a 26mg para la síntesis de hemoglobina, equivalentes al 65% del total corporal. De ésta cantidad aproximadamente 1 a 2mg se obtienen de la absorción del hierro a nivel intestinal por parte de la dieta y el restante del reciclaje del hierro corporal.

Cuando la hemoglobina es finalmente sintetizada, sale de la médula ósea dentro del glóbulo rojo y en este proceso un porcentaje pequeño del hierro es eliminado (1mg) como se describió anteriormente. Por su parte, el glóbulo rojo circula en el torrente sanguíneo hasta 120 días, y posteriormente se degrada en el sistema retículo endotelial del bazo a donde también llega un pequeño porcentaje del hierro resultante de la eritropoyesis ineficaz (Forrellat., et al, 2000). En este órgano los macrófagos ingieren las células rojas que han cumplido su ciclo y extraen el hierro, en un promedio de 24mg/día (Andrews., 1999; Forrellat., et al, 2000).

Desde el sistema retículo endotelial gran parte del hierro se transporta unido a la transferrina hacia la médula ósea nuevamente y el hierro restante se mantiene en constante equilibrio con el compartimento de reserva unido a la ferritina y hemosiderina. (Forrellat., et al, 2000)

- ***Absorción***

El hierro ingerido en la dieta es mínimamente absorbido en el estómago, pero los ácidos gástricos colaboran en la solubilización del hierro no hémico (Testa.,2001a), su reducción enzimática en el medio gástrico (Gaitán., Olivares., Arredondo., & Pizarro., 2006) y colaboran para que el hierro restante llegue al intestino delgado y se produzca la reducción enzimática del hierro férrico a ferroso, mediante la acción de una ferrereductasa (Andrews., 1999)mejorando así la biodisponibilidad de este tipo de hierro (Testa.,2001a) definida por Wienk., Marx., & Beynen., (1999) como la eficiencia con la cual los nutrientes son utilizados, en este caso el hierro.

Ya en el duodeno, el hierro es absorbido por unas células especializadas originadas de las criptas intestinales (Ver Figura 10). Estas células son programadas para registrar los requerimientos del hierro en el cuerpo (Andrews., 1999). Allí, la absorción del hierro se da

inicialmente desde el lumen intestinal hacia la mucosa y finalmente atraviesa el enterocito hacia la circulación (Testa.,2001a). La mayor parte del hierro queda atrapado o almacenado en la célula.

El Fe no hémico tiende a formar quelatos de bajo peso molecular conformados por varios elementos constitutivos de la comida, como la sucrosa, el citrato, los amino ácidos y ácido áscorbido; que junto a los ácidos gástricos favorecen la absorción de éste. También puede estar unido a otros componentes como los fitatos y fibra que disminuyen su absorción en el intestino. Igualmente, puede unirse a la gastrina o mucina que son componentes de las secreciones gástricas. Estas últimas uniones le confieren al Fe no hémico la propiedad de ser soluble (Forrellat., et al, 2000; Testa.,2001a; Gaitán., Olivares., Arredondo., & Pizarro., 2006).

La mucina es capaz de unirse a varias moléculas de Fe, así como de llevar el hierro inorgánico o no hémico hacia el intestino delgado para que sus células lo puedan captar (Testa.,2001a).

El hierro no hémico en estado férrico cuando llega al duodeno es reducido a su estado ferroso por la acción de una ferrireductasa que contiene una molécula denominada Dcytb (citocromo b duodenal) encargada de catalizar la reacción de reducción del Fe^{+3} , y que se encuentra expresada en mayor proporción en las células en borde de cepillo o vellosidades de absorción de los enterocitos (Andrews., 1999; Testa.,2001b). Posteriormente, el Fe atraviesa el enterocito mediante de una proteína transportadora de metales divalentes denominada DMT1 o Nramp2, que no es específica para el Fe, sino que también se acopla a otros cationes divalentes como el magnesio, manganeso, entre otros. En el citosol del enterocito la endoxidasa I oxida al Fe de tal manera que la apotransferrina lo capte y se convierta en ferritina como depósito. El Fe que continua su paso por la célula hacia la circulación y no se almacena, sale del enterocito mediante otro transportador denominado ferroportina que junto a una proteína accesoria conocida como hefaestina oxidan al hierro, el cual se libera y une finalmente a la transferrina (Andrews., 1999; Forrellat., et al, 2000; Gaitán., Olivares., Arredondo., & Pizarro., 2006; Testa., 2001a). Figura 9.

Por otra parte, el acceso del hierro férrico al enterocito se produce por la vía de las integrinas, en especial la $\beta 3$, combinada con otra proteína denominada mobilferrina, formándose por lo tanto un complejo en el citosol llamado paraferitina, el cual contiene la integrina, la mobilferrina, la flavin-monoxidasa y la $\beta 2$ -microglobulina. La flavin-monoxidasa cumple la función de reducir el Fe^{3+} a Fe^{2+} , permitiendo mantener el hierro en estado ferroso haciéndolo de fácil absorción y que sea utilizado en para la síntesis del grupo hemo y la ferritina. (Alonso., Cánovas., De la Prieta., Pereira., Ruiz., & Aguirre., 2002; Testa., 2001a; Pérez., et al., 2005)

El hierro hémico antes de ser absorbido debe separarse de la globina (mioglobina, hemoglobina), lo cual se logra a través de la acción de las proteasas del jugo gástrico, convirtiendo al hemo en hemina a través de la oxidación del hierro en su interior. Luego, la separación continúa en el duodeno por la acción de enzimas duodenales como la tripsina (Testa.,2001a). Finalmente, el hierro es incorporado por las células absortivas del intestino delgado hacia el enterocito como una metaloporfirina intacta. Ya dentro del enterocito el hemo o hemina es degradado finalmente por la hemooxigenasa liberando así el hierro en estado ferroso. (Alonso., et al, 2002)

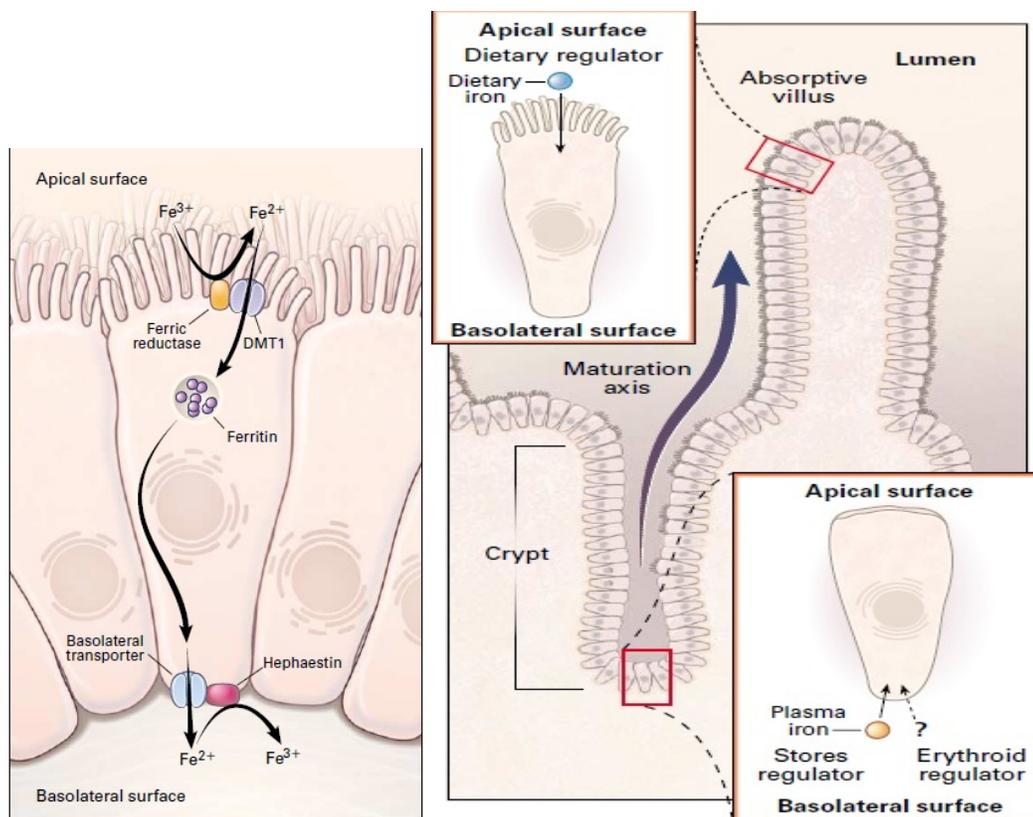


Figura 9: Absorción del hierro en el duodeno. Tomado de: Andrews., (1999). Ferric reductase: Ferrireductasa; Ferritin: Ferritina; Hephaestin: Hefaestina; Basolateral transporter: Transportador basolateral: Absortive villus: Velloidades de absorción

- **Transporte del hierro y captación celular**

Cuando el hierro finalmente es absorbido por el enterocito y pasa a la circulación, se une a una proteína transportadora denominada *transferrina* (*Tf*) con el fin de prevenir los efectos tóxicos del Fe³⁺, brindarle solubilidad y transportarla hacia las células con demanda de hierro. Igualmente, a ésta proteína se une el Fe que es liberado por los macrófagos en el sistema retículo endotelial del bazo, después de que los eritrocitos han cumplido su vida media, como se describió anteriormente.

La transferrina es una glucoproteína sérica de una sola cadena, con peso aproximado de 80kDa, sintetizada en el hígado y compuesta por dos dominios homólogos con sitio de unión al Fe, por lo cual, cada molécula de transferrina tiene la capacidad de unir dos moléculas de hierro (Testa., 2001b; Gualdrón. & Gutiérrez., 2003). Sin embargo, la transferrina posee afinidad también para otros metales como el aluminio, el magnesio, el cobre y el cadmio. (Testa.,2001b).

En la superficie de las células diana de la transferrina se encuentran los receptores para la transferrina (TfR) 1 y 2. Estos receptores son proteínas transmembrana homodiméricas de aproximadamente 94kDa, capaces de unir dos moléculas de transferrina. Se encuentran en mayor proporción en los precursores eritroides, en los

tejidos de la placenta y en los hepatocitos. (Alonso., y otros, 2002). La diferencia entre el TfR1 y 2, consiste en que el segundo solo se encuentra en los hepatocitos y células eritroides en desarrollo, al igual que no presenta una región de respuesta al hierro, es decir que su transcripción o aumento de número depende de la tasa de crecimiento y no de los niveles de hierro. (Testa., 2001b)

De tal manera, la transferrina se une al TfR en la superficie celular y a partir de este momento las clatrin migran hacia la membrana e inician la invaginación del complejo Tf-TfR formando un endosoma. En los endosomas existe una bomba de protones a través de la cual se hace más ácido el medio interno de este organelo, causando la disminución del pH hasta 5.5 causando la liberación del hierro de la Tf (Wang. & Pantopoulos., 2011; Andrews., 1999). Luego, la reductasa férrica Steap3 convierte el Fe^{3+} en Fe^{2+} y este es transportado fuera del endosoma por el transportador DMT1 hacia el citosol y de allí a la mitocondria para ser utilizado o a la ferritina para su almacenamiento. Por su parte, el complejo Tf-TfR sin el hierro es transportado dentro del endosoma hasta la membrana celular donde se liberan y son reciclados nuevamente para su uso (Andrews., 1999; Alonso., y otros, 2002; Wang. & Pantopoulos., 2011). Figura 10.

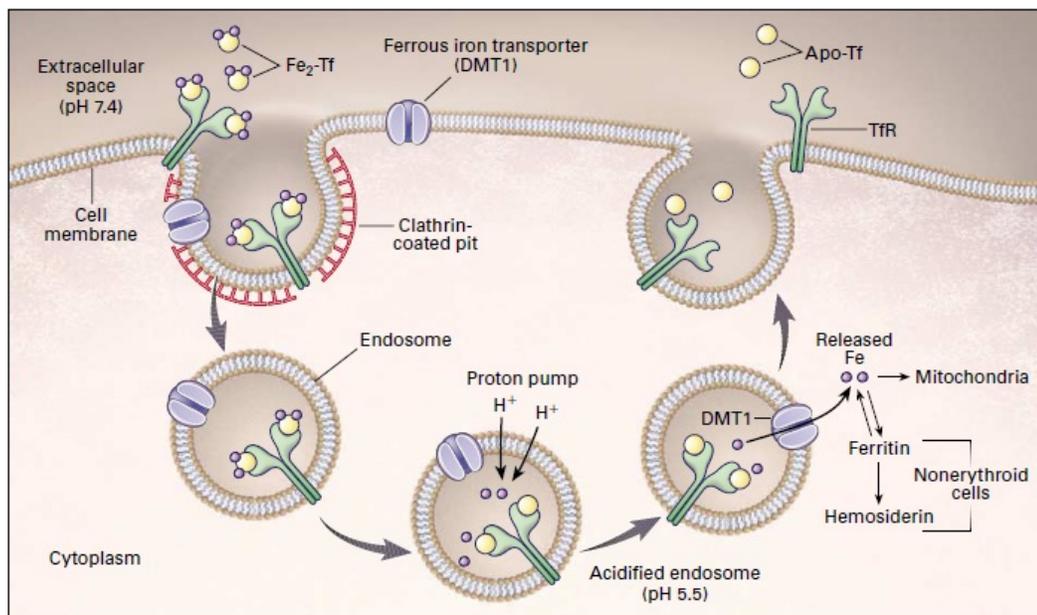


Figura 10: Ciclo de la Transferrina. Tomado de: Andrews., (1999). Clatrin: Clatrin; Endosome: Endosoma; Proton pump: Bomba de protones; Acidified endosome: Endosoma acidificado; Ferritin: Ferritina; Hemosiderin: Hemosiderina; Nonerythroid cells: Células no eritroides

Los niveles o número de receptores de transferrina tipo 1 dependen de dos factores: la activación por factores transcripcionales como el HIF-1 o las concentraciones intracelulares de hierro teniendo una regulación a nivel post-transcripcional. El segundo factor, se regula por la presencia de una región de respuesta al hierro (IRE) presente en la zona no traducida del RNAm del TfR1 a la cual se le unen unas proteínas reguladoras del hierro (IRP) (Testa., 2001b). Durante, condiciones de baja concentración de hierro las IRP se unen a IRE estabilizando el ARNm permitiendo su traducción y consecuente aumento de los TfR en las membranas celulares logrando una mayor captación del Fe.

Por el contrario, durante situaciones de sobrecarga de Fe, las IRP no se unen a los IRE y el RNAm se degrada por las nucleasas (Taketani., 2005; Testa.,2001b). Este sistema de regulación también está presente en la ferritina, el DMT-1 y en las células precursoras eritroides, la sintetasa del ácido aminolevulínico (Alonso., y otros, 2002).

- ***Factores que afectan la absorción del hierro***

La biodisponibilidad como se describió anteriormente se ha definido como la eficacia con la cual los nutrientes son utilizados y estará determinada por tres componentes: la digestión, la absorción y la capacidad del organismo de utilizar el nutriente para los procesos metabólicos. (Wienk., Marx., & Beynen., 1999). Por lo tanto, son diversos los factores que afectan positiva o negativamente la absorción del hierro del hierro.

Recordando, el hierro hemo presente en las carnes tiene un proceso de absorción que muy difícilmente se ve afectado por otros componentes, ya que llega dentro de la metaloporfirina a las células de la mucosa intestinal donde es absorbido. Beard., Dawson., & Piñero., (1996) refieren que éste tipo de hierro en una comida se absorbe en un 5 a 35%. Además, la presencia del hierro hemo en la dieta es baja correspondiendo a solo un 5 a 10% del total de Fe en la dieta (Gualdrón. & Gutiérrez., 2003a).

De otro lado, el hierro no hémico se encuentra en mayor proporción en la dieta con una concentración del 70 a 75% del Fe total (Gualdrón. & Gutiérrez., 2003a), sin embargo, su absorción es de solamente un 2 a 5% según Beard., Dawson., & Piñero., (1996) o 2 a 20% según Gualdrón. & Gutiérrez., (2003a) debido a que sobre él tienen acción diferentes compuestos que funcionan como promotores o inhibidores del hierro no hémico.

De esta manera, el papel de los promotores en la absorción del hierro es lograr que este mineral permanezca soluble y pueda ser absorbido por los enterocitos. Así, entre las sustancias que favorecen la absorción del hierro no hémico encontramos a: los ácidos (ácido ascórbico o vitamina C, ácido láctico y ácido cítrico), vitamina A y las carnes.

El ácido ascórbico es uno de los ácidos más estudiados e identificados como facilitador de la absorción del hierro. Su condición de ácido genera un ambiente de su naturaleza en el estómago, facilitándole la solubilización a el hierro, pero además colabora en la conversión del Fe^{3+} a Fe^{2+} y forma quelatos con éste mineral, favoreciendo aún más su solubilidad en el pH alcalino del intestino delgado. Sus efectos son dosis dependientes y pueden contrarrestar la acción de los inhibidores como los polifenoles y fitatos sobre el hierro (Testa.,2001a; Boccio., y otros, 2003; Gaitán., Olivares., Arredondo., & Pizarro., 2006).

Por su parte las carnes, generan mayor producción de ácido gástrico lo que le permite al hierro solubilizarse. Igualmente, la carne quela al hierro debido a que en las proteínas miofibrilares como la miosina y la actina contienen residuos de cisteína que parece tienen sitios de unión al hierro, permitiéndole estar en una solución con un pH neutro (Testa.,2001a; Boccio., y otros, 2003; Gaitán., Olivares., Arredondo., & Pizarro., 2006; Gualdrón. & Gutiérrez., 2003a).

La vitamina A y los β Carotenos, igualmente contribuyen a la absorción del hierro no hémico mediante su quelación y solubilización, y también disminuyen los efectos

inhibitorios de los fitatos y polifenoles. (Gaitán., Olivares., Arredondo., & Pizarro., 2006; Boccio., y otros, 2003)

Por otro lado, entre las sustancias que truncan el proceso de absorción del hierro encontramos a los fitatos, polifenoles, fibra dietaria, calcio, fosfatos, algunas proteínas. Su papel consiste en captar al hierro y hacerlo insoluble de tal manera que no pueda alcanzar el tracto intestinal y ser absorbido por los enterocitos (Testa.,2001a).

En primer lugar los fitatos son hexafosfatos de inositol, presentes en las legumbres, nueces y cereales, que cumplirían la función de inhibición de acuerdo a lo descrito en el párrafo anterior. Cuando se procede a la cocción de los alimentos que los contienen se genera la ruptura de sus enlaces de fosfatos, lo cual genera su inactivación como inhibidores sobre el hierro férrico (Gaitán., Olivares., Arredondo., & Pizarro., 2006; Testa., Iron Absorption, 2001a; Gualdrón. & Gutiérrez., 2003a).

En segundo lugar los polifenoles o taninos se encuentran en algunas frutas, té, vegetales y especias. Como todas las sustancias inhibitoras forman complejos con el hierro y sus efectos son dosis dependientes. Su acción puede ser contrarrestada por el ácido ascórbico y la carne (Boccio., y otros, 2003; Testa., 2001a).

En tercer lugar, otros minerales como el calcio, zinc, fosfatos, cobre y manganeso compiten con el hierro por el transportador de membrana DMT1 en los enterocitos. El calcio por ejemplo, tiene acción cuando se encuentra en una concentración mayor a 40mg y puede reducir la absorción del hierro de un 0 a 73% (Gaitán., et al, 2006; Testa., 2001a).Igualmente, crean compuestos insolubles con el hierro.

En cuarto lugar, la fibra dietaria presente en los carbohidratos y derivada de las membranas celulares de plantas como la pectina, celulosa y hemicelulosa es la parte que no puede ser digerida por las enzimas digestivas del tracto digestivo. Se cree que afecta la absorción del hierro aunque no se ha encontrado efectos significativos (Testa., 2001a).

En quinto lugar, existen proteínas como la caseína, las encontradas en la yema del huevo y suero de la leche, la seroalbúmina bovina, y una fracción de la proteína de soya, que cumplen efectos inhibitorios. Su acción se relaciona con la presencia de fosfatos que quelan el hierro (Gaitán., et al, 2006).

No obstante, además de los factores promotores e inhibidores, existen otros factores que modifican la absorción del hierro y son: los depósitos del hierro, el grado de la eritropoyesis, la hipoxia, las infecciones y la combinación de los alimentos en una comida (Alonso., Cánovas., De la Prieta., Pereira., Ruiz., & Aguirre., 2002; Gaitán., et al, 2006).

En los casos en que existe deficiencia de hierro y las reservas de este mineral están agotadas, se produce un aumento de la absorción del Fe como por ejemplo durante el embarazo o el crecimiento donde los requerimientos de Fe son mayores. Pero si al contrario, se incrementan las concentraciones de Fe la absorción se disminuye (Boccio., y otros, 2003; Testa., 2001a).

Con la eritropoyesis sucede algo similar a los depósitos de hierro. Cuando existe una producción incrementada de glóbulos rojos a nivel medular la absorción de hierro se aumenta y viceversa, cuando cesa o desciende la producción de glóbulos rojos la absorción del hierro se detiene o baja. (Testa.,2001a)

Por su parte, la hipoxia genera cambios en la eritropoyesis evidenciándose los mismos efectos de incrementos o descensos en la absorción del hierro. En cambio la inflamación cursa con una reducción de la absorción del hierro. (Gaitán., et al., 2006; Testa.,2001a) Por último, se ha identificado una hormona denominada hepcidina de 25 amino ácidos que ha sido relacionada con el metabolismo del hierro. Se expresa a nivel de los hepatocitos y luego es excretada al torrente sanguíneo. Funciona como un regulador negativo del metabolismo del hierro (Wang. & Pantopoulos., 2011; Gaitán., Olivares., Arredondo., & Pizarro., 2006; Toxqui., y otros, 2010).

La hepcidina es un péptido que se une a la ferroportina y promueve su fosforilación conllevando a su endocitosis y degradación por los lisosomas. Cuando sucede esto la salida del hierro del enterocito o macrófago al torrente sanguíneo se disminuye, lo cual incrementa el pool de hierro lábil. Este hierro se unirá a los IRE del RNAm de la ferritina activando su traducción, pero en los RNAm del DMT1, ferroportina y hepcidina contrariamente disminuirá su expresión. En resumen la hepcidina incrementará las reservas de hierro disminuyendo la absorción de éste mineral en los enterocitos y su liberación hacia la sangre, por lo cual, el Fe se perderá durante la escamación de las células intestinales (Gaitán., Olivares., Arredondo., & Pizarro., 2006).

Así, la hepcidina se elevará en casos de inflamación y disminuirá en casos donde existe deficiencia de hierro o anemia, inhibiendo la absorción del hierro en el primer caso y promoviendo la absorción en el segundo caso (Wang. & Pantopoulos., 2011).

- ***Pérdidas de hierro***

El organismo tiene una capacidad limitada para excretar el hierro por lo cual, casi 90% de los requerimientos de hierro provienen del reciclaje de este nutriente desde las reservas internas. De esta manera, la cantidad excretada de Fe es de ~0,9-1,5mg/día como consecuencia del eficiente reciclaje y esta pequeña cantidad se recupera con la absorción a nivel intestinal del Fe de la dieta (Forrellat., et al, 2000; Testa.,2001a).

En los hombres adultos y en las mujeres después de la menopausia las pérdidas de Fe se estiman en 1mg/día (Boccio., y otros, 2003; Beard., Dawson., & Piñero., 1996; Gualdrón. & Gutiérrez., 2003). Las mujeres en etapa reproductiva por su parte, en los días no menstruales pierden ~0.8mg/día, aunque este valor es relativo a cada mujer pero tiende a ser constante en cada una de ellas durante su etapa fértil. (Testa.,2001a).

Una mujer en promedio presenta un sangrado mensual de 30ml a 33ml (Beard., Dawson., & Piñero., 1996; Testa., 2001a), aunque estos valores pueden variar según cada mujer. Asumiendo, que 1g de hemoglobina contiene 3.34mg de hierro (Testa.,2001a) y en promedio la sangre normal tiene 15g de Hb por 100ml de sangre (West. J. , Capítulo 6. Transporte de Gases por la Sangre, 2002) las mujeres perderían en promedio 15 a 16,5mg de Fe durante la menstruación. Si dividimos este valor en 7 días que podría durar la menstruación obtendríamos una pérdida de Fe de 2,1mg a 2,3mg por día. Valores que se asemejan a los referenciados por Boccio., y otros, (2003) de 1,5mg a 2mg por día.

La capacidad limitada de excreción del hierro se debe a que este mineral no es eliminado de manera activa por el organismo como sucede con otros nutrientes. Al contrario, el Fe es eliminado dentro de las células que lo almacenan ubicadas en superficies de órganos

internos y externos (Testa.,2001a). Por lo tanto, el Fe se pierde a través de la descamación de las células de la piel, del tracto gastrointestinal y el tracto urinario, de 0,3mg/día, 0.6mg/día, 0,1mg/día respectivamente, lo cual equivale a un 0,025% del Fe total en un hombre adulto (Beard., Dawson., & Piñero., 1996; Gaitán., Olivares., Arredondo., & Pizarro., 2006; Testa.,2001a) .

También, existen pérdidas a través de los eritrocitos extravasados, en los productos biliares como consecuencia de la degradación del grupo hemo (Boccio., y otros, 2003) y en la materia fecal derivada de las pérdidas nombradas anteriormente (Beard., Dawson., & Piñero., 1996). Forrellat., et al, (2000) y Gualdrón. & Gutiérrez., (2003) refieren una pérdida de 0,20mg de Fe por la bilis y 0,35mg a través de la materia fecal. Aunque el Fe hace parte de la composición del sudor su cantidad es mínima correspondiendo 22.5µg/L (Gualdrón. & Gutiérrez., 2003).

¿Qué otros factores podrían alterar la excreción del hierro?. Las pérdidas por donación de sangre o hemorragias, úlceras, uso de drogas antiinflamatorias o corticoides (Beard., Dawson., & Piñero., 1996) , la infección por parásitos (Forrellat., et al, 2000). Por otro lado, si se aumentan las reservas de hierro o existe una sobrecarga la eliminación del Fe aumenta o por el contrario si hay una disminución de la cantidad de Fe en el compartimiento de depósito la excreción de este mineral se disminuye. (Forrellat., et al, 2000). También el uso de anticonceptivos orales en las mujeres disminuye las pérdidas de Fe mientras el uso de los dispositivos intrauterinos las aumenta (Boccio., y otros, 2003; Gualdrón. & Gutiérrez., 2003).

Indicadores del Metabolismo del Hierro

Ferritina

Es una proteína que cumple funciones de almacenamiento del hierro. Está conformada por 24 subunidades polipeptídicas y posee dos isoformas, la L (20kDa) y H (22kDa). Cada una de las isoformas forma cuatro cadenas helicoidales que se organizan para brindarle una forma esférica a la ferritina donde en su interior alojara al Fe. (Testa.,2001b; Boccio., y otros, 2003; Forrellat., et al, 2000).

La ferritina por su estructura tiene la capacidad de captar hasta 4500 átomos de hierro férrico (Testa.,2001b; Boccio., y otros, 2003; Forrellat., y cols et al, 2000). Las moléculas de hierro en estado ferroso ingresan por los poros de la molécula de ferritina y en su interior son oxidadas a Fe^{3+} y finalmente son almacenadas en la molécula en forma cristalizada (Boccio., y otros, 2003). Igualmente, por estos poros ingresan otras moléculas como el ácido ascórbico, monosacáridos y flavinmononucleótidos, quienes ayudarían en el proceso de reducción del hierro para que pueda ser liberado de la ferritina (Boccio., y otros, 2003; Forrellat., et al, 2000).

Como se ha descrito anteriormente, las reservas de hierro se pueden encontrar principalmente en un 60% dentro de los hepatocitos y el 40% restante en el bazo, la médula ósea y músculo esquelético (Boccio., y otros, 2003). Aproximadamente 7mg de hierro se mantienen en equilibrio entre el compartimiento de depósito y el de transporte (Forrellat., et al, 2000) y su cantidad cambia entre ~ 0 a 15 mg por kg de peso corporal. (Boccio., y otros, 2003). En un hombre adulto puede variar entre 500 a 1500mg y una mujer entre 300 a 1000mg (Forrellat., et al, 2000).

Sin embargo, también se pueden encontrar cantidades pequeñas de ferritina circulantes en el sistema sanguíneo, por lo cual, se ha hallado una correlación directa y positiva entre su concentración en sangre y las reservas totales de hierro corporal (Katwasser. & Gottschalk., 1999; Testa., Introduction, 2001b; OMS/NMH/NHD/MNM, 2011). Así, la medición de la ferritina sérica es uno de los indicadores y test de laboratorio más sensible para evaluar la deficiencia de Fe y los depósitos de hierro (Mast., Blinder., Gronowski., Chumley., & Scott., 1998) conociéndose que 1µg/L de ferritina contiene 10mg de Fe o 120µg por kilogramo de peso (Layrisse., 1992; Camelo., 2005).

En personas, en buen estado de salud la concentración de la ferritina sérica es estable, encontrándose valores entre 15 a 300µg/L. Pero en sujetos con deficiencia de hierro se encuentran valores de la ferritina sérica menores a 12µg/L o 15 µg/L. En situaciones de inflamación y neoplasias se han encontrado niveles de ferritina sérica elevados, observándose a la ferritina como un reactante de la fase aguda, pero sus incrementos serán dependientes de los niveles de hierro del sujeto (Katwasser. & Gottschalk., 1999; Beard., Dawson., & Piñero., 1996).

También, la ferritina sérica puede estar incrementada cuando existen deficiencias en el ácido fólico y la vitamina B12, enfermedades como la leucemia, hepáticas por consumo de alcohol, meningitis, hipertirodismo, entre otras (Camelo., 2005; Testa., 2001c; Beard., Dawson., & Piñero., 1996) Por lo tanto, cuando no hay ninguna de las alteraciones nombradas y los niveles de ferritina sérica están aumentados, se habla de una sobrecarga de hierro. Sin embargo, si sí se encuentra alguna de estas afecciones es importante relacionar el dato de la ferritina sérica con los valores de la concentración de hemoglobina y el receptor soluble de transferrina, ya que este último no aumenta en situaciones de inflamación. (OMS/NMH/NHD/MNM, 2011)

Los valores de la ferritina sérica en mujeres antes de la menopausia son más bajos que en los hombres debido a las pérdidas menstruales, al igual que por el embarazo. En la tabla 2 se pueden observar los valores promedio de concentración de ferritina sérica en adultos hombres y mujeres.

Rango de Edad(Años)	HOMBRES	MUJERES
	Media de la Concentración de Ferritina Sérica (µg/l)	Media de la Concentración de Ferritina Sérica (µg/l)
18-24	80	30
25-34	108	38
35-44	120	38
45-54	139	60
55-64	143	74
65-74	140	91
75+	110	77
Total	121	56

Tabla 2: Rango Normal de la Media de la Concentración de Ferritina Sérica de acuerdo al Género y Edad. Tomado de: World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention, (2007)

La OMS brinda datos de referencia para identificar la disminución de las reservas de hierro cuando en sujetos mayores de 5 años de edad tanto en hombres como mujeres, las concentraciones de ferritina sérica se encuentran por debajo de 15µg/l. Así mismo,

reportan que valores mayores a 200 $\mu\text{g/l}$ para hombres y 150 $\mu\text{g/l}$ para mujeres son indicadores de un riesgo grave de sobrecarga de hierro (OMS/NMH/NHD/MNM, 2011).

La síntesis de ferritina se produce por la ingesta del hierro que induce la salida del RNAm, el cual posee en la región 5' un segmento no traducido denominado IRE, como se describió anteriormente. Ha este segmento se le unen las proteínas IRP 1 o 2 cuando hay una falta de Fe, causando la inactivación del RNAm y por lo tanto bloqueando la síntesis de ferritina. En caso contrario, cuando aumenta la concentración de hierro las IRP se degradan y se puede dar paso a la traducción del RNAm y síntesis de ferritina (World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention, 2007; Alonso, y otros, 2002).

Receptor Soluble de Transferrina

El receptor soluble de transferrina (sTfR) es una fracción del receptor de transferrina, al cual le hacen falta los primeros 100 amino ácidos. Se forma después de que una proteasa realiza el corte proteolítico del TfR en la posición del amino ácido Argina 100 Leucina 1001, ubicados por encima de los puentes disulfuro que unen las dos unidades del TfR (Allen., et al., 1998; R'Zik., Loo., & Beguin., 2001; Punnonen., Irljala., & Rajamäki., 1997).

De esta manera, la concentración del sTfR dependerá de la masa celular del TfR, cuya expresión aumenta en casos cuando las demandas o necesidades de hierro están aumentadas y disminuye cuando hay incrementos en las concentraciones de hierro corporal. Su presencia es detectada en el plasma debido a su solubilidad y se encuentra formando un complejo con la transferrina.

De esta manera y debido a su relación con el TfR, el sTfR se ha estudiado, reconocido y utilizado como una herramienta de diagnóstico diferencial entre la anemia por deficiencia de hierro (IDA) y la anemia de la enfermedad crónica (ACD), al igual que para analizar la actividad eritropoietica. Es por lo tanto una forma no invasiva de evaluar estos aspectos y muy importante debido a que no es un reactante de la fase aguda (Mast., Blinder., Gronwoski., Chumley., & Scott., 1998; Testa., Introduction, 2001b; Allen., et al., 1998).

En situaciones patológicas donde se observa una actividad eritropoietica aumentada, los niveles de sTfR serán elevados (Testa., Introduction, 2001b), debido a la incrementada necesidad celular de absorber mayor cantidad de hierro para suplir las demandas de los precursores eritrocitarios, generándose por lo tanto, un aumento en la expresión del TfR y por consiguiente un nivel elevado en plasma del sTfR. Así, en sujetos sanos se ha correlacionado las concentraciones de sTfR con la tasa eritropoietica, la cual determina los niveles de sTfR. Obsérvandose niveles hasta 8 veces por debajo del rango normal de sTfR en situaciones donde la eritropoyesis desciende y hasta 20 veces superior del límite superior del rango normal cuando la eritropoyesis se incrementa, evidenciándose valores entre 0.5g/l y 100mg/l (Allen., et al., 1998; R'Zik., Loo., & Beguin., 2001). Igualmente, se elevan los niveles de TfR y sTfR cuando hay proliferación celular (Lee., O., Park., Lee., & Kim., 2002).

No se han encontrado diferencias entre género y edad en las concentraciones de sTfR, de manera que sus niveles permanecen constantes desde los 18 años hasta los 80 años (Beguin., 2003), en aproximadamente 4 a 9 $\mu\text{g/l}$, pero pueden aumentar en casos de eritropoyesis deficiente de hierro (Jiménez., Martos., & Díaz., 2005). Sin embargo, sí se

han encontrado diferencias entre razas. Allen., et al., (1998) reportan en su estudio que las personas de raza negra tienen ~5g/l menos de concentración de hemoglobina comparado con los sujetos caucásicos, y presentan valores en la concentración de sTfR un 9% mayor que las personas de raza blanca. También reportan, diferencias entre los individuos residentes a grandes alturas quienes presentan niveles de sTfR mayores a los residentes a nivel del mar en ~9% (Testa.,2001d)

Por otra lado, como se describió anteriormente, la concentración de sTfR no se eleva en situaciones inflamación o infección. Una de las propuestas postuladas para explicar este acontecimiento, se refiere a que la producción de citoquinas inhibe la expresión de la EPO y suprime por lo tanto la eritropoyesis, lo cual causa que no hayan necesidades incrementadas de hierro ya que los eritroblastos o precursores eritroides poseen entre el 80% de los sTfR totales (Beguin., 2003; Punnonen., Irjala., & Rajamäki., 1997; R'Zik., Loo., & Beguin., 2001; Mast., Blinder., Gronwoski., Chumley., & Scott., 1998).

Así, el sTfR sería de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de anemia por deficiencia de hierro y anemia por enfermedades que se acompañen de infección, inflamación o algún tipo de malignidad, ya que, los parámetros utilizados cotidianamente para detectar el estado del hierro se ven afectados cuando existen condiciones de inflamación y por lo tanto son reactantes de la fase aguda. Entre estos test tradicionales encontramos la medición del hierro sérico, la capacidad de fijación total del hierro, la saturación de la transferrina y la ferritina (Punnonen., Irjala., & Rajamäki., 1997).

Finalmente, se puede concluir que el sTfR es un indicador sensible para la detección de la eritropoyesis aumentada y las deficiencias de hierro, aunque estas últimas se registran más acertadamente mediante los niveles de ferritina (Mast., Blinder., Gronwoski., Chumley., & Scott., 1998; Katwasser. & Gottschalk., 1999).

Índice sTfR/log Ferritina

El índice sTfR/log ferritina es útil para diagnosticar la anemia por deficiencia de hierro y diferenciarla de la anemia por enfermedad crónica. Su uso radica en que evalúa el estado del hierro en su compartimento de reserva y en el funcional y puede utilizarse en estudios de población. (Coy., Castillo., Mora., Munevar., & Peña., 2007;Skikne., 2008;Choi. & Pai., 2003)

De esta manera se relaciona la ferritina la cual es un buen indicador de las reservas del hierro y el más utilizado como marcador en los laboratorios durante los últimos 30 años, con el sTfR que es indicador del compartimento funcional ya que aproximadamente el 80% es utilizado en el eritropoiesis (Koulaouzidis., Said., Cottier., & Saeed, 2010)

Es la prueba hasta el momento con una sensibilidad y especificidad alta comparada con la biopsia de médula ósea que es el gold estándar. (Coy., et al, 2007). Así mismo tiene un alto poder diagnóstico más que la ferritina o el sTfR solos. (Vázquez-López., Carracedo., Lendinez., Muñoz., & López., 2006)

Los valores mayores a 1,5 indican deficiencia de hierro en habitantes a nivel del mar. A 2600m.s.n.m se utiliza el valor corregido de 1,65 ya que estudios realizados a 2600m.s.n.m y 3600m.s.n.m se ha observado que los receptores de transferrina se aumentan en un 10% en respuesta a la eritropoyesis. (Coy., et al, 2007;Castillo., Mora., Laiton., Pérez., & Tapiero., 2010;Koulaouzidis., Said., Cottier., & Saeed, 2010)

En la siguiente tabla (3) se pueden apreciar los valores de EPO, Reticulocitos, Ferritina y sTfR a diferentes alturas y poblaciones, reportados por varios aturores:

Altura (m.s.n.m)	Edad (Años)	EPO	Reticulocitos (‰)	Ferritina	sTfR	Población	Autor
Nivel del mar	18-24	-----	-----	53,06	-----	Mujeres, Colombia	(Gualdrón., et al, 2006)
35	24,8	7,5	9,3	33,4	1,5	Mujeres Alemanas	(Böning., et al., 2004)
35	22	19,9	0,8	67	2,90	Hombres alemanes	(Böning., et al., 2001)
964	20,4	10	-----	23	1,7	Mujeres colombianas	(Böning., et al., 2004)
2600	18-35	9,3	0,9	41,5	1,66	Mujeres, Colombia	(Mora., 2003)
2600	18-24	-----	-----	45,57	-----	Mujeres, Colombia	(Gualdrón., et al, 2006)
2600	20,3	8,8	8,6	44,5	1,6	Mujeres, Colombia	(Böning., et al., 2004)
2600	20,3	8,8	8,6	44,6	1,6	Mujeres, Colombia	(Cristancho., et al., 2007)
2600	22	19,4	1,5	82,7	2,94	Hombres, Colombia	(Böning., et al., 2001)

Tabla 3: Valores de EPO, reticulocitos, ferritina y sTfR en diferentes alturas y géneros.

Saturación Arterial de Oxígeno (SaO₂)

La saturación corresponde al porcentaje de oxígeno que se encuentra unido a hemoglobina (la Hb posee cuatro puntos de unión al oxígeno). Cuando se toma en la sangre arterial se denomina saturación arterial de oxígeno(Rivera., 2010) y esta dada por:

$$\% \text{Saturación de Hb} = \frac{O_2 \text{ combinado con la Hb}}{\text{Capacidad de unión de la hemoglobina por } O_2} \times 100$$

(West. J. , 2002;Boron., 2009b)

Una de las condiciones que afecta la SaO₂ es la presión del oxígeno(PO₂). Ante una mayor PO₂ la SaO₂ es más alta y viceversa, si la PO₂ es baja la saturación también.

Otros factores que afectan la SaO₂ y la afinidad de la Hb por el oxígeno son la temperatura, el pH y la concentración de 2,3 bifosfoglicerato(2,3 BPG) . En situaciones

donde la temperatura y el 2,3 BPG son altos y el pH es bajo la afinidad por la hemoglobina se disminuye liberando más fácil la Hb en los tejidos. Por otro lado, cuando la temperatura y el 2,3BPG son menores y el pH es alto la afinidad es mayor y el oxígeno no se libera fácilmente a los tejidos. Ejemplo: A una PO₂ de 40mmHg pero ante dos temperaturas diferentes, 41⁰C y 33⁰C, la SaO₂ será mayor a 33⁰C porque la afinidad es más alta. (Boron, rivera).

En la siguiente tabla(4) se pueden apreciar los valores de SaO₂ a diferentes alturas y poblaciones, reportados por varios atutores:

Altura (m.s.n.m)	Edad (Años)	Saturación (%)	Población	Autor
Nivel del mar	-----	97	-----	Altman & Dittmer, 1972, citados por (Beall., 2006)
Nivel del mar	18-24 25-34	96,6 96,7	Hombres y Mujeres USA	(Crapo., Jensen., Hegewald., & Tashkin., 1999)
35	24,8	96,8	Mujeres Alemanas	(Böning., et al., 2004)
35	22	98,1	Hombres Alemanes	(Böning., et al., 2001)
964	20,4	96,2	Mujeres Colombianas	(Böning., et al., 2004)
1400	25-34	95,4	Hombres y Mujeres USA	(Crapo., Jensen., Hegewald., & Tashkin., 1999)
2600	21	93,05	Hombres y Mujeres, Colombia	(Restrepo. J.-G. , 1982)
2600	18-40	95,3	Hombres y Mujeres, Colombia	(Hurtado., 2007)
2600	15-30	93	Jóvenes, Colombia	(Acevedo., 1984)
2600	-----	94	Jóvenes, Colombia	(Durán., 1993)
2600	20,3	93,4	Mujeres, Colombia	(Böning., et al., 2004)
2600	20,3	93,4	Mujeres, Colombia	(Cristancho., et al., 2007)
2600	24,6	92	Hombres, Colombia	(Schmidt., y otros, 2002)
2600	22	93,1	Hombres, Colombia	(Böning., et al., 2001)
3800	20-40	90,2	Tibetanos	(Beall., 2000)
3850		89,2		
4065		88,7		
4200		88,9		
3900-4000	13-94	91,4	Hombres y mujeres, Bolivia	(Beall., 1999)

Tabla 4: Valores de saturación arterial de oxígeno en diferentes alturas y poblaciones.

Concentración de Hemoglobina

La concentración de hemoglobina [Hb] en promedio en la sangre es de 15g por cada 100ml (Wilmore. & Costil., 2007; West. J. , 2002). En Colombia se han referenciado los valores de [Hb] a diferentes alturas. Tabla 5.

Género	Altura msnm	Hemoglobina g/dL ± SD	Hematocrito %
Mujeres Adultas	1350	14.3 ± 0.93	42.7 ± 1.4
Hombres adultos		16.7 ± 0.50	50.7 ± 1.0
Mujeres Adultas	1550	15.0 ± 0.15	42.4 ± 1.07
Hombres adultos		16.5 ± 1.07	49.1 ± 2.45
Mujeres Adultas	1800	14.5 ± 1.17	44.7 ± 2.4
Hombres adultos		17.2 ± 0.83	49.4 ± 2.9
Mujeres Adultas	2200	15.0 ± 0.69	45.6 ± 3.5
Mujeres Adultas		16.5 ± 0.63	50.2 ± 1.7
Mujeres Adultas	2550	15.5 ± 1.0	45.3 ± 2.29
Mujeres Adultas		17.7 ± 0.20	51.1 ± 2.48

Tabla 5: Concentración de hemoglobina y hematocrito a diferentes alturas en Colombia. Tomado de: Sarasti., (1992)

Cuando estos valores promedio alcanzan unos puntos de corte se habla de anemia o deficiencia de hierro. La ENSIN, (2010) (ICBF, 2011) referenció los valores de punto de corte establecidos por la OMS para la [Hb] (tabla 6) y los corrigió según cada altura sobre el nivel del mar según la siguiente fórmula:

$$Hb_{ajustada} = Hb_{adulto} - Hb_{constante} \text{ donde: } Hb_{constante} = \frac{(-0,32 \times [altitud(m)] \times 0,003] + 0,22 \times [altitud(m)] \times 0,0033}{10}$$

Por lo cual, la concentración de hemoglobina es usada como un índice que indica el estado del hierro, aunque debe ser usada cuidadosamente porque puede dar falsos positivos, debido a que [Hb] se ve afectada en otras situaciones como en la deshidratación, el cigarrillo, la inflamación, hemorragias, policitemias, infecciones, deficiencias de vitamina B12 y ácido fólico y embarazo (Beard., Dawson., & Piñero., 1996; Camelo., 2005).

POBLACIÓN	HEMOGLOBINA (g/dL)	Ferritina (µg/L)
Niños 6 meses-59 meses	< 11	<12
Niños 5-12 años	< 12	<12
Adolescentes 13-17 años	<12	<12
Mujeres en edad fértil no gestantes	<12	<12
Mujeres gestantes	<11	<12
Hombres adultos	<13	

Tabla 6: Valores de puntos de corte de la concentración de masa de hemoglobina para determinar anemia. Tomado y modificado de: ICBF (2011)

En la siguiente tabla (7) se pueden apreciar los valores de [Hb] y Hct a diferentes alturas y poblaciones, reportados por varios aturores:

Altura (m.s.n.m)	Edad (Años)	[Hb] g/dL	Hct %	Población	Autor
Nivel del mar	----	15,3	-----	----	Altman & Dittmer, 1972, citados por (Beall., 2006)
Nivel del mar	18-24 25-34	14,0 12,3	-----	Hombres Mujeres USA	(Crapo., Jensen., Hegewald., & Tashkin., 1999)
Nivel del mar	18-24		36,5	Mujeres, Colombia	(Gualdrón., et., 2006)
35	24,8	12,9	37,6	Mujeres Alemanas	(Böning., et al., 2004)
35	22	15,3	45,9	Hombres Alemanes	(Böning., et al., 2001)
964	20,4	13,1	40,6	Mujeres Colombianas	(Böning., et al., 2004)
1400	25-34	14,7 12,7	-----	Hombres Mujeres USA	(Crapo., Jensen., Hegewald., & Tashkin., 1999)
2600	21	15,45	45,9	Hombres y Mujeres, Colombia	(Restrepo. J.-G. , 1982)
2600	18-35	14,4	44,1	Mujeres, Colombia	(Mora., 2003)
2600	18-24		42,5	Mujeres, Colombia	(Gualdrón., et., 2006)
2600	----	16,7	49,3	Hombres, Colombia	(Schmidt., et al., 1990)
2600	20,3	14,4	44,1	Mujeres, Colombia	(Böning., et al., 2004)
2600	20,3	14,4	44,1	Mujeres, Colombia	(Cristancho., et al., 2007)
2600	24,6	16,3	48,5	Hombres, Colombia	(Schmidt., y otros, 2002)
2600	22	17,4	51,9	Hombres, Colombia	(Böning., et al., 2001)
3530		15,6	-----	Hombres, Etiopía	Beall 2006
4000	----	15,8	-----	Hombres, Tíbetanos	Beall 2006
4000	-----	19,1	-----	Hombres, Bolivia	Beall 2006
3900-4000	13-94			Hombres y mujeres, Bolivia	(Beall., 1999)

Tabla 7: Concentración de hemoglobina y hematocrito a diferentes alturas en diferentes países.

Hematocrito

El hematocrito corresponde al porcentaje de glóbulos rojos en relación a la sangre (Wilmore. & Costil., 2007a; Rivera. & Huicho., 2010). Sus valores en hombres adultos en promedio son de 42,9 a 49,1% y en mujeres adultas de 37,9% a 43,9%. Sin embargo, se han hallado valores de referencia para la población colombiana a diferentes alturas. Ver tabla 3.

Igualmente, es utilizado como un índice para evaluar el estado del hierro pero se ve también influenciado por otros factores como la exposición a la hipoxia, la deshidratación,

el ejercicio físico, el embarazo y el género (Camelo., 2005; Beard., Dawson., & Piñero., 1996; Sawka., Convertino., Eichner., Schnieder., & Young., 2000).

Respuestas Agudas a la Exposición a la Altura

En el planeta tierra la presión barométrica disminuye a medida que se asciende desde el nivel del mar hasta la capa más externa de la tierra. Junto a este descenso las presiones parciales de los gases igualmente bajan, produciéndose la denominada hipoxia (West. J., 2002b; Wilmore. & Costill.,2007b). La hipoxia se ha definido como una deficiencia de oxígeno o disminución de su cantidad, en este caso causada por un descenso en la presión parcial del oxígeno (Mazzeo. & Fulco., 2006;Wyatt., 2004-2005)

Esta disminución de la presión barométrica dependerá de diversos factores como la latitud (se refiere a la dirección norte o sur con respecto a la línea del ecuador de la tierra) y la temperatura junto con las estaciones del año. Así, la presión barométrica será mayor en la línea del ecuador e irá disminuyendo a medida que se acerca a los polos. Esto se produce a causa de que existe una gran masa de aire frío sobre la línea del ecuador y con el calor del sol el aire se expande lo que hace que la troposfera (capa atmosférica donde toman lugar los fenómenos climáticos) sea de mayor amplitud en esta región (19Km) en comparación con los extremos polares (9Km). (West. J. , 2001; Ward.,et al., 2000; West. J. ,1996)

En esta capa (troposfera) la temperatura desciende linealmente con la altitud hasta un tope mínimo de -600°C . Así mismo, la temperatura desciende a una tasa de 10°C cada que se asciende 150m. Lo anterior se relaciona con la estaciones del año, ya que durante el invierno las temperaturas bajan al igual que la presión barométrica en comparación con el verano donde se obtienen los picos más altos de presión barométrica y temperatura. Ya en la capa superior denominada estratosfera la temperatura permanece constante a -600°C . (Ward.,et al ., 2000; West. J. , 2001; West. J., 1996).

Por lo tanto, el cuerpo humano al ser sometido a la hipoxia intenta proteger sus sistemas de la disminución de oxígeno arterial (hipoxemia) generando unas respuestas agudas (segundos a minutos). Después el cuerpo trata de regresar a su estado de equilibrio generando otras respuestas que tardan horas o días, a lo cual se le ha denominado aclimatación a corto tiempo.

El término de aclimatación según West (2006) se refiere a los cambios fisiológicos que suceden en los sujetos residentes a nivel del mar que ascienden a alturas mayores, ya sea por trabajo o recreación. Igualmente, es descrita por Mazess (1975) como los ajustes que realizan los organismos individuales ante el ambiente, refiriéndose a los rasgos de adaptación fenotípica plástica, es decir a las características que cambian según la exposición a un ambiente determinado. Por ejemplo, la frecuencia cardíaca, color de la piel o incluso la atención.

De esta manera, inicialmente, la repuesta ante la exposición a la altura es un aumento de la ventilación producida por el estímulo de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo y aórtico (Wilmore. & Costill.,2007b;West. J.,2002b;West. J.,2006;Basu.,et al ., 2007) con el objetivo de proteger la disminución de la presión alveolar del oxígeno (PAO_2), generando una eliminación de dióxido de carbono (CO_2). Al eliminarse el CO_2 , el pH de la sangre se vuelve alcalino lo cual inhibe la hiperventilación, y así en un tiempo de 10 a 30minutos la

ventilación baja aunque sigue por encima de lo normal (Smith., et al., 2001). Sin embargo, el sistema renal en 2 a 3 días compensa el pH alcalino eliminando el exceso de bicarbonato por la orina (West. J. ,2002b; West. J. ,2006), lo cual hace aumentar nuevamente la ventilación (DVH:diminución ventilatoria hipóxica) (Smith., et al., 2001).

Por su parte, al registrarse la disminución de la PaO₂ y el contenido arterial de oxígeno, el sistema nervioso simpático se activa por la vía de los quimiorreceptores periféricos. Está activación permite la liberación de las catecolaminas, especialmente la norepinefrina lo cual aumenta el gasto cardíaco principalmente por incremento en la frecuencia cardíaca. La respuesta inicial es vasodilatación periférica pero después las catecolaminas incrementan la tensión arterial y la resistencia vascular periférica (Wolfel. & Levine., 2001;Wyatt., 2004-2005).

El volumen sistólico se disminuye debido a la pérdida de agua insensible por la respiración, sudor y orina de hasta un 25%, ocurriendo esto entre las primeras 24 a 48 horas de exposición. Esto produce un mayor hematocrito por la hemoconcentración sanguínea (Wilmore. & Costill.,2007b).

Por otro lado, la disminución en la presión arterial de oxígeno en el riñón es registrada por las células intersticiales, estimulándose la producción de EPO (mayor información en la página 15- 21) que ante la exposición aguda aumenta significativamente dentro de las primeras 6 horas y continua su incremento de manera significativa hasta las 24 horas desde una altura de 2,000m mientras que en alturas menores no sigue aumentando a lo que se ha denominado por varios el umbral (Ge., et al., 2002; Weil., et al ., 1968)Sin embargo, las respuestas presentan alta variabilidad entre individuos que puede deberse a factores reguladores a nivel transcripcional (Ge, et al., 2002) Después de las 24h a 48h los niveles de EPO regresan a nivel cercanos a los presentes antes del estímulo hipóxico (Camelo., 2005)

Dos o tres días después del estímulo se observa un incremento en los reticulocitos en sangre. Pero aumentos en el hematocrito se pueden apreciar después de 7 a 10 días del estímulo de la EPO (Camelo., 2005). Estos reticulocitos tendran un gran número de receptores de transferrina que utilizaran para la síntesis de hemoglobina (mayor información página 22).

Respuestas Crónicas a la Exposición a la Altura

Cuando las respuestas ante la exposición a la altura ocurren durante semanas o años se habla de aclimatación a largo plazo. Y si estas respuestas se observan a través de varias generaciones de residentes a grandes alturas se introduce otro término, la adaptación biológica. Mazess (1975) expone que la adaptación se ha definido como una habilidad necesaria para sobrevivir, reproducirse y funcionar. Se produce con el fin de ser ventajosa y beneficiosa para la sobrevivencia. Esta sigue una jerarquía teniendo en su base los aspectos fisicoquímicos siguiendo a nivel celular, órganos, individuo, población y finalmente en el ecosistema. De esta manera, la adaptación se produce a varios niveles, los cuales están interrelacionados con el fin de que el ser vivo mantenga su equilibrio y se mantenga con vida.

Varios estudios comparativos realizados entre población de los Andes, del Tibet y Etiopía observaron las adaptaciones biológicas de los sujetos residentes en estas tierras por varias generaciones. Aunque se encuentran ubicados a una altura similar (~3600msnm)

no presentan respuestas o características similares de adaptación a la altura. (Beall.,2006; Beall., et al., 2002)

Así, los residentes de los Andes Americanos muestran tener patrones de ventilación más bajos que los aclimatizados y los Tibetanos (Moore., 2000). Por otro lado, tanto los andinos como los tibetanos presentan una mayor concentración de hemoglobina pero estos últimos poseen una hemoglobina menos saturada y de menor concentración, al igual que menor concentración de EPO. Por el contrario, los Etiópes presentan concentraciones de hemoglobina iguales o muy cercanas a los residentes del mar (Beall.,2006; Beall., et al., 2002;Camelo., 2005)

Como se describió anteriormente, los nativos de las alturas presentan características que les permitieron existir en su ambiente. Generalmente, presentan hipoventilación por una adaptación de los cuerpos carotídeos y compensación renal de la hipoxia, presentan igualmente una hipoxemia ya que la hipoventilación disminuye la PaO₂, lo cual es un estímulo para la producción de glóbulos rojos. (Ward., et al., 2000;Moore., 2000;Gonzalez., 2011)

Smith., et al., (2001) refieren que la respuesta ventilatoria de estas poblaciones esta disminuida teniendo una PaCO₂ 1 a 3 mmHg más alta que los viajeros aclimatizados a la altura. Por su parte Beall., (2007) comenta que los tibetanos tienen una mayor ventilación de aproximadamente 15L/min en comparación con los Andinos de 10.5L/min. Igualmente, refiere que los tibetanos tienen una hemoglobina menor saturada, una menor [Hb] y [EPO] en comparación con los Andinos a una misma altura.

Las respuestas adaptativas de estas poblaciones a la altura como la mayor concentración de hemoglobina se debe a una mayor estimulación de la producción de glóbulos rojos al igual que una disminución del volumen plásmatico. La explicación por el mayor número de reticulocitos o glóbulos rojos podría ser por una acción de la EPO. Sin embargo, varios estudios realizados como por ejemplo en Colombia y Alemania tanto en hombres como mujeres reportan no diferencias significativas de esta hormona entre los residentes de nivel del mar y los residentes de medianas alturas. Las posibles explicaciones son que con pequeños cambios en la concentración de EPO se mantienen los efectos a largo plazo; la segunda es que la EPO tienen una variación durante el día con su pico de producción en la noche cuando la saturación arterial de oxígeno es baja; la tercera es que pueden existir factores que regulan la transcripción del gen de la EPO que aun no se conocen o su funcionamiento no es claramente establecido que ejercen papeles reguladores como el factor HIF-1. (Böning., et al., 2004; Böning., et al., 2001)

En las diferencias de género entre hombres y mujeres sedentarios residentes a alturas intermedias se ha encontrado que los hombres tienen una desaturación de un 5% y las mujeres por efecto hormonal solamente del 3% (Böning., et al., 2004). Las diferencias de género se deben principalmente al estímulo de las hormonas femeninas en especial a la progesterona que es un potente estimulador respiratorio que se incrementa en la fase luteal causando una hiperventilación, con lo cual se cae la PaCO₂, se mantiene la PaO₂ y se estimula la producción de glóbulos rojos (Cristancho., et al., 2007). El incremento del hematocrito por una producción aumentada de células rojas podría ser por la estimulación de la EPO, sin embargo no se encuentran diferencias significativas entre las concentraciones de EPO en la población residentes a nivel del mar y a la altura tanto en hombres y mujeres, como se describió anteriormente. (Böning., et al., 2001;Cristancho., et al., 2007)

Tanto hombres como mujeres en la ciudad de Bogotá presentan una disminución del volumen plásmico e incrementos en los eritrocitos (reticulocitos), sin embargo estas respuestas son mayores en los hombres. Por su parte las mujeres tienden a perder mayor cantidad de hierro debido a la menstruación por lo cual se ve afectada la síntesis de hemoglobina (Böning., et al., 2001; Cristancho., et al., 2007). (para mayor información página 34)

En relación a la cantidad de ferritina se observan mayores niveles en los hombres que en las mujeres, pero no se evidencian diferencias significativas entre residentes del nivel del mar y la altura. (Böning., et al., 2001)

Finalmente, se ha reportado que la ciudad de Bogotá a 2600msnm se encuentra por encima del umbral altitudinal de estimulación de la eritropoiesis tanto en hombres como en mujeres, que existe variabilidad individual en la respuesta de la EPO ante la hipoxia y que sobre el papel de la EPO sobre la aclimatación a la altura a largo plazo aún hay varias preguntas por resolver (Böning., et al., 2001; Cristancho., et al., 2007; Böning., et al., 2004).

3. Materiales y Métodos

Diseño Metodológico:

El diseño metodológico se desarrolló en los siguientes pasos.

- Primer acercamiento y contacto con los decanos y/o alcaldes de las diferentes instituciones educativas en los cuatro municipios. Para lograrlo se realizaron llamadas y viajes a los municipios aproximadamente entre dos a tres meses antes del inicio del proyecto en cada localidad.
- Aprobación del proyecto por parte de los decanos y/o alcaldes, con la respectiva autorización para convocar a los voluntarios, inicialmente a través de los docentes.
- Realización de convocatoria abierta a voluntarios para asistir a reunión informativa en la cual se presentó el proyecto, se explicó los objetivos, el protocolo, los riesgos y los beneficios.
- A los sujetos interesados en participar se les entregó el formato de tamizaje como primera fase de exclusión del estudio.
- Los voluntarios que resultaron aptos para continuar en el estudio, procedieron a leer y firmar el consentimiento informado y posteriormente a agendar cita para continuar con el proceso.
- Las personas que no asistieron a la reunión informativa se enteraron del proyecto mediante él voz a voz, por carteles y avisos desplegados en diferentes puntos o por el acercamiento de los investigadores directamente. Igualmente, se les explicó la investigación, se les aplicó el tamizaje y agendo cita.
- El día de la cita, se les aplicó los cuestionarios de historia médica, IPAQ (Cuestionario internacional de actividad física) y frecuencia de consumo de alimentos; se tomaron los datos antropométricos, y finalmente se procedió a la toma de muestras sanguíneas.

- Posteriormente, las muestras se trasladaron a Bogotá donde se analizaron.
- Análisis de resultados y elaboración de manuscrito
- Finalmente, sustentación del trabajo.

Diseño del Estudio:

Esta investigación es un estudio observacional, descriptivo y transversal.

Población:

Los sujetos participantes del estudio fueron adultos saludables de ambos géneros con edades entre 18 y 30 años, nativos o residentes como mínimo desde hace 3 años en uno de los municipios escogidos para la toma de muestras: Fusagasuga (1728msnm), Choachí (1923msnm), Pasca (2180) y Soacha (2600msnm). Igualmente, debían ser estudiantes de las instituciones de educación superior de los municipios.

Lugar:

Los municipios escogidos fueron: Fusagasugá (1728msnm), Choachí (1923msnm), Pasca (2180msnm) y Soacha (2600msnm). Se obtuvo autorización para realizar el estudio propuesto en las siguientes instituciones.

- Universidad de Cundinamarca en Soacha
- Universidad de Cundinamarca en Fusagasugá
- Sena, en Choachí
- Institución Educativa Escuela “Normal Superior de Pasca”
- Institución Educativa Departamental “Adolfo León Gómez”, Pasca.

Se escogieron estos municipios porque se encuentran dentro de la región andina, específicamente en el departamento de Cundinamarca donde reside el 5,46% de la población colombiana. Además, son lugares de fácil acceso para el transporte de los equipos y el personal investigativo y se encuentran dentro del rango de alturas intermedias. Igualmente, son municipios que cuentan con instituciones de educación superior con población estudiantil entre 18 y 30 años, característica apreciable solo en estos lugares por lo cual fueron seleccionados.

Criterios de Exclusión:

Para los participantes fueron criterios de exclusión los siguientes aspectos.

- Tiempo de residencia en el municipio mayor a 3 años.
- Consumo de algún suplemento de hierro o ácido fólico.
- Pérdida de peso de más de 3kg en el último mes o 6kg en los últimos 6 meses.
- Ser fumador.
- Ser vegetariano.
- Haber participado en algún programa de entrenamiento físico de manera regular en los últimos seis meses, o tener un nivel de actividad física alto de acuerdo al IPAQ(International Physical Activity Questionnaire). Se incluyeron los sujetos

moderamente activos que no reportaran la práctica de ningún tipo de ejercicio de manera regular. Ver anexo 4.

- Pérdida de sangre por hemorragia o sangrado nasal de las encías o por deposiciones negras o con sangre fresca o por orina o tos con sangre.
- Diagnóstico de anemia.
- Enfermedad renal crónica
- Haber donado sangre en los últimos tres meses o haberse sometido a cirugías en el mismo período.
- Tener sospecha o confirmación de embarazo, sangrado menstrual excesivo por más de 8 días y ciclos menstruales menores de 20 días.
- Estar lactando.
- Personas con IMC menor a 17 y mayor a 30, es decir sujetos con delgadez moderada y severa y/o obesidad, según los parámetros de la World Health Organization (WHO, 2013). Se permitieron los individuos con un IMC calificado como: delgadez aceptable (17-18.49), normal (18.50-24.99) y sobrepeso (25-29.9) debido a que el IMC no tiene en cuenta la contextura física de los sujetos, que puede variar entre diferentes poblaciones y otros factores corporales que podrían afectar su interpretación. Igualmente, el estudio se llevó a cabo en sujetos sedentarios con alta probabilidad de sobrepeso. Sin embargo, esta variable se comparó con los hábitos alimentarios y el examen médico para determinar la participación de los sujetos en el estudio.
- Si dentro del examen médico se encontraron signos de enfermedad, el sujeto fue excluido del estudio. Igualmente cuando durante el análisis de las muestras de sangre se encontraron valores que reportaran anemia.
- Personas que viajaran intermitentemente a otras alturas.

Variables:

Las variables que se midieron en el presente estudio fueron: Tabla (8)

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE		ESCALA	OPERACIONALIZACIÓN
Sitio de Residencia	Ordinal	Independiente	Ordinal/m.s.n.m	1728m.s.n.m, 1923m.s.n.m, 2180m.s.n.m, 2600m.s.n.m
Género	Nominal	Independiente	Nominal	Femenino o Maculino
Edad	Continua	Independiente	Razón o Escalar / Años	18 a 30 años
Peso	Continua	Independiente	Razón o Escalar/kg	Kg
Talla	Continua	Independiente	Razón o Escalar/m	m
Porcentaje de grasa corporal	Continua	Dependiente	Razón o Escalar/%	%. Mujeres: 21-32 Hombres:8-19 Ver tabla :
IMC	Continua	Dependiente	Razón o Escalar/ m/kg ²	Delgadez aceptable: 17-18.49 Normal:18.50-24.99 Sobrepeso: > 25
[Hb]	Continua	Dependiente	Razón o Escalar/g/dL	13g/dL a 18g/dL. Ver tabla 3. Datos por género y altura
Hct	Continua	Dependiente	Razón o Escalar/ %	41-53%. Ver tabla 3. Datos por género y altura.

Reticulocitos	Continua	Dependiente	Razón o Escalar/‰	5-15‰
EPO	Continua	Dependiente	Razón o Escalar/ mIU/mL	1.6-57.2mIU/mL, promedio 8.5mIU/mL
Ferritina	Continua	Dependiente	Razón o Escalar/ ng/ml	8-400ng/ml
sTfR	Continua	Dependiente	Razón o Escalar/ µg/ml	0.0720-1.699µg/ml
Índice sTfR/log ferritina	Continua	Dependiente	Razón o Escalar	<1.5 a nivel del mar <1,65 a 2600m.s.n.m
SaO ₂	Continua	Dependiente	Razón o Escalar/ %	90-100%
Duración del ciclo menstrual	Discreta	Independiente	Razón o Escalar (días)	Días
Duración de la menstruación	Discreta	Independiente	Razón o Escalar (días)	Días
Fase del ciclo menstrual	Nominal	Independiente	Nominal	Folicular o Luteal
Planificación	Nominal	Independiente	Nominal	Ninguno, Inyección, Oral, Dispositivo, Cirugía, Implante subdérmico
Regularidad del ciclo menstrual	Nominal	Independiente	Nominal	Regular, Irregular

Tabla 8: Variables del estudio.

Tamaño Muestral

Para la determinación del tamaño muestral se contó con el apoyo del departamento de estadística de la facultad de ciencias de la Universidad Nacional de Colombia, en el área de consultoría estadística brindada en el primer semestre de 2012.

Para obtener el dato de la muestra fue necesario definir la población objetivo: personas entre 18 y 30 años de edad en estado saludable, personas de raza blanca o mestiza, sujetos que estudiaran en alguno de los centros educativos descritos anteriormente. Por otro lado, fue necesario tener en cuenta el presupuesto que se tenía para la toma de muestras, correspondiente a 35 a 40 personas por localidad, dando un total de 150 a 160 sujetos. Finalmente, fue de gran importancia contar con un estudio piloto que brindará datos estadísticos relevantes, coherentes y necesarios para la determinación del tamaño muestral.

Se utilizaron los coeficientes de variación de la variable principal del estudio actividad de eritropoyetina (EPO) reportados por un estudio similar al realizarse (Ge., et al., 2002), con exposición a diferentes alturas pero de manera aguda y simulada, en hombres y mujeres en el rango de edad de 18 a 30 años. Se tomó este estudio piloto debido a que fue el único similar, y a la dificultad de realizar un estudio piloto real para la investigación presente. Tabla 9.

Dado que no se pudieron obtener marcos muestrales (información detallada de la población, como nombres, estados de salud, procedencia, edad, entre otros) para poder llevar un muestreo probabilístico, se decidió realizar un *muestreo de conveniencia*, es decir, que los sujetos se incluyeron en el estudio sin que existiera una probabilidad estadística especificada o conocida, por lo cual los sujetos tomados en la investigación lo realizaron de manera voluntaria, cumpliendo con los criterios de inclusión, pero sin ser previamente seleccionados con una probabilidad para entrar en la muestra. Sin embargo, se determina un tamaño muestral para encontrar diferencias significativas en la variable EPO.

Información del Estudio Piloto		Información de la Población por Municipios		
Altura (msnm)	EPO (mIU/mL)	Municipio	Altura(msnm)	Estudiantes por Institución Educativa
1780	18,6±6,2	Fusagasugá	1728	3558
2085	18,9±7,0	Choachí	1923	323
2454	19,8±7,3	Pasca	2180	290
2800	20,9±12,6	Soacha	2600	1019

Tabla 9: Datos estudio piloto y municipios de la presente investigación

Los asesores del departamento de estadística refirieron que para obtener un tamaño de muestra adecuado se requiere de los conocimientos de la Teoría del Muestreo, dentro de los cuales se encuentra el coeficiente de variación sobre la media poblacional, con la siguiente fórmula: (Cadena., Buitrago., Cardozo., Pachón., & Ramos., 2012)

$$CV^2_U = \frac{\text{Var}(\mu)}{\mu^2} \Rightarrow \text{Var}(\mu) = \text{Varianza } \mu^2: \text{Media de la variable al cuadrado}$$

Donde CV^2_U corresponde a el coeficiente de variación sobre la población para la media de la variable EPO obtenido del estudio piloto y se utiliza para determinar el tamaño de muestra para la variable de interés. Por lo tanto, es necesario determinar a partir de los datos reportados en éste, el coeficiente de variación (CV) del estudio piloto.

Tomando los datos de Ge., et al., (2002), se tienen para la variable EPO: Tabla 10.

1780msnm	2085msnm	2454msnm	2800msnm
18,6±6,2 mIU/mL	18,9±7,0 mIU/mL	19,8±7,3 mIU/mL	20,9±12,6 mIU/mL

Tabla 10: Datos EPO estudio piloto.

Los valores se presentan como media ± SD donde SD se define como:

$$SD = \frac{\sqrt{\sigma_h^2}}{\sqrt{n}} \Rightarrow \text{Está ecuación se despeja hasta llegar a la fórmula de obtención de la varianza, necesaria para obtener el coeficiente de variación.}$$



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

En la ecuación las variables son: varianza en cada altura (σ_h^2), individuos totales(N), individuos por altura(n_{uh}), media de toda la población elevada al cuadrado (\bar{y}_u^2) y media de cada altura al cuadrado (\bar{y}_{uh}^2).

Para poder despejar esta fórmula es necesario obtener \bar{y}_u para lo cual se aplica la siguiente fórmula:

$$\bar{y}_u = \frac{n_h \sum_{h=1}^4 (n_{uh} \bar{y}_{uh})}{N}$$

Resolviendo ésta ecuación se obtiene el coeficiente de variación del estudio piloto el cual nos servirá para obtener el tamaño muestral, de la siguiente manera:

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

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

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

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

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

Coeficiente de variación del estudio

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

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

$$n \geq \frac{0,0010}{0,001^2 + \left(\frac{0,0010}{5190}\right)} = 860,29$$

El tamaño de muestra tan grande de 860 sujetos, con un coeficiente de variación pequeño y la imposibilidad logística y económica para tomar una muestra de este tamaño, generó la necesidad de calcular otros tamaños muestrales y se obtuvieron los siguientes resultados:

cv	0,001	0,0026	0,003	0,005	0,01
n total	860,29	148,19	112	54,42	13,7

Tabla 11: Tamaños de muestra totales usando diferentes coeficientes de variación.

Finalmente se toma el dato obtenido del CV de 0.0026 debido a produce un tamaño muestral de 150 a 160 personas acorde con el presupuesto del proyecto. Se estimaron posteriormente los tamaños muestrales para cada municipio de acuerdo a las varianzas y al total de población de cada municipio.

Municipio	N= 150
Soacha	74
Choachí	7
Pasca	7
Fusagasugá	62

Tabla 12: Tamaños de muestra estimado por municipio.

De acuerdo a los cálculos, las poblaciones de Choachí y Pasca tendrían una muestra pequeña según su peso en la población, por lo cual se decidió darles mayor ponderación, aumentándolas en 1% (en choachí y pasca 7 sujetos equivalen al 2,1% y 2,4% del total de población respectivamente), lo cual equivale a 10 sujetos en cada uno de los dos municipios, esto con el fin de tener una mejor confianza en las estimaciones poblacionales y para eliminar el efecto de varianzas grandes que pueden tener las poblaciones pequeñas. Por consiguiente, el tamaño muestral se ajustó de la siguiente manera:

Municipio	N= 156
Soacha	74
Choachí	10
Pasca	10
Fusagasugá	62

Tabla 13: Tamaños de muestra estimado final por municipio.

Se asumió en cada municipio participación homogénea de hombres y de mujeres, debido a que Ge., et al. (2002) no reporta resultados por géneros sino para la población total. Además, según los datos obtenidos por el censo del 2005 del DANE, La población de Choachí tiene 50,8% de hombres y 49,2% de mujeres (DANE, Boletín, 2005); Fusagasugá 48,1% hombres y 51,9% mujeres (DANE, Boletín, 2005); Soacha 48,7% hombres y 51,3% mujeres (DANE, Boletín, 2005); y Pasca 47,6% de mujeres y 52,4% hombres.

Cabe aclarar que debido a que no se puede hacer un estudio piloto real de esta tesis para poder estimar un tamaño de muestra más adecuado, y las limitaciones de tomar un estudio piloto de base con condiciones similares pero no iguales, pueden no ser del todo confiable pero es el mejor acercamiento que se puede realizar para determinar el tamaño de muestra.

Consideraciones Éticas

La presente investigación está enmarcada dentro del proyecto “Determinación del Umbral Altitudinal Eritropoiético y su Efecto sobre Variables Hematológicas en Poblaciones Colombianas” el cual es dirigido por el profesor Edgar Cristancho, docente del Departamento de Biología y cuenta con el aval del Comité de Ética de la Facultad de Ciencias en la reunión realizada el día 24 de Abril de 2009 (Acta 03).

Este estudio se clasificó como de riesgo mínimo según la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud en el artículo 11 que dice: “ ...registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos ... tratamientos rutinarios, entre los que se consideran pesar al sujeto, electrocardiogramas...extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450ml en dos meses excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos...”.

Así mismo, se siguieron las recomendaciones del artículo 6 (b y f) de la resolución anteriormente nombrada, por lo cual, todos los participantes fueron voluntarios a quienes se les explicó en forma clara y detallada el protocolo y métodos a seguir en la investigación. Los sujetos firmaron el consentimiento informado manifestando su participación voluntaria y cedieron al grupo de investigadores el derecho a usar los datos producto del estudio únicamente con fines científicos. Igualmente, el estudio se llevó a cabo por profesionales con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad de los participantes.

Este estudio se desarrolló según la legislación Colombiana de Buenas Prácticas Clínicas (Resolución número 002378 de 2008) y la Declaración de Helsinki, en los cuales se regula la confidencialidad de la identidad de los sujetos, los consentimientos informados, los métodos, aval ético y el bienestar de los individuos.

Bioseguridad:

Los siguientes aspectos se tuvieron en cuenta en caso de un accidente de riesgo biológico como pinchazo o contacto con fluidos corporales: lavar la zona con agua y jabón antiséptico, recolectar la mayor información sobre el voluntario del cual se extrajo la muestra y dirigirse a un puesto de salud inmediatamente. En este trabajo los puntos que se establecieron para asistencia médica fueron:

- Bogotá: Hospital San Ignacio o comunicarse con la División de Salud Estudiantil de la universidad al teléfono 3165000 extensión 17263. Llevar diligenciado el formulario FURAT (Formulario Único de Reporte del Accidente de Trabajo) para los estudiantes de posgrado, firmado por el coordinador del centro donde ocurrió

el accidente. Igualmente el carné vigente de la universidad y el documento de identificación personal.

- Fusagasugá: Hospital San Rafael de Fusagasugá. Transv. 12 No 22-51 Barrio San Mateo. Tel: 8733000.
- Choachí: Centro de Salud carrera 5 y 6. Tel: 8486172. Si es necesario se desplaza a Bogotá.
- Pasca: Centro de Salud.

Elementos de protección: Bata, guantes, tapabocas y gafas.

Manejo Apropiado de los Residuos Hospitalarios: Los residuos que estén contaminados como sangre, capilares, tubos, gasas entre otros deben ir a la canecas rojas. (Rodríguez. & Cabrera., 2006)

Procedimientos

Proceso de selección de los sujetos

- **Convocatoria de participantes**

En cada uno de los municipios y las instituciones educativas se realizó la convocatoria abierta para la participación en el estudio y la presentación del proyecto. Entre las cuatro alturas, un total de 374 sujetos se interesó por conocer más sobre el estudio.(Tabla 14)

Municipio	Fusagasugá		Choachí		Pasca		Soacha		Total
Género	F	M	F	M	F	M	F	M	F y M
Sujetos	79	55	25	27	28	16	76	68	374

Tabla 14: Sujetos que respondieron a la convocatoria. F: Femenino, M: Maculino

- **Aplicación del cuestionario de tamizaje**

A los sujetos que respondieron a la convocatoria, luego de presentarles el proyecto y asegurar su interés en el estudio, se les aplicó el cuestionario de tamizaje. En este cuestionario si el sujeto respondió SI a alguna de las preguntas, se excluyó y si respondió NO seguía a la siguiente fase. El cuestionario se puede ver en el Anexo No. 1.

En esta fase fueron excluidos: 106 sujetos que cumplían con alguno de los criterios de exclusión y 99 individuos que eran aptos pero decidieron no participar

A continuación se puede ver el número de sujetos según la clasificación del tamizaje:

Municipio	Soacha	Fusagasugá	Pasca	Choachí	TOTAL
-----------	--------	------------	-------	---------	-------

Municipio	Soacha		Fusagasugá		Pasca		Choachí		TOTAL
Género	F	M	F	M	F	M	F	M	F y M
Tamizajes con respuesta SÍ a algunas preguntas. EXCLUIDOS	22	4	36	25	5	3	3	8	106
Tamizajes con respuesta NO , pero no participan voluntariamente por propia. EXCLUIDOS	9	18	16	4	17	8	16	11	99
Tamizajes con respuesta	45	46	27	26	6	5	6	8	169

Tabla 15: Clasificación de los resultados de los tamizajes

Finalmente los 169 sujetos que cumplieron con los criterios de inclusión, leyeron y firmaron el consentimiento informado (Anexo No. 5) y continuaron a la siguiente fase del estudio.

- **Valoración médica**

La valoración médica fue realizada por un médico e incluyó una revisión clínica, la cual indaga antecedentes médicos con el fin de confirmar la información brindada en el tamizaje, y en la búsqueda de cualquier causa que pudiera afectar el metabolismo del hierro, como pérdidas abundantes de sangre, enfermedades sanguíneas, entre otros. En las mujeres se enfatizó sobre aspectos ginecológicos como características del período menstrual y el uso de los anticonceptivos. Además, en el examen se indagó la ocurrencia de sangrados menstruales abundantes u otra afección que fuese factor excluyente para el estudio. (anexo 2).

A continuación, se describen las características del ciclo menstrual en las mujeres en cada uno de los municipios.

Duración del ciclo menstrual y días de menstruación

Municipio	Altura m.s.n.m	n	Duración del ciclo menstrual			Días de menstruación		
			<26 días	27-35 días	>35 días	<3 días	3-5 días	>6 días
Fusagasugá	1728	22	5	14	3	0	16	6
Choachí	1923	5	0	5	0	0	5	0
Pasca	2180	5	0	5	0	0	5	0
Bogotá	2600	37	1	36	0	0	33	4

Tabla 16: Duración del ciclo menstrual y días de menstruación en las cuatro alturas

En la tabla 8 se observa que en las cuatro alturas las mujeres tienen en su mayoría ciclos de 27 a 35 días, únicamente en Fusagasugá se hallaron mujeres con ciclos mayores a 35

días y con ciclos menores a 26 días solo una mujer en Bogotá y 5 en fusagasugá refieron estar dentro de ese rango.

El 85% de las mujeres reportó la duración de la menstruación entre 3 y 5 días. De esta manera, cada municipio obtuvo un porcentaje de mujeres en este rango de la siguiente manera: Soacha 89,18%, Pasca y Choachí el 100% y Fusagasugá el 72,72%, sobre el total de la población en cada municipio.

Los municipios que solamente registraron mujeres con menstruación por más de 6 días fueron Fusagasugá con un 27,27% y Bogotá con un 10,81%.

Regularidad

Del total de la población, sumando los cuatro municipios, el 85,5% de las mujeres tienen ciclos menstruales regulares. En los únicos sitios donde las mujeres reportaron ser irregulares fueron en Fusagasugá con un 22,72% (5 mujeres) y en Bogotá con un 13,51%(5 mujeres) respecto a la población de cada una de las alturas. (Tabla 17).

Municipio	Regularidad			n
	Altura m.s.n. m	Regular	Irregular	
Fusagasugá	1728	17	5	22
Choachí	1923	5	0	5
Pasca	2180	5	0	5
Bogotá	2600	32	5	37

Tabla 17: Regularidad en la menstruación en las mujeres en las cuatro alturas.

Fase del Ciclo

Municipio	Fase del ciclo			n
	Altura m.s.n. m	Folicular	Luteal	
Fusagasugá	1728	12	10	22
Choachí	1923	2	3	5
Pasca	2180	4	1	5
Bogotá	2600	17	20	37

Tabla 18: Planificación en las mujeres en las cuatro alturas

En la tabla 11 se aprecia la fase del ciclo menstrual de las mujeres el día de la toma de la muestra sanguínea. De esta manera, a la altura de 1728m.s.n.m y 2180 m.s.n.m hubo un mayor porcentaje de mujeres en fase folicular con 54,54% y 80% respectivamente.

Por otro lado, a la altura de 1923 m.s.n.m y 2600m.s.n.m predominaron las mujeres en fase luteal, con un 60% y 54,05% respectivamente, en relación a la población de cada municipio.

Uso de Anticonceptivos

De las mujeres que completaron el estudio, el 49,27% no utiliza anticonceptivos y el 28,9% lo hace con métodos no hormonales como el dispositivo intrauterino, el condón o la ligadura de trompas.

El 21,83% restante realiza anticoncepción a través de un método hormonal. De este porcentaje, el 8,6% utiliza el método inyectable o subdérmica y el 13,04% realiza la anticoncepción por el método hormonal oral.

Al comparar por municipios se observa que las mujeres de Pasca no utilizan ningún método de planificación y solo una mujer en Choachí planifica mediante la utilización de anticonceptivos orales. Por lo tanto, los dos municipios en los cuales utilizan la planificación por el método hormonal en mayor porcentaje son Fusagasugá(5,79%) y Bogotá (14,49%) del total de la población (Tabla 19).

Planificación						
Municipio	Altura m.s.n.m	Hormonal Oral	Hormonal Inyectable o Subdérmico	Otro no hormonal	ninguno	n
Fusagasugá	1728	3	1	18	0	22
Choachí	1923	1	0	0	4	5
Pasca	2180	0	0	0	5	5
Bogotá	2600	5	5	2	25	37

Tabla 19: Planificación en las mujeres en las cuatro alturas.

- **Antropometría**

El porcentaje de grasa corporal se determinó mediante la estimación de la grasa subcutánea midiendo el grosor de los siguientes pliegues: tríceps, subescapular, supraespinal, abdominal, muslo y pierna. Se utilizó la fórmula de Yuhasz para sedentarios entre 18 y 30 años: Hombres % GC= 3,64 + (Sum pliegues (mm) * 0.097). Mujeres %GC= 4,56 + (Sum pliegues (mm) * 0.143) (López, 2009; Ceballos., 2003; Lozano., Contreras., & Navarro., 2006; Ramos., 2009). El grosor de los pliegues se midió con adipómetro (Slim-Guide, Michigan, Estados Unidos).

El IMC y el peso se determinaron usando la báscula (Tanita TB 300 A, Tokio, Japón) y la talla se midió con una cinta métrica con precisión de 1mm.

Clasificación	Porcentaje de Grasa
---------------	---------------------

	Hombres	Mujeres
Esencial*	3-5	8-12
Baja/Atlético**	6-7	13-20
Recomendado**	8-19	21-32
Exceso de grasa ⁺	20-24	33-38
Obeso ⁺	≥25	≥39

Tabla 20: Porcentaje graso (Fahey., Insel., & Roth., 2009). *Grasa corporal esencial, necesaria para el funcionamiento básico del cuerpo.**El porcentaje de grasa bajo o atlético puede ser apropiado para algunas personas, solo si, no es el resultado de una enfermedad o desórdenes alimenticios.⁺ El riesgo en la salud se incrementa si el porcentaje de grasa se excede de lo recomendado.

Municipio	Soacha		Fusagasugá		Pasca		Choachí		Total
Género	F	M	F	M	F	M	F	M	F y M
Sujetos excluidos	3	0	0	2	0	0	1	0	6
Sujetos que no continúan durante el proceso	0	1	3	0	1	0	0	2	7

Tabla 21: Sujetos excluidos durante la valoración médica, antropométrica y de hábitos alimentarios.

Durante la valoración médica y antropométrica 6 sujetos fueron excluidos por los siguientes motivos: 3 mujeres en Soacha por la edad, IMC y por vegetarianismo; 2 hombres en Fusagasugá por viajar de un municipio a otro de mayor altura los fines de semana y ser deportista; y 1 mujer en Choachí por IMC. Adicionalmente, 7 sujetos no continuaron esta etapa debido a factores externos que impidieron agendar otra cita, como: horarios, daño de equipos, entre otros.

- **Cuestionario frecuencia de consumo de alimentos**

Se aplicó el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos cualitativo validado por Gualdrón., & Gutierrez., (2003) con el fin de indagar sobre la ingesta alimentaria de los individuos voluntarios del estudio de una manera sencilla y rápida, con enfoque especial en el consumo de alimentos con contenido de hierro hem y no hem. No se valoró a fondo el consumo de alimentos con cantidades, ya que el objetivo de esta tesis no es el consumo del hierro. Igualmente, al ser un estudio transversal que tiene como objetivo describir el comportamiento de las variables en las diferentes poblaciones elegidas, la medición al mismo tiempo de la exposición y la variable no permite establecer asociaciones causales, pero sí identificar patrones alimentarios presentes al momento de la medición que pueden estar relacionados con los resultados del análisis de muestras

sanguíneas. Anexo (3) Para el análisis de los resultados, los alimentos se agruparon en cuatro grupos considerados como prioritarios en la alimentación diaria según la encuesta nacional de la situación alimentaria en Colombia 2010 (ENSIN 2010) (ICBF, 2011) de la siguiente manera: lácteos, frutas, verduras y carnes. El grupo de carnes se subdividió en carnes rojas y vísceras, pollo y pescado. Adicionalmente, se agregó un quinto grupo correspondiente a legumbres (frijol, garbanzo, soya) debido a que contienen hierro no hem y también se encuentran dentro de los otros grupos alimentarios analizados en la ENSIN 2010 y dentro de las guías alimentarias colombianas (ICBF, 1999; CBF, 2013)

Se determinó la frecuencia de consumo de los alimentos de la siguiente manera:

- Diario
- Semana: 1 a 6 veces a la semana.
- Quincenal: 2 veces al mes.
- Mensual: 1 al mes.
- Ocasional: Menos de una vez al mes.
- Nunca

A continuación, se describen los hallazgos encontrados en la encuesta de frecuencia de consumo de alimentos:

Frecuencia de Consumo de Alimentos

1. Lácteos

El grupo de *lácteos* comprendió la leche y sus derivados y se recomienda su consumo diario (ICBF, 2011; ICBF, 1999; ICBF, 2013). En las mujeres a 1729m.s.n.m y a 2600m.s.n.m predominó su consumo diario con 63,6% y 62,2% respectivamente. A 1923m.s.n.m se consume principalmente semanalmente (60%) y a 2180m.s.n.m se divide entre diario y semanal cada uno con el 40%. (Tabla 22).

En los hombres a 1729m.s.n.m y a 2600m.s.n.m predominó su consumo diario con 65% y 54,1% respectivamente. A 1923m.s.n.m y 2180m.s.n.m se divide entre diario y semanal, con el 40% para la primera altura y el 20% para la segunda. (Tabla 23).

Se observa por lo tanto menor consumo de lácteos tanto en hombres como mujeres a 1923m.s.n.m y a 2180m.s.n.m, municipios con una extensión rural mayor a la urbana (Alcaldía de Choachí-Cundinamarca, 2012; Alcaldía de Pasca-Cundinamarca, 2013). Estos resultados concuerdan con lo hallado en la ENSIN 2010.

2. Frutas

Las frutas contienen nutrientes de alta densidad y hacen parte fundamental de la alimentación y es recomendado ingerirlas enteras y en cada comida (ICBF, 2011; ICBF, 2013). En las mujeres a 1728m.s.n.m, 2180m.s.n.m y 2600m.s.n.m el consumo de este grupo es mayor semanalmente con 31,8%, 80% y 46% respectivamente. A 1923m.s.n.m se consume tanto diario como semanalmente con un 40%. (Tabla 22)

Por su parte, en los hombres el consumo diario es mayor a 1728m.s.n.m y 1923m.s.n.m con el 40% y 60% respectivamente. A 2180m.s.n.m y 2600m.s.n.m el consumo es mayor semanalmente con el 40% y 46%. (Tabla 23).

Se evidencia un mayor consumo de frutas en los hombres que en las mujeres en las cuatro alturas.

3. Verduras

Las verduras poseen grandes cantidades de nutrientes pero su aporte energético es bajo por lo que su inclusión en la alimentación debe ser diaria. Sin embargo, en las mujeres en los cuatro municipios su consumo es más alto semanalmente: a 1723m.s.n.m (45,5%), a 1923m.s.n.m (40%), a 2180m.s.n.m (80%) y a 2600m.s.n.m (48,7%). (Tabla 22).

En los hombres a 1728m.s.n.m predomina el consumo diario con el 40%. De otro lado, a 1923m.s.n.m (60%), 2180 m.s.n.m (80%) y 2600 m.s.n.m (64,9%) su consumo es más alto semanalmente. (Tabla 23).

Tanto en hombres como en mujeres en las cuatro alturas predomina el consumo semanal de verduras.

4. Legumbres

El grupo de las legumbres incluye los frijoles, el garbanzo y la soya, alimentos con contenido de hierro no hem y fibra (ICBF, 2011). Su consumo según los resultados de la ENSIN debe aumentarse de semanal a diario. Semanalmente en las mujeres a 2600m.s.n.m y 2180m.s.n.m se consume con predominancia con el 43,3% y 80% respectivamente. A 1923m.s.n.m el consumo es equitativo entre semanal y quincenal con el 40% y a 1728m.s.n.m es más alto quincenal (45,5%). (Tabla 22)

Por otro lado, en los hombres el consumo semanal se presenta a 2600m.s.n.m (62,2%) y 1728m.s.n.m (65%). A 1923m.s.n.m el consumo es equitativo entre semanal y quincenal con el 40% y a 2180m.s.n.m es más alto ocasional (40%). (Tabla 23).

Se evidencia un menor consumo de este grupo alimentario a los 2180m.s.n.m y a 1923m.s.n.m en hombres y a 1728m.s.n.m y a 1923m.s.n.m en mujeres.

5. Carnes

Las carnes *tanto rojas como blancas* son recomendadas diariamente debido a su contenido de proteína de alto valor biológico y hierro hem, pero debido al contenido graso también se recomienda consumirlas semanalmente (ICBF, 2011;ICBF, 1999; ICBF,2013).

5.1 Carnes rojas y vísceras

El consumo de *carnes rojas y vísceras* en las mujeres a 1728m.sn.m, 2180m.s.n.m y 2600m.sn.m predomina semanalmente con 50%,60% y 54,1% respectivamente. A 1923 m.s.n.m el consumo se divide entre diario y semanal cada uno con 40%. (Tabla 22).

En los hombres a 1728m.sn.m, 1923m.s.n.m, 2180m.s.n.m y 2600m.sn.m predomina semanalmente con 45%, 40%, 80% y 54,1% respectivamente. (Tabla 23).

De esta manera, en ambos géneros el consumo en las cuatro alturas de este grupo de alimentos se consume semanalmente concordando con los resultados de la ENSIN 2010, aunque en un porcentaje menor.

MUJERES		FRECUENCIA DE CONSUMO					
ALTURA (m.s.n.m)	ALIMENTOS	Diario	Semanal	Quincenal	Mensual	Ocasional	Nunca
1728	Lácteos	63,6%	22,8%	4,5%	0%	9,1%	0%
	Frutas	27,3%	31,8%	18,2%	4,5%	18,2%	0%
	Verduras	18%	45,5%	9,1%	4,5%	18,2%	4,5%
	Legumbres	9,1%	9,1%	45,5%	4,5%	27,3%	4,5%
	Carnes Rojas y vísceras	45,5%	50%	4,5%	0%	0%	0%
	Carnes Blancas: Pollo	50%	45,5%	4,5%	0%	0%	0%
	Carnes Blancas: Pescado	4,5%	18,2%	27,3%	27,3%	18,2%	4,5%
1923	Lácteos	20,0%	60,0%	20,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Frutas	40,0%	40,0%	20,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Verduras	20,0%	40,0%	20,0%	20,0%	0%	0%
	Legumbres	0%	40%	40%	20%	0%	0%
	Carnes Rojas y vísceras	40,0%	40,0%	0,0%	0,0%	0,0%	20,0%
	Carnes Blancas: Pollo	0,0%	80,0%	20,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Carnes Blancas: Pescado	0,0%	0,0%	20,0%	20,0%	60,0%	0,0%
2180	Lácteos	40%	40%	20%	0%	0%	0%
	Frutas	20,0%	80,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Verduras	20,0%	80,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Legumbres	0,0%	80,0%	20,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Carnes Rojas y vísceras	40,0%	60,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Carnes Blancas: Pollo	80,0%	0,0%	0,0%	0,0%	20,0%	0,0%
	Carnes Blancas: Pescado	0,0%	20,0%	0,0%	20,0%	40,0%	20,0%
2600	Lácteos	62,2%	32,4%	2,7%	0%	2,7%	0%
	Frutas	37,8%	46,0%	5,4%	0%	10,8%	0%
	Verduras	29,7%	48,7%	2,7%	10,8%	5,4%	2,7%
	Legumbres	0,0%	43,3%	21,6%	16,2%	16,2%	2,7%
	Carnes Rojas y vísceras	29,7%	54,1%	5,4%	5,4%	2,7%	2,7%
	Carnes Blancas: Pollo	24,3%	67,6%	2,7%	2,7%	2,7%	0%
	Carnes Blancas: Pescado	2,7%	27%	27%	10,8%	21,7%	10,8%

Tabla 22: Frecuencia de consumo de alimentos en los cuatro municipios en las mujeres

HOMBRES		FRECUENCIA DE CONSUMO					
ALTURA (m.s.n.m)	ALIMENTOS	Diario	Semanal	Quincenal	Mensual	Ocasional	Nunca
1728	Lácteos	65,0%	30,0%	0,0%	0%	5,0%	0%
	Frutas	40,0%	30,0%	10,0%	0,0%	20,0%	0%
	Verduras	40,0%	25,0%	10,0%	5,0%	20,0%	0,0%
	Legumbres	5,0%	65,0%	25,0%	0,0%	5,0%	0,0%
	Carnes Rojas y vísceras	35,0%	45%	0,0%	0%	20%	0%
	Carnes Blancas: Pollo	20%	65,0%	0,0%	0%	15%	0%
	Carnes Blancas: Pescado	0,0%	10,0%	10,0%	30,0%	40,0%	10,0%
1923	Lácteos	40,0%	40,0%	0,0%	0,0%	20,0%	0,0%
	Frutas	60,0%	40,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Verduras	20,0%	60,0%	20,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Legumbres	0,0%	40,0%	40,0%	0,0%	20,0%	0,0%
	Carnes Rojas y vísceras	20,0%	80,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Carnes Blancas: Pollo	0,0%	80,0%	20,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Carnes Blancas: Pescado	0,0%	0,0%	20,0%	0,0%	80,0%	0,0%
2180	Lácteos	20%	20%	20%	20%	20%	0%
	Frutas	0,0%	40,0%	20,0%	20,0%	20,0%	0,0%
	Verduras	20,0%	80,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	Legumbres	0,0%	20,0%	20,0%	0,0%	40,0%	20,0%
	Carnes Rojas y vísceras	20,0%	40,0%	20,0%	0,0%	20,0%	0,0%
	Carnes Blancas: Pollo	80,0%	0,0%	0,0%	0,0%	20,0%	0,0%
	Carnes Blancas: Pescado	0,0%	40,0%	0,0%	0,0%	60,0%	0,0%
2600	Lácteos	54,1%	29,7%	2,7%	0%	13,5%	0%
	Frutas	16,2%	46,0%	18,9%	5,4%	10,8%	2,7%
	Verduras	13,5%	64,9%	5,4%	5,4%	10,8%	0,0%
	Legumbres	0,0%	62,2%	18,9%	8,1%	10,8%	0,0%
	Carnes Rojas y vísceras	40,5%	54,1%	0,0%	0,0%	5,4%	0,0%
	Carnes Blancas: Pollo	24,3%	70,3%	0,0%	2,7%	0,0%	3%
	Carnes Blancas: Pescado	5,4%	11,0%	13,1%	24,5%	40,5%	5,4%

Tabla 23: Frecuencia de consumo de alimentos en los cuatro municipios en los hombres.

5.2 Pollo

El pollo se consume en las mujeres diariamente a 1728m.s.n.m (50%) y 2180m.s.n.m (80%) principalmente. A 1923m.s.n.m y 2600m.s.n.m su consumo predomina semanalmente con el 80% y 67,6% respectivamente. (Tabla 22).

En los hombres el consumo diario a 2180m.s.n.m es del 80% principalmente. A 1728m.s.n.m, 1923m.s.n.m y 2600m.s.n.m su consumo predomina semanalmente con el 45%, 80% y 79,3% respectivamente. (Tabla 23).

Ambos géneros tienen predominancia del consumo semanal de pollo similar a los resultados de la ENSIN 2010, sin embargo a 1728m.s.n.m en las mujeres y a 2180m.s.n.m en hombres y mujeres el consumo diario es mayor.

5.3 Pescado

El pescado es una fuente importante de proteínas (ICBF, 2011). En las mujeres a 1728m.s.n.m el consumo de pescado quincenal y mensual es mayor con 27,3% cada uno. A 1923m.s.n.m el pescado se consume de manera ocasional (60%) al igual que a 2180m.s.n.m (40%). A 2600m.s.n.m su consumo es equitativo entre semanal (27%) y quincenal (27%). (Tabla 22).

En los hombres a 1728m.s.n.m, 1923m.s.n.m, 2180m.s.n.m y 2600m.s.n.m el pescado se consume de manera ocasional principalmente con 40%, 80%, 60% y 40,5 % respectivamente. (Tabla 23).

Las mujeres refieren consumo de pescado principalmente entre quincenal y mensual en tres alturas exceptuando a 1923m.s.n.m en la cual el consumo predomina ocasional de igual manera que en los hombres en las cuatro alturas.

Comentarios generales

En las mujeres se observa que el grupo de alimentos que es consumido diariamente con un mayor porcentaje a 1728m.s.n.m son los lácteos, seguido del pollo y las vísceras. A la altura de 1923m.s.n.m son las vísceras y las frutas; a 2180m.s.n.m el pollo y las vísceras y a 2600m.s.n.m predominan los lácteos seguidos de las frutas. En las cuatro alturas se observa un porcentaje bajo en el consumo de verduras y legumbres.

En los hombres se observa que el grupo de alimentos que es consumido diariamente con un mayor porcentaje a 1728m.s.n.m son los lácteos, seguido de las frutas y verduras. A la altura de 1923m.s.n.m son las frutas; a 2180m.s.n.m el pollo y las vísceras y a 2600m.s.n.m predominan los lácteos seguidos de las vísceras. En las dos últimas alturas se observa un porcentaje bajo en el consumo de frutas, verduras y legumbres.

- **Cuestionario internacional de actividad física IPAQ**

Con el fin de excluir sujetos altamente activos o deportistas se aplicó el cuestionario internacional de actividad física IPAQ. Este cuestionario se encuentra dividido en cuatro segmentos: actividad para el desplazamiento, actividad en el hogar, actividad en el tiempo libre y actividad en el trabajo. Se excluyeron los sujetos altamente activos y se incluyeron moderadamente activos que no practican ningún tipo de ejercicio regular y que principalmente fueron incluidos en la categoría de moderadamente activos por las actividades de desplazamiento caminando (anexo 4). Después de aplicarse el IPAQ se excluyeron 14 sujetos por ser altamente activos.(Tabla 24)

Municipio	Soacha		Fusagasugá		Pasca		Choachí		Total
Género	F	M	F	M	F	M	F	M	F y M
Sujetos	5	8	0	0	0	0	0	1	14

Tabla 24: Cantidad de sujetos excluidos de acuerdo a los resultados de IPAQ

Finalmente, 136 sujetos completaron todos los pasos de la investigación. Su distribución por género y por ciudad puede observarse en la tabla 25.

Municipio	Soacha		Fusagasugá		Pasca		Choachí		Total
Género	F	M	F	M	F	M	F	M	F y M
Sujetos	37	37	22	20	5	5	5	5	136

Tabla 25: Sujetos totales incluidos en el estudio.

Toma de muestras sanguíneas

Para la toma de muestras sanguíneas el voluntario permaneció sentado y en reposo por 10min. Se realizó punción con torniquete para obtenerse muestras de sangre 4ml de sangre de la vena antecubital. Las muestras fueron tomadas con equipo alado y recogidas tubos vacuntainer con EDTA.

Durante el tiempo que el voluntario estuvo en reposo se le aplicó una crema estimuladora del riego sanguíneo (Finalgón) en el lóbulo de la oreja durante 5 minutos. Sangre capilar (75µL) del lóbulo de la oreja se retiraron con el fin de obtener el dato de saturación arterial de oxígeno. .

Análisis de muestras sanguíneas

La SaO₂ y [Hb] se determinó a través del uso de un analizador de gases ABL 700 (Radiometer, Copenhagen, Dynamark). El hematocrito se halló mediante el uso de una microcentrifuga (Indulab, Colombia, Ref. CT1-D) y centrifugado a 5000 rpm durante 5min. Luego, utilizando la tabla de lectura para el Hct(Janetzki) se obtuvo el valor final.

El análisis de los reticulocitos requirió la fijación por medio de extendidos. Este procedimiento inició con la mezcla de 30µL de sangre venosa y 30µL del colorante azul cresil brillante(Albor Químicos, Colombia). Esta mezcla se dejaba en reposo por 15 minutos con el fin de que los residuos ribosomales y mitocondriales de los reticulocitos se tiñeran, para luego hacer dos extendidos por muestra de sangre. Después, una gota de la mezcla se colocaba en cada una de las dos láminas y se realizaba el extendido mediante el barrido de la gota sobre la lámina.

El posterior conteo de reticulocitos se llevó a cabo en la Facultad de Ciencias, Departamento de Biología, Laboratorio de Fisiología Animal, Universidad Nacional de Colombia, mediante la utilización de un microscopio binocular (Advanced Instruments LTDA, Modelo: L3000A HBG). El conteo fue realizado en 1000 células en cada uno de los extendidos.

Para la correspondiente determinación de la EPO, ferritina y sTfR, se separó el plasma sanguíneo mediante centrifugación de la sangre (centrifuga Roth) a 6000 rpm durante 5 minutos. El plasma fue congelado en hielo seco (-78°C) y transportado al laboratorio donde fue almacenado a -20°C

La actividad de eritropoyetina (EPO) se midió mediante la técnica de inmunoensayo enzimático ELISA (kit comercial abcam, ab119522,USA).. El ensayo detecta la EPO natural así como la recombinante, la sensibilidad es de 0.4mIU/mL y el coeficiente de variación intra-ensayo del kit fue de 7,8%. Para leer la absorbancia se utilizó un espectrofotómetro (BIO RAD, Modelo 680) a una longitud de onda de 450nm. El análisis cuantitativo de las muestras se realizó usando la aplicación 5-parameter logistic curve fit que es apropiado para calcular la concentración de EPO de acuerdo al kit de Abcam. Este procedimiento se llevó a cabo mediante la utilización del programa Myassays (Cook., 2014) que permite seleccionar el análisis y realiza los cálculos digitalmente.

La ferritina se midió mediante la técnica de inmunoensayo enzimático ELISA tipo sandwich(kit comercial abcam, ab108837, USA). El kit está diseñado para detectar las concentraciones de ferritina en plasma, suero y leche. La sensibilidad es de 1,5ng/ml y los coeficientes de variación intra-ensayo del kit fueron 4,7% y 7,2%. El análisis

cuantitativo se realizó usando la aplicación 4-parameter logistic curve fit que es el indicado para calcular las concentraciones de ferritina según el kit de Abcam. Este cálculo se llevó a cabo utilizando el programa de MyAssays (Cook., 2014).

El receptor soluble de transferrina se determinó mediante inmunoensayo enzimático ELISA tipo sandwich, (Kit comercial, USBiological, T8199-38, USA). El kit permite detectar el sTfR en suero y plasma. La sensibilidad se encuentra en el rango de ng/mL. La lectura de la absorbancia se realizó usando un espectrofotometro a 450nm. El análisis de datos cuantitativo ejecuto usando la aplicación 4-parameter logistic curve fit que es el apropiado para calcular las concentraciones de sTfR según el kit de Abcam. Este cálculo se llevó a cabo utilizando el programa de MyAssays (Cook., 2014)

Análisis Estadístico

Se comprobó la distribución normal de los datos en cada uno de los subgrupos a través del test de Shapiro-Wilk, que está recomendado para muestras menores a 50 datos, ya que de acuerdo al género en ninguna de las cuatro alturas se superó este número. La prueba de Shapiro-Wilk es el test de preferencia por su buen poder estadístico (Razali. & Wah., 2011). Se encontró que la mayoría de las variables en los alturas no cumplen el criterio de normalidad con $p < 0,05$. Solamente se encontró normalidad en las siguientes variables para las mujeres: talla, peso, sTfR, sTfR/log ferritina, y porcentaje graso; y en los hombres en: EPO, Ferritina, sTfR/log ferritina, peso y porcentaje graso. Por lo tanto, se procedió a realizar transformaciones logarítmicas para ajustar los datos a una distribución normal, pero sin embargo la mayoría de los datos mantuvieron su distribución original.

De esta manera, se procedió a la aplicación de la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis, equivalente al análisis de varianza de datos paramétricos, para determinar si existen diferencias significativas en las distribuciones de las variables en las cuatro alturas. Cuando se encontraron diferencias significativas se procedió a la aplicación de pruebas post-hoc a través de la aplicación de comparaciones pareadas usando el procedimiento de Dunn's (1964) (IBM, 2012; Dunn, 1964) con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Esto permitió detectar en que subgrupo se encontraba la diferencia significativa.

Igualmente, se aplicó el test de U Mann-Whitney para determinar diferencias significativas entre las distribuciones de las variables entre los hombres y las mujeres en cada una de las cuatro alturas sobre el nivel del mar. Correlación entre las variables se estableció mediante la correlación de Spearman. Para el análisis de datos se utilizó el programa SPSS 21 para Windows 7.

4. Resultados

Resultados Mujeres

Los valores en las tablas y gráficos se presentan como promedios y errores estándar; se indican bajo los valores promedio igualmente los intervalos de confianza al 95%. El efecto principal de altura se evalúa mediante análisis de varianza o su equivalente no paramétrico, la prueba de Kruskal Wallis. A menos de que se indique lo contrario, las pruebas pareadas tienen como altura de referencia 1728m.s.n.m, contra la cual son comparadas las demás.

Datos Antropométricos

Altura m.s.n.m	Edad (años)	Talla (cm)	Peso (Kg)	IMC (kg/m ²)	Grasa (%)	n
1728	22,7 ± 0,8 (21,1-24,2)	156,2 ± 1,2 (153,8-158,6)	52,4 ± 1,6 (49,1-55,7)	21,4 ± 0,6 (20,1-22,6)	20,2 ± 0,7 (18,7-21,7)	22
1923	18,6 ± 0,3 ^a (18,6-17,6)	154,6 ± 2,7 (147,0-162,2)	51,4 ± 2,5 (44,5-58,4)	21,6 ± 1,5 (17,5-25,8)	21,4 ± 2,1 (15,6-27,2)	5
2180	19,3 ± 0,4 ^a (18,1-20,5)	158,0 ± 1,4 (154,0-162,0)	59,8 ± 1,7 (52,2-61,4)	22,7 ± 0,8 (20,4-25,1)	21,7 ± 0,9 (19,2-24,2)	5
2600	22,6 ± 0,5 (22,6-21,5)	158,5 ± 0,7 (157,0-160,0)	55,7 ± 1,3 (53,1-58,4)	22,2 ± 0,5 (21,2-23,2)	20,6 ± 0,7 (19,2-22,0)	37
Kruskal Wallis	b					

Tabla 26: Datos antropométricos de las participantes mujeres. IMC: Índice de masa corporal. Kruskal-Wallis (última fila) para efecto de la altura con $p < 0,01$ (b), pruebas pareadas^a $p < 0,01$.

En la tabla 26, se muestran los datos antropométricos de las mujeres en las cuatro alturas. Se evidencian diferencias estadísticamente significativas en la variable edad entre los cuatro municipios (Kruskal Wallis, $p < 0,01$), con significancia entre 1728m.s.n.m y 1923m.s.n.m y entre 1728m.s.n.m y 2180m.s.n.m (pruebas post hoc, $p < 0,01$ y $p < 0,05$ respectivamente), lo cual muestra que las personas de 1923m.s.n.m son las menores seguidas de las de 2180m.s.n.m, entre los cuatro grupos. No se encontraron diferencias significativas en talla, peso, IMC y porcentaje de grasa (Kruskal-Wallis, $p > 0,05$).

Saturación arterial de oxígeno (SaO₂)

Los resultados de la SaO₂ muestran diferencias estadísticamente significativas entre 1728 m.s.n.m y 2600 m.s.n.m ($p < 0,01$), con la menor saturación a 2600m.s.n.m y la mayor a 1728m.s.n.m. Los valores de SaO₂ de 1923m.s.n.m y 2180 m.s.n.m son similares (tabla 28).

Igualmente se halló una correlación significativa e inversa entre la SaO₂ y la altura ($p = 0,01$, $\rho = -0,63$, gráfico 1). La ecuación de la recta indica que por cada metro la SaO₂ disminuye en 0,001%.

Por otro lado, se comparó la SaO₂ entre las mujeres en las diferentes fases del ciclo menstrual: luteal (n=25), folicular (n=25) y las que informaron estar en los días de la

menstruación (n=4 a 2600m.s.n.m). Se excluyó a las mujeres que refirieron el uso de anticonceptivos orales (n=15, una de ellas presentó menstruación).

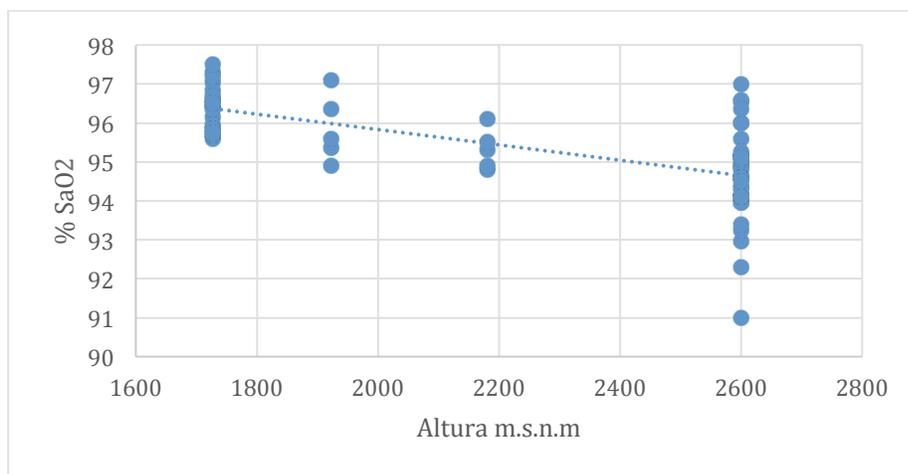


Gráfico 1: Recta de SaO₂ para las cuatro alturas. Ecuación: SaO₂= -0,001m +99,3

Se encontró diferencias significativas entre las fases arriba referidas en la altura de 2600m.s.n.m (Kruskal-Wallis, $p < 0,05$). Las mujeres en fase luteal presentan valores de saturación más altos que aquellas durante la menstruación (comparaciones pareadas, $p < 0,05$, tabla 27)

No se encontraron diferencias significativas entre las otras alturas, sin embargo a los 1728m.s.n.m (fase folicular) y a los 1923m.s.n.m (fase luteal) se presentaron los valores más altos de saturación en las mujeres. A 2600m.s.n.m se evidenció la saturación más baja (fase folicular). A los 2180m.s.n.m los registros de saturación fueron iguales en las dos fases.

Al comparar cada fase entre cada una de las alturas se encontraron diferencias significativas (Kruskal-Wallis, $p < 0,05$). En la fase folicular las diferencias se presentaron entre 2600m.s.n.m y 1728m.s.n.m (post-hoc, $p < 0,01$) y en la fase luteal entre 2600m.s.n.m y 1728m.s.n.m y 2600m.s.n.m y 1923m.s.n.m (post-hoc, $p < 0,05$)

Altura (m.s.n.m)	n	Fase Folicular	n	Fase Luteal	n	Menstruación	KW
1728	10	96,4±0,2 (96,0±96,8)	8	95,8±0,5 (94,6±96,9)	0	0	
1923	2	95,3±0,4 (90,8±99,7)	2	96,2±0,9 (85,1±107,3)	0	0	
2180	4	95,3±0,3 (94,4±96,3)	1	95,3±0 (95,3±0)	0	0	
2600	9	94,3±0,5 ^a	14	95,1±0,3	4	93,8±0,52 ^a	b

		(93,2±95,4)		(94,5±95,6)		(92,1±95,5)	
KW		b		b			

Tabla 27: Medias ± SE (Error estándar) de SaO₂ según la fase del ciclo menstrual. IC (Intervalo de confianza al 95, cifra inferior de cada celda). Kruskal-Wallis última columna para efecto del ciclo menstrual y última fila para efecto de la altura con $p < 0,05(b)$. Se señalan diferencias estadísticamente significativas respecto a la fase luteal (procedimiento de Dunn 1964) con corrección de Bonferroni ^a $p < 0,01$.

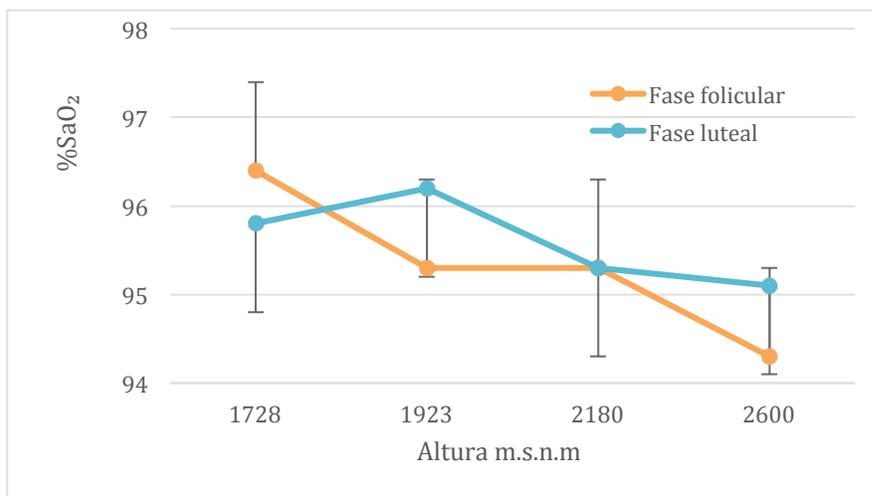


Gráfico 2: Comparación de la % SaO₂ en mujeres en la fase luteal, folicular y menstruación, a las cuatro alturas y que no tuvieran ingesta de anticonceptivos orales. No se graficó las mujeres con la menstruación por estar solo en la altura de 2600m.s.n.m

Concentración de hemoglobina [Hb]

La [Hb] fue más baja en la altura de 1728m.s.n.m y más alta a 2600m.s.n.m. La prueba de Kruskal- Wallis ($p < 0,01$) confirmó el efecto de la altura y las comparaciones pareadas mostraron una diferencia significativa entre los 1728m.s.n.m y 2600m.s.n.m ($p < 0,01$). (tabla 28). Aunque se aprecia un ascenso de la [Hb] a medida que se incrementa la altura se registra un descenso del promedio de esta variable a 2180m.s.n.m

La correlación entre la [Hb] y la altura fue positiva y significativa ($\rho = 0,5, p = 0,01$, gráfico 3). La ecuación de la recta muestra que por cada m.s.n.m. la [Hb] tiene una tendencia a incrementarse en 0,001 g/dl.

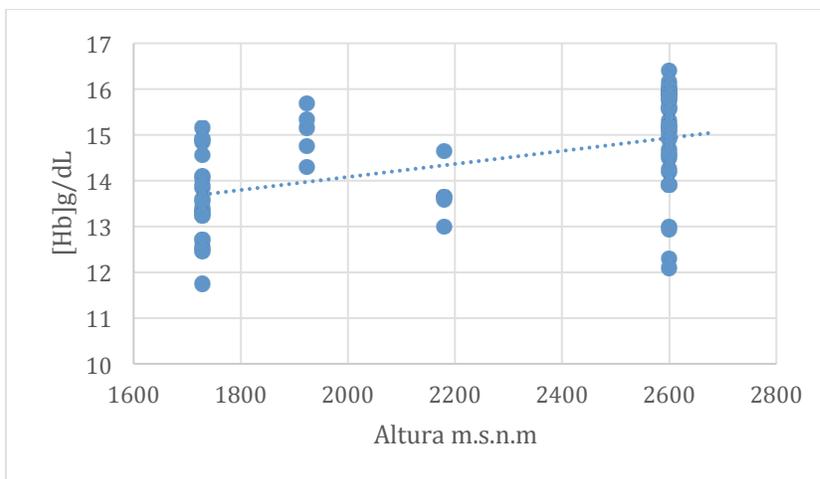


Gráfico 3: Recta de [Hb] para las cuatro alturas. Ecuación: $\text{g/dl} = 0,001m + 11,23$

Hematocrito (Hct)

Los resultados del Hct fueron diferentes y significativos estadísticamente en las cuatro alturas ($p < 0,01$, Kruskal-Wallis). El Hct fue más alto a 2600m.s.n.m y más bajo a 1728m.s.n.m. Hubo diferencias significativas entre los 1728m.s.n.m y 2600m.s.n.m y 1728m.s.n.m y 1923m.s.n.m ($p < 0,01$). La correlación entre el Hct y la altura fue positiva, ($\rho = 0,35$, $p = 0,01$, tabla 28 y gráfico 4). De otro lado, la ecuación de la recta indica que por cada m.s.n.m. el Hct tiene una tendencia a incrementarse en 0,002 %.

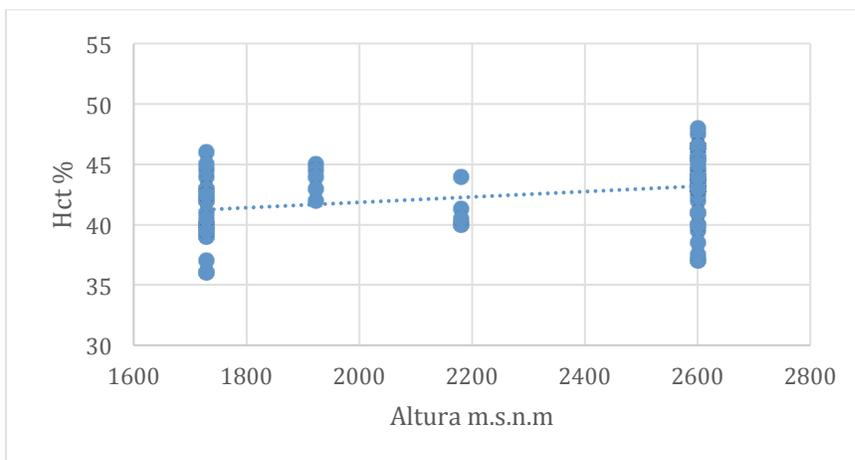


Gráfico 4: Recta de Hct para las cuatro alturas. Ecuación: $\% = 0,002m + 37,38$

Altura m.s.n.m	n	SaO ₂ (%)	Hct (%)	n	[Hb] (g/dl)	EPO (mU/ml)	n	Reticulocitos ‰
1728	22	96,3±0,2 (95,7-96,7)	41,6±0,6 (39,8-42,1)	22	13,6±0,2 (13,1-14,0)	13,4±1,6 (10,1-16,7)	19	2,0±0,6 (0,7-3,4)
1923	5	95,8±0,4 (94,8-96,8)	43,6±0,5 ^a (42,2-45,0)	5	15,0±0,3 (14,1-15,9)	15,4±1,8 (10,5-20,3)	5	2,8±1,0 (0,8-5,0)
2180	5	95,4±0,2 (94,7-96,1)	41,0±0,8 (38,9-43,2)	5	14,0±0,3 (13,1-14,9)	12,8±1,9 (7,6-18,0)	5	1,8±0,7 (0,04-3,6)
2600	37	94,6±0,2 ^a (94,2-95,1)	43,2±0,5 ^a (42,2-44,1)	36	15,0±0,2 ^a (14,6-15,4)	16,2±1,6 (12,9-19,4)	37	7,1±0,9 ^a (5,4-8,9)
Kruskal Wallis		b	b		b			b

Tabla 28: Datos de las variables saturación arterial de oxígeno (SaO₂), Hematocrito (Hct), concentración de hemoglobina ([Hb]), actividad de eritropoyetina (EPO) y Reticulocitos. Kruskal – Wallis (última fila) para efecto de la altura con $p < 0,01$ (b). Se señalan diferencias estadísticamente significativas de acuerdo al resultado de las comparaciones múltiples usando el procedimiento de Dunn y la corrección de Bonferroni. (altura de referencia 2600m.s.n.m) con ^a $p \leq 0,01$. Por dificultades técnicas el tamaño muestral en algunas variables es diferente.

Reticulocitos

A medida que la altura incrementó, igualmente lo hacen los reticulocitos, pero se evidenció un descenso a 2180m.s.n.m incluso con valores menores a los obtenidos a 1728m.s.n.m. La prueba de Kruskal-Wallis arrojó diferencias significativas entre las alturas ($p < 0,01$) y las pruebas post-hoc reportaron diferencias entre los 1728m.s.n.m y 2600m.s.n.m ($p < 0,01$). Los valores más bajos de reticulocitos se ubicaron a 2180m.s.n.m seguidos de 1728m.s.n.m y los más altos a 2600m.s.n.m. (tabla 28). La correlación entre reticulocitos y altura fue positiva ($\rho = 0,54$, $p = 0,01$, gráfico 5). Por otro lado, la ecuación de la recta indica que por cada m.s.n.m. los reticulocitos tienen una tendencia al aumento en 0,006 ‰.

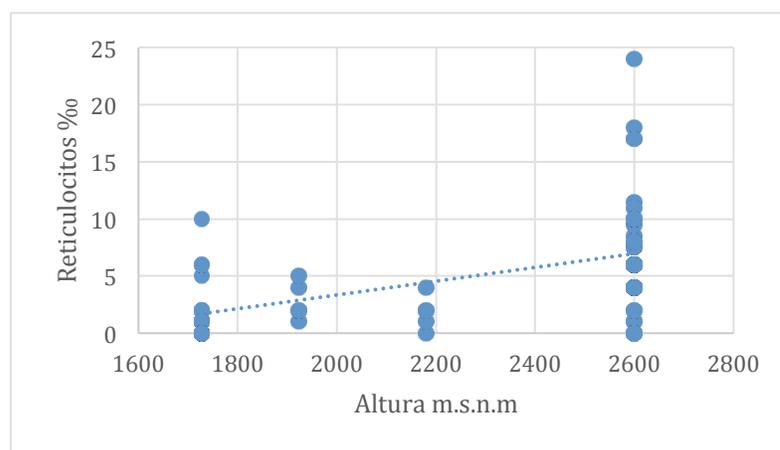


Gráfico 5: Recta de reticulocitos para las cuatro alturas. Ecuación : $\text{‰} = 0,006m - 8,71$.

Eritropoyetina (EPO)

No se encontró diferencias significativas en la actividad de EPO entre las alturas. Sin embargo, la EPO se aumentó con la altura, pero se evidenció un descenso a 2180m.s.n.m con valores menores a los obtenidos a 1728m.s.n.m. Esta tenencia se correlaciona con la registrada en el conteo de reticulocitos. El valor más alto se encontró a 2600m.s.n.m y el más bajo a 2180m.s.n.m seguido de 1728m.s.n.m. (tabla 28)

Ferritina

Ferritina mostró un descenso con la altura, pero a los 1923m.s.n.m presentó un aumento de 14ng/ml por encima de los resultados registrados a 1728m.s.n.m. Se hallaron diferencias significativas entre las cuatro alturas ($p=0,03$, Kruskal-Wallis). Los valores de ferritina más altos se encontraron a 1728m.sn.m y los más bajos a 2600m.sn.m. Hubo diferencias significativas entre 1728m.s.n.m y 2600m.s.n.m ($p<0,01$, post hoc). Igualmente, se halló una correlación significativa e inversa entre la ferritina y la altura ($\rho = -0,45$, $p=0,01$, gráfico 6 y tabla 29). La ecuación de la recta señala que por cada m.s.n.m. la ferritina tiene una tendencia a disminuir en 0,12 ng/ml.

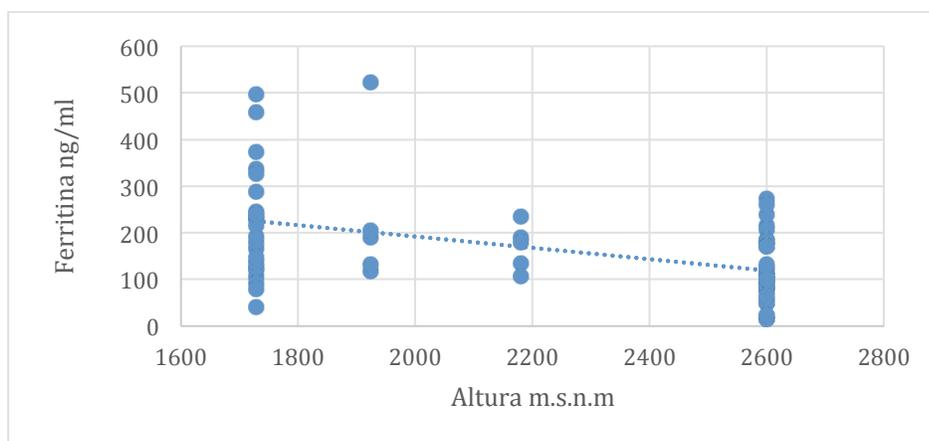


Gráfico 6: Recta de ferritina para las cuatro alturas. Ecuación: $\text{ng/ml} = -0,12m + 435,22$

Receptor soluble de transferrina (sTfR)

No hubo diferencias significativas entre las cuatro alturas en las concentraciones del sTfR $p>0,05$ (Kruskal-Wallis). Al comparar las medias entre los cuatro municipios se puede observar una tendencia al ascenso en la concentración de sTfR mientras se incrementa la altura pero a los 2600m.s.n.m sufre una caída con valores similares a los obtenidos a 1923m.s.n.m. La correlación entre sTfR y altura no fue significativa.(Tabla 29)

Altura m.s.n.m	n	Ferritina (ng/ml)	n	sTfR ($\mu\text{g/ml}$)	sTfR/log Ferritina
----------------	---	-------------------	---	---------------------------	--------------------

1728	22	219,6±25,7 (166,2-273,1)	22	0,39±0,03 (0,3-0,5)	0,18±0,02 (0,3-0,5)
1923	5	233,6±74,0 (28,1-439,16)	5	0,44±0,08 (0,2-0,7)	0,20±0,05 (0,07-0,32)
2180	5	169,2±22,0 (108,2-230,2)	5	0,57±0,12 (0,2-0,9)	0,26±0,06 (0,08-0,44)
2600	33	118,2±12,3 ^a (93,3-143,2)	28	0,45±0,04 (0,4-0,5)	0,23±0,02 ^a (0,19-0,27)
Kruskal Wallis		b			b

Tabla 29: Datos de las variables Ferritina, receptor soluble de transferrina (sTfR) y el índice sTfR/log Ferritina. Kruskal – Wallis (última fila) para efecto de la altura con un $p < 0,01$ (b). Se señalan diferencias estadísticamente significativas de acuerdo al resultado de las comparaciones múltiples usando el procedimiento de Dunn y la corrección de Bonferroni. ^a $p \leq 0,01$. Por dificultades técnicas el tamaño muestral en algunas variables es diferente.

Índice sTfR/log ferritina

Los valores obtenidos del índice sTfR/log ferritina fueron estadísticamente significativos y diferentes entre los cuatro ($p < 0,05$). Las pruebas pareadas (post-hoc) mostraron diferencias significativas entre los 1728m.s.n.m y 2600m.s.n.m ($p < 0,01$) con los valores más bajos en la primera y los más altos en la segunda. La tendencia de cambio del índice es similar al presentado por el sTfR con la altura, es decir incremento con el aumento en la altura. Sin embargo a 2600m.s.n.m se observa un descenso. (Tabla 29) La correlación entre el índice sTfR/log ferritina y altura fue positiva y débil ($\rho = 0,34$, $p = 0,01$, gráfico 7). Por otro lado, la ecuación de la recta indica que por cada m.s.n.m. el índice sTfR/log ferritina tiene una tendencia a incrementarse en 0,00006.

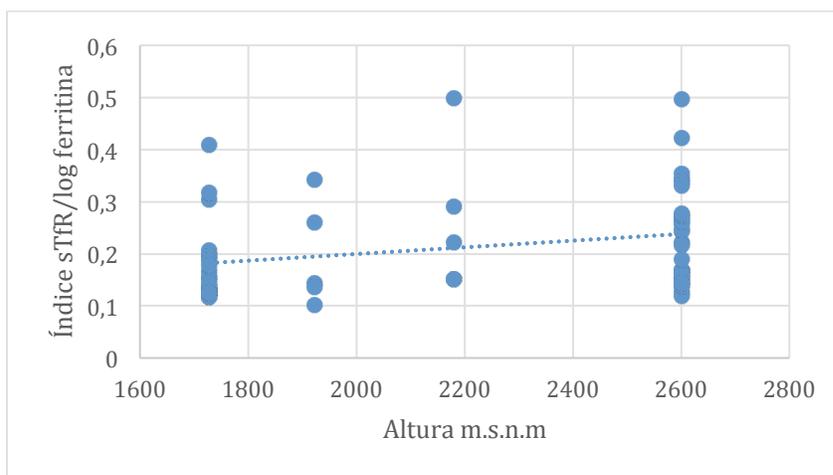


Gráfico 7: Recta de sTfR/log ferritina para las cuatro alturas. Ecuación: índice=0,00006m+0,07.

Resultados Hombres

Los valores en las tablas y gráficos se presentan como promedios y errores estándar; se indican bajo los valores promedio igualmente los intervalos de confianza al 95%. El efecto principal de altura se evalúa mediante análisis de varianza o su equivalente no paramétrico, la prueba de Kruskal Wallis. A menos de que se indique lo contrario, las pruebas pareadas tienen como altura de referencia 1728m.s.n.m, contra la cual son comparadas las demás.

Datos Antropométricos

Altura m.s.n.m	Edad (años)	Talla (cm)	Peso (Kg)	IMC (kg/m ²)	Grasa(%)	n
1728	20,7 ± 0,6 (19,5-21,9)	172,2 ± 1,8 (168,5-175,9)	65,6 ± 2,7 (59,9-71,3)	22,0 ± 0,8 (20,4-23,7)	14,6 ± 0,9 (12,6-16,5)	20
1923	19,4 ± 0,6 (18,9-21,0)	164,6 ± 2,8 (156,7-172,5)	55,2 ± 2,3 (48,9-61,5)	20,4 ± 1,2 (17,1-23,8)	9,1 ± 0,7 ^{aa} (7,1-11,0)	5
2180	20,5 ± 0,8 (18,3-22,8)	170,6 ± 1,9 (165,2-176,0)	66,4 ± 3,2 (57,4-75,4)	22,8 ± 0,9 (20,3-25,4)	13,7 ± 1,8 (8,7-18,6)	5
2600	22,3 ± 0,5 ^a (21,2-23,3)	170,8 ± 0,8 (169,1-172,5)	63,5 ± 1,3 (60,8-66,1)	21,8 ± 0,4 (21,0-22,7)	9,6 ± 0,5 ^{aa} (8,5-10,7)	37
Kruskal Wallis	bb				b	

Tabla 30: Datos antropométricos de los participantes hombres. IMC: Índice de masa corporal. Kruskal-Wallis (última fila) para efecto de la altura con $p < 0,01$ (b) y $p < 0,05$ (bb). Se señalan diferencias estadísticamente significativas acuerdo al resultado de las comparaciones múltiples usando el procedimiento de Dunn (1964) y la corrección de Bonferroni para esta prueba. ^a $p < 0,05$ y ^{aa} $p < 0,01$.

Se evidencian diferencias estadísticamente significativas en las variables edad ($p < 0,05$) y porcentaje de grasa ($p < 0,01$) entre los cuatro municipios. (Tabla 30)

Las pruebas post-hoc revelaron diferencias significativas para la edad entre 1728m.s.n.m y 2600m.s.n.m ($p < 0,05$). Las personas más jóvenes son las de 1923m.s.n.m.

Para la variable porcentaje de grasa las diferencias significativas se hallaron entre 1728m.s.n.m y 2600m.s.n.m y entre 1728m.s.n.m y 1923m.s.n.m, teniendo las personas de 1728m.s.n.m el valor más alto seguidas de las de 2180m.s.n.m. En las variables talla, IMC y peso no se encontraron diferencias estadísticas entre las alturas (Kruskal- Wallis, $p > 0,05$)

Saturación arterial de oxígeno (SaO₂)

Los resultados de la SaO₂ muestran diferencias estadísticamente significativas entre los 1728 m.s.n.m y 2600 m.s.n.m ($p < 0,01$). La SaO₂ tuvo valores similares en tres alturas y a los 2600m.s.n.m se registró el valor más bajo. (Tabla 31).

Igualmente, entre la SaO_2 y la altura existe una correlación significativa e inversa ($\rho = -0,60$, $p = 0,01$, gráfico 8). De otro lado, la ecuación de la recta indica que por cada metro, la SaO_2 tiene una tendencia a disminuir en $-0,002\%$.

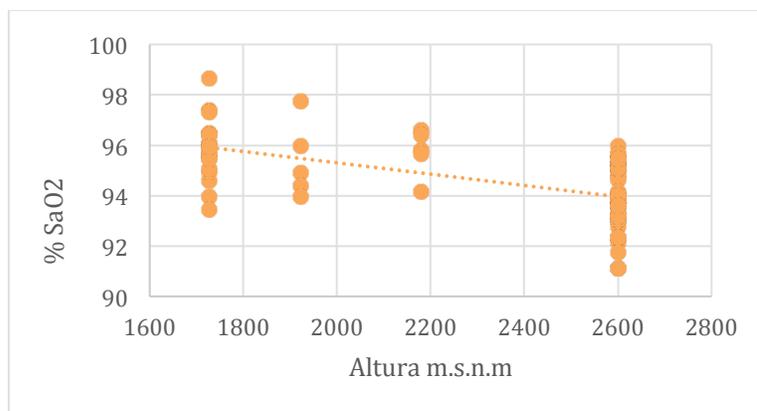


Gráfico 8: Recta de SaO_2 para las cuatro alturas. Ecuación: $\% = -0,002m + 99,79$.

Concentración de hemoglobina [Hb]

La [Hb] fue más baja en la altura de 1728m.s.n.m y más alta a 2600m.s.n.m. Entre las localidades existe un efecto de altura (Kruskal- Wallis, $p < 0,01$); las comparaciones pareadas mostraron una diferencia significativa entre los 1728m.s.n.m y 2600m.s.n.m y entre 1728m.s.n.m y 1923m.s.n.m ($p < 0,01$, tabla 31). Aunque se aprecia un aumento en la [Hb] a medida que se incrementa la altura, se registra un descenso del promedio de la variable a 2180m.s.n.m, pero en general existe una tendencia al aumento. Existe una correlación positiva y significativa entre la [Hb] y la altura ($\rho = 0,62$, $p = 0,01$, gráfico 9). La ecuación de la recta muestra que por cada metro, la [Hb] aumento en $0,002g/dL$.

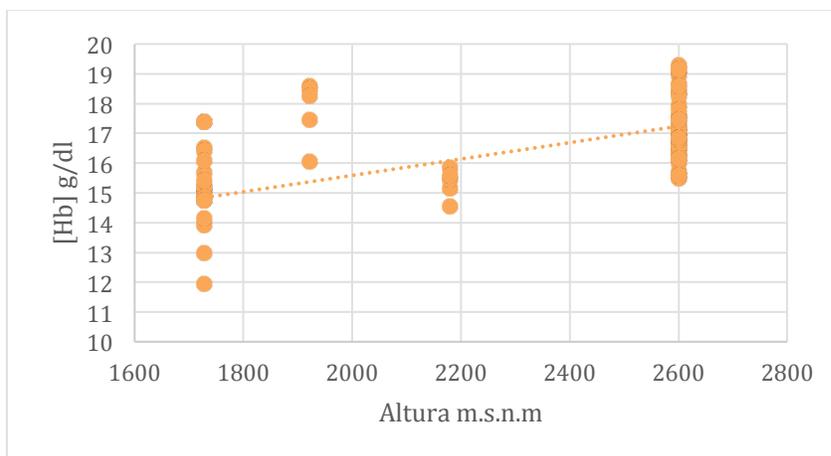


Gráfico 9: Recta de [Hb] para las cuatro alturas. Ecuación: $[Hb] \text{ g/dl} = 0,002m + 10,1$.

Hematocrito (Hct)

El Hct fue diferente estadísticamente en las cuatro alturas ($p < 0,01$, Kruskal-Wallis). El promedio del Hct fue más alto a 1923m.s.n.m y más bajo a 1728m.s.n.m.. Las diferencias significativas se ubicaron entre los 1728m.s.n.m y 2600m.s.n.m ($p < 0,01$) y entre 1728m.s.n.m y 1923m.s.n.m ($p < 0,05$). Al igual que con la [Hb] se aprecia un aumento en el Hct a medida que se incrementa la altura pero se registra un descenso del promedio de la variable a 2180m.s.n.m, pero en general existe una tendencia al aumento

La correlación entre el Hct y la altura fue positiva ($\rho = 0,38$, $p = 0,01$, tabla 31 y gráfico 10). Por otro lado, la ecuación de la recta señala que el cambio de la altura en un metro es acompañado por un incremento del Hct en 0,003 %.

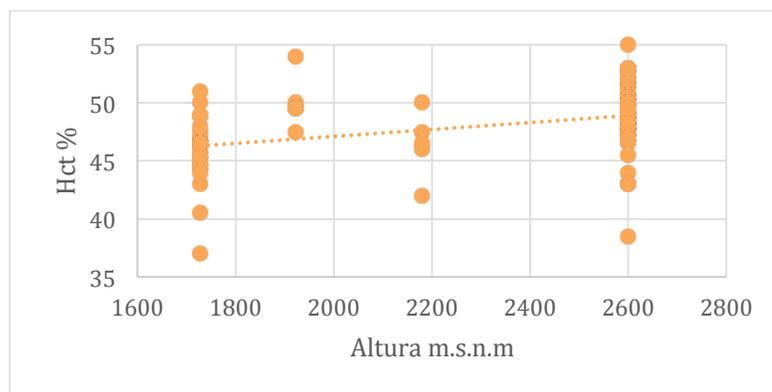


Gráfico 10: Recta de Hct para las cuatro alturas. Ecuación: $Hct\% = 0,003m + 41,13$.

Reticulocitos

A medida que se incrementó la altura igualmente lo hicieron los reticulocitos, pero se evidenció un descenso a 2180m.s.n.m al igual que con la [Hb] y el Hct. La prueba de Kruskal-Wallis arrojó diferencias significativas entre las alturas ($p < 0,01$) y las pruebas post-hoc señalan diferencias entre los 1728m.s.n.m y 2600m.s.n.m. ($p < 0,01$). Así, los valores más bajos de reticulocitos se obtuvieron a 1728m.s.n.m y los más altos a 2600m.s.n.m. (Tabla 32).

La correlación entre reticulocitos y altura fue positiva ($\rho = 0,49$, $p = 0,01$, gráfico 11). De otro lado, la ecuación de la recta indica que por cada metro los reticulocitos se elevan en 0,005%.

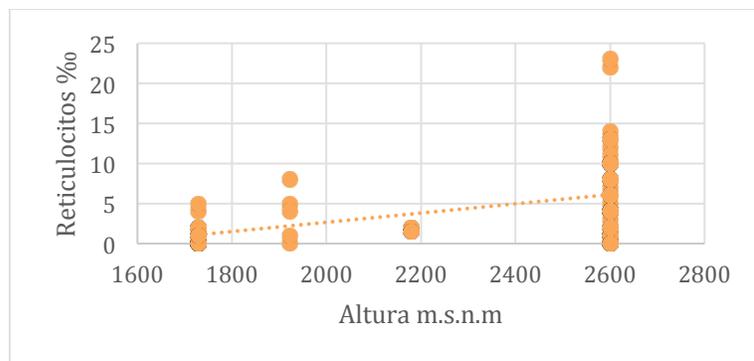


Gráfico 11: Recta de reticulocitos para las cuatro alturas.
Ecuación: $Rtc\% = 0,005m - 8,88$.

Eritropoyetina (EPO)

No se encontró diferencias significativas en la actividad de EPO entre las alturas. Sin embargo, la actividad de la hormona con la altura a partir de los 1923m.s.n.m, observándose a 1728m.s.n.m los valores más altos de concentración de EPO. La correlación entre EPO y altura no fue significativa. (Tabla 31)

Altura m.s.n.m	n	SaO ₂ (%)	Hct (%)	[Hb] (g/dL)	n	EPO (mIU/mL)
1728	20	95,8±0,2 (95,2-96,4)	45,8±0,7 (44,2-47,3)	14,5±0,7 (13,0-15,9)	19	14,5±2,2 (9,8-19,1)
1923	5	95,4±0,7 (93,3-97,5)	50,4±1,0 ^{aa} (47,7-53,1)	17,6±0,5 ^a (16,2-19,0)	5	10,5±2,6 (3,4-17,8)
2180	5	95,8±0,4 (94,4-97,1)	46,4±1,3 (42,7-50,1)	15,4±0,2 (14,7-16,1)	5	11,4±3,8 (1,1-22,1)
2600	37	93,9±0,2 ^a (93,5-94,3)	48,9±0,5 ^a (47,8-50,0)	17,3±0,2 ^a (16,9-17,6)	37	11,5±0,7 (10,0-13,0)
Kruskal Wallis		b	b	b		

Tabla 31: Datos de las variables saturación arterial de oxígeno (SaO₂), Hematocrito (Hct), concentración de hemoglobina [Hb] y actividad de eritropoyetina (EPO) en hombres. Kruskal – Wallis (última fila) para efecto de la altura con un $p < 0,01$ (b). Se señalan diferencias estadísticamente significativas de acuerdo al resultado de las comparaciones múltiples usando el procedimiento de Dunn y la corrección de Bonferroni con ^a $p < 0,01$ y ^{aa} $p < 0,05$. Por dificultades técnicas el tamaño muestral en algunas variables es diferente.

Ferritina

La ferritina mostró un descenso con incremento de la altura, pero a los 1923m.s.n.m descendió en 0,9ng/ml por encima del valor de 1728m.s.n.m. Se hallaron diferencias significativas entre las cuatro alturas ($p < 0,01$). Los valores de ferritina más altos se

encontraron a 1923m.s.n.m seguidos por 1728m.s.n.m. Hubo significancia estadística entre 1728m.s.n.m y 2600m.s.n.m ($p<0,01$).

Igualmente, hubo una correlación significativa e inversa entre la ferritina y la altura ($\rho = -0,6$, $p=0,01$, gráfico 12 y tabla 32). Por otro lado, la ecuación de la recta indica que por aumento en 1m, la ferritina tiende a disminuir en 0,14 ng/ml.

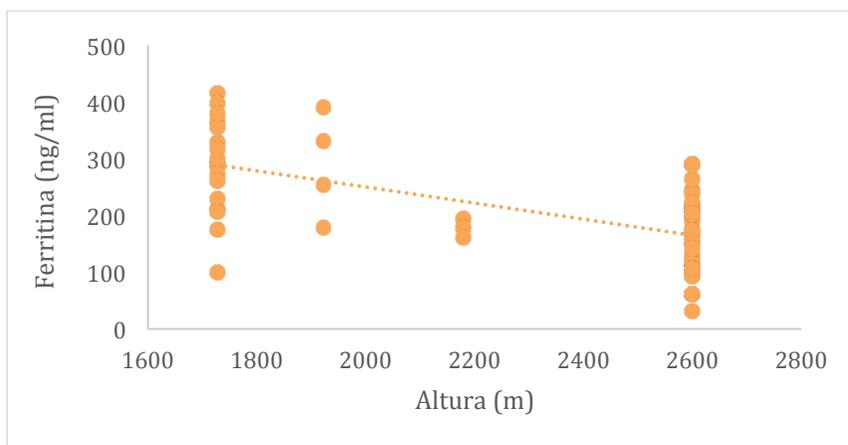


Gráfico 12: Recta de ferritina para las cuatro alturas. Ecuación: (ng/ml= -0,14m +534,19).

Altura m.s.n.m	n	Ferritina (ng/ml)	n	Reticulocitos	n	sTfR (µg/ml)	n	sTfR/log Ferritina
1728	17	287,9±20,6 (244,2-331,5)	18	1,1±0,3 (0,3-1,8)	20	0,40±0,03 (0,3-0,5)	17	0,15±0,00 (0,14-0,17)
1923	4	288,8±46,2 (141,9-435,75)	5	3,6±1,4 (0-7,5)	5	0,48±0,07 (0,3-0,7)	5	0,19±0,03 (0,10-0,28)
2180	3	178±9,2 (138,3-217,7)	5	1,7±0,12 (1,4-2,0)	5	0,38±0,03 (0,3-0,5)	5	0,15±0,01 (0,12-0,18)
2600	28	166,9±13,1 ^a (140,0-193,8)	37	6,2±1,0 ^a (4,3-8,2)	21	0,62±0,06 (0,5-0,7)	12	0,28±0,03 ^a (0,20-0,36)
Kruskal Wallis		b		b				bb

Tabla 32: Datos de de las variables Ferritina, Reticulocitos, receptor soluble de transferrina (sTfR) e índice sTfR/log ferritina en hombres. Kruskal – Wallis (última fila) para efecto de altura con un $p<0,01$ (b) y $p<0,05$ (b). Diferencias de acuerdo a las comparaciones múltiples usando el procedimiento de Dunn y la corrección de Bonferroni con ^a $p \leq 0,01$. Por dificultades técnicas el tamaño muestral en algunas variables es diferente

Receptor soluble de transferrina (STfR)

No hubo diferencias significativas entre las cuatro alturas en las concentraciones del sTfR (Kruskal-Wallis, $p>0,05$). Se puede observar una tendencia al ascenso en la concentración de sTfR con incremento en la altura, pero a los 2180m.s.n.m ésta sufre una caída con valores similares a los registrados a 1728m.s.n.m. La correlación entre el

sTfR y la altura fue positiva ($\rho=0,3$, $p=0,05$). Por cada metro el sTfR incrementa en $0,0002 \mu\text{g/ml}$ (gráfico 13, tabla 32).

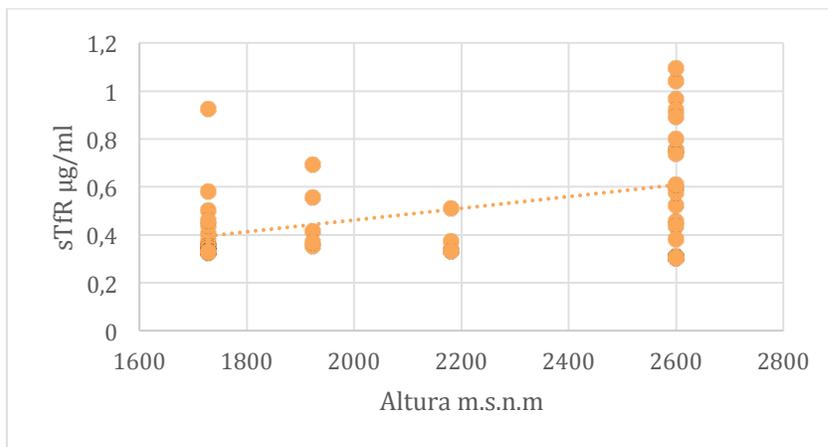


Gráfico 13: Correlación sTfR vs altura en hombres. Ecuación de la recta: $\text{sTfR}(\mu\text{g/ml}) = 0,0002m - 0,02$.

Índice sTfR/log ferritina

Los valores del índice sTfR/log ferritina fueron estadísticamente significativos y diferentes entre los cuatro municipios ($p<0,05$). Las pruebas pareadas mostraron diferencias significativas entre los 1728m.s.n.m y 2600m.s.n.m ($p<0,01$) con los valores más altos en la segunda y los más bajos en la primera altura. En forma similar al sTfR, los valores del índice sTfR/log ferritina muestran un incremento con aumento en la altura pero a 2180m.s.n.m se observa un descenso con valores similares a los obtenidos a 1728m.s.n.m. La correlación entre índice sTfR/log ferritina y altura fue positiva y significativa ($\rho=0,45$; $p=0,01$, gráfico 14, tabla 32). La ecuación de la recta señala que el cambio en la altura de un metro, el índice sTfR/log ferritina aumenta en $0,0001$.

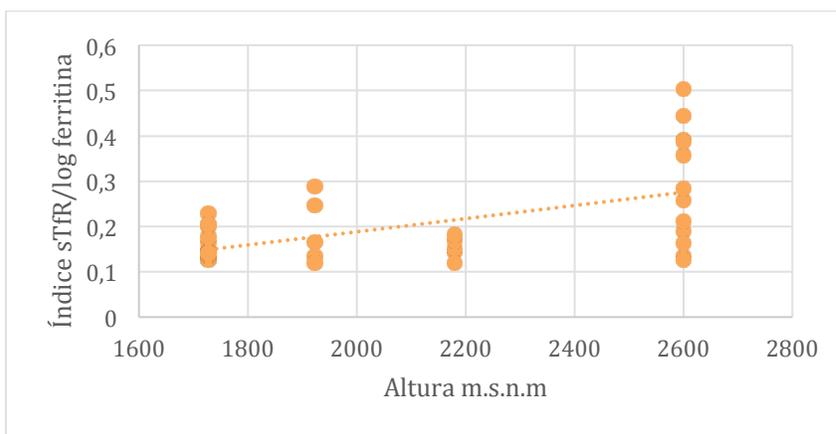


Gráfico 14: Recta del sTfR para las cuatro alturas. Ecuación: $\text{índice} = 0,0001m - 0,10$.

Análisis de Correlación

Saturación arterial de oxígeno (SaO₂) y Reticulocitos

La correlación entre SaO₂ y reticulocitos fue negativa para mujeres y hombres ($\rho = -0,3$, $p < 0,05$, gráficos 15 y 16). La ecuación de la recta indica que por cada unidad porcentual de saturación, los reticulocitos descienden en 0,88‰ en mujeres y 0,96‰ en hombres.

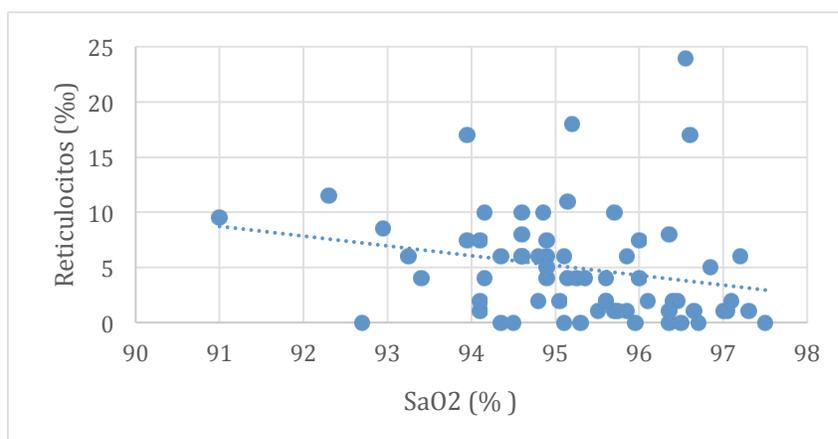


Gráfico 15: Correlación entre SaO₂ y reticulocitos en mujeres. Ecuación: $Rtc‰ = -0,88m + 89,6$.

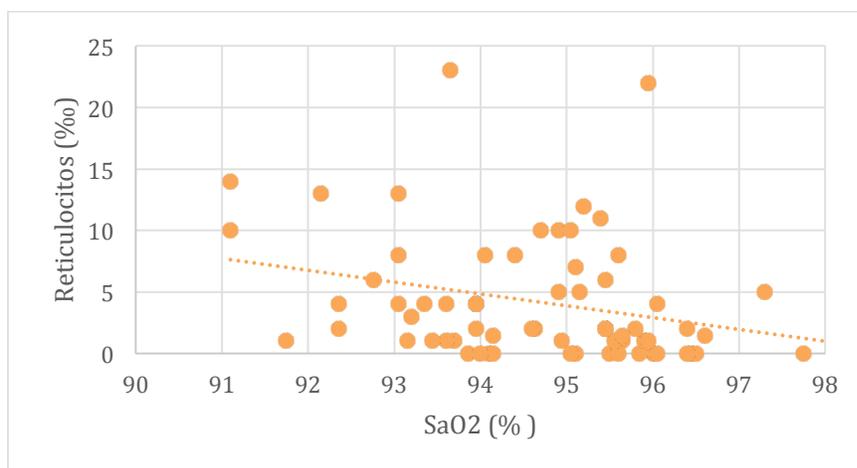


Gráfico 16: Correlación SaO₂ y reticulocitos en hombres. Ecuación: $‰ = -0,96m + 95,2$.

Saturación arterial de oxígeno (SaO₂) y Hematocrito

La correlación entre SaO₂ y hematocrito fue negativa para mujeres ($\rho = -0,3$, $p < 0,05$) y para hombres ($\rho = -0,2$, $p < 0,05$, gráficos 17 y 18). La ecuación de la recta muestra que el aumento en una unidad porcentual de saturación, el Hct disminuye en 0,43% en mujeres y 0,21% en hombres.

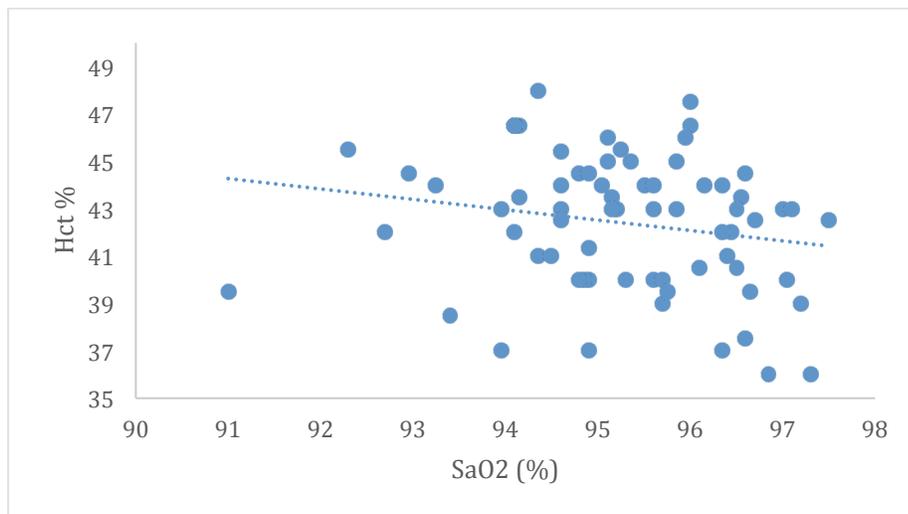


Gráfico 17: Correlación entre SaO₂ y hematocrito en mujeres. Ecuación: $Hct\% = -0,43m + 84,1$.

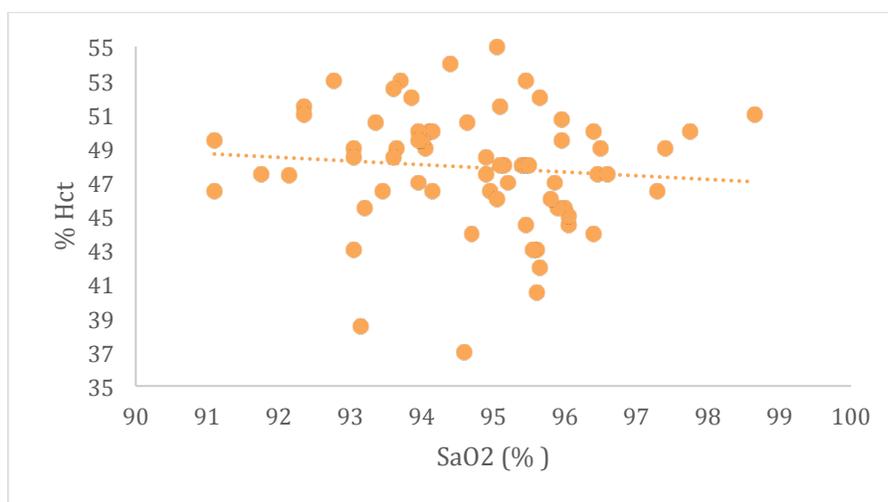


Gráfico 18: Correlación entre SaO₂ y hematocrito en hombres. Ecuación: $Hct\% = -0,21m + 68,4$.

Saturación arterial de oxígeno (SaO₂) y concentración de Hemoglobina [Hb]

La correlación entre SaO₂ y [Hb] fue negativa en ambos géneros (mujeres $\rho = -0,3$, hombres $\rho = -0,4$, $p < 0,05$, gráficos 19 y 20). La ecuación de la recta señala que por cada unidad porcentual de saturación la [Hb] disminuye en 0,22g/dl en mujeres y 0,47g/dl en hombres.

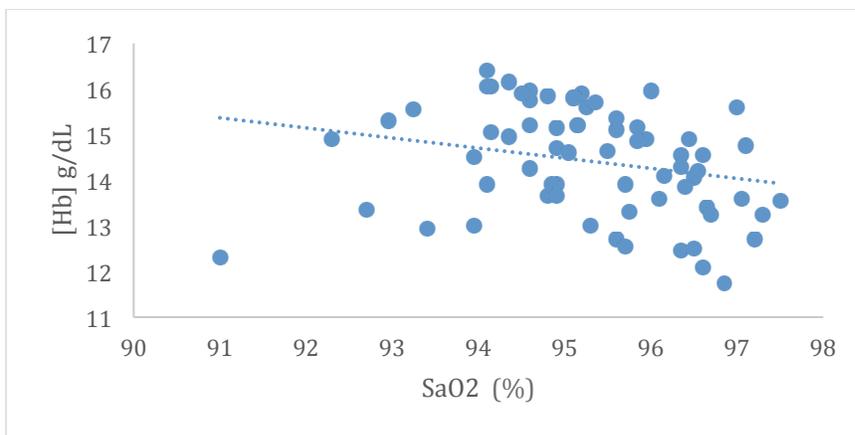


Gráfico 19: Correlación entre SaO₂ y [Hb] en mujeres. Ecuación: Hbg/dl= -0,22m +35,5.

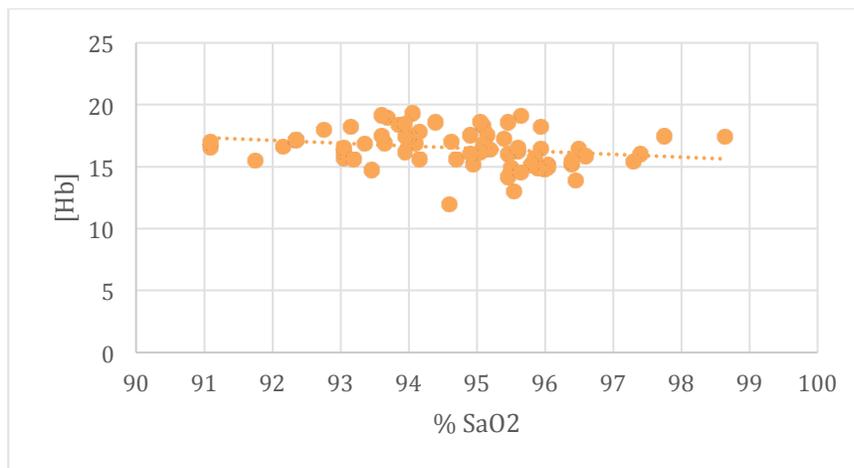


Gráfico 20: Correlación entre SaO₂ y [Hb] en hombres. Ecuación: [Hb] g/dl= -0,47m +61,0.

Correlación entre Ferritina y Reticulocitos

La correlación entre ferritina y reticulocitos fue negativa en ambos géneros (mujeres, rho= -0,5, hombres rho= -0,4, $p < 0,05$, gráficos 21 y 22). La ecuación de la recta muestra que por cada g/dl de [Hb] que aumenta los reticulocitos tienden a descender en 0,002‰ en mujeres y hombres.

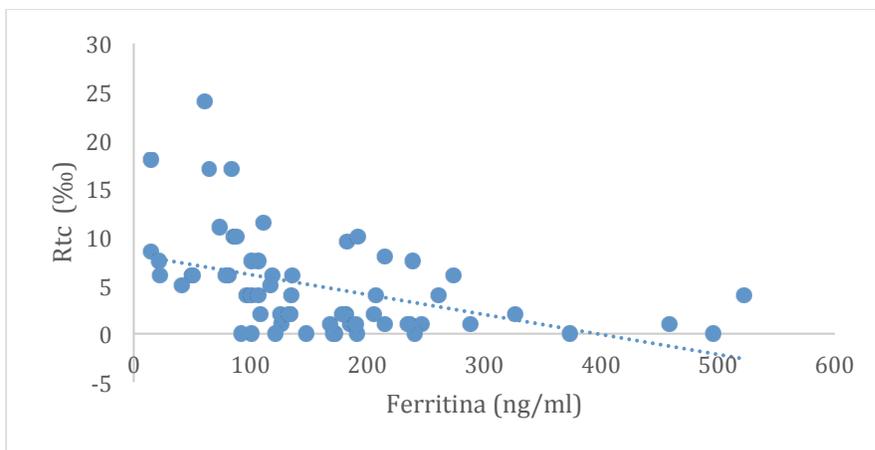


Gráfico 21: Correlación ferritina vs reticulocitos en mujeres. Ecuación : $Rtc\% = -0,02m + 8,2$.

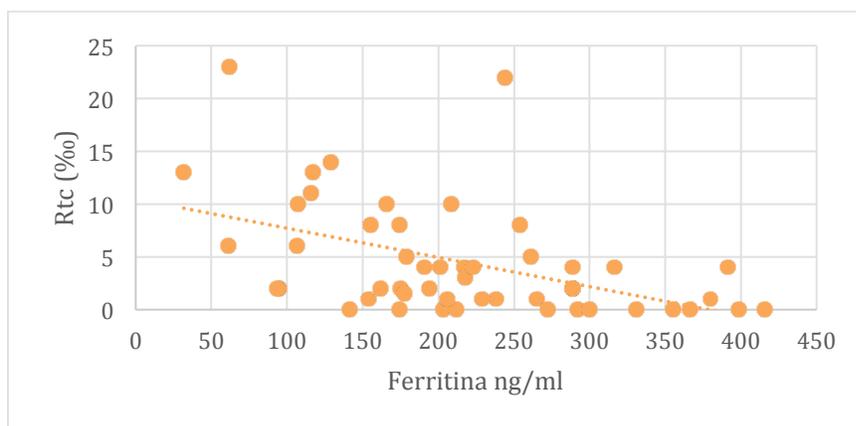


Gráfico 22: Correlación ferritina vs reticulocitos en hombres. Ecuación: $Rtc\% = -0,02m + 10,5$.

Concentración de Hemoglobina [Hb] y Hematocrito

La correlación entre [Hb] y hematocrito fue positiva en ambos géneros (mujeres, $\rho = 0,8$, hombres $\rho = 0,7$, $p < 0,05$, gráficos 23 y 24). La ecuación de la recta señala que por cada g/dL de Hemoglobina, el Hct aumenta en 1,95% en mujeres y 1,59% en hombres.

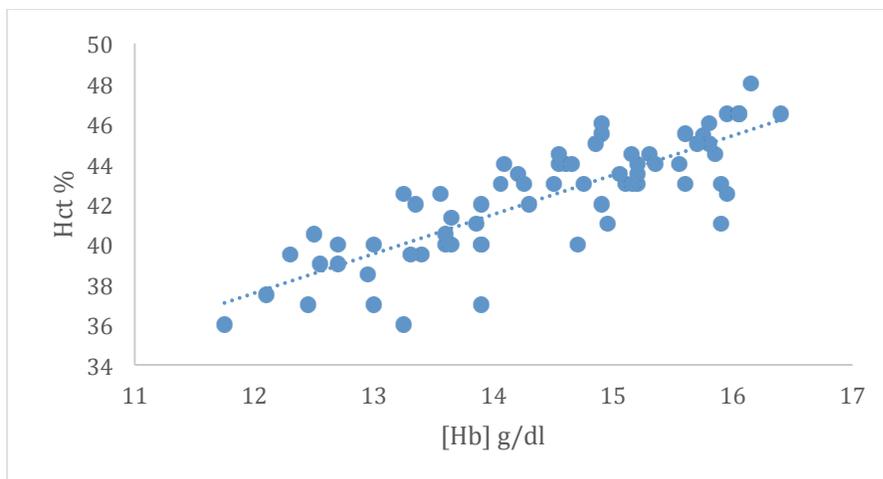


Gráfico 23: Correlación entre concentración de Hb y hematocrito en mujeres. Ecuación: $\% = 1,95m + 14,1$.

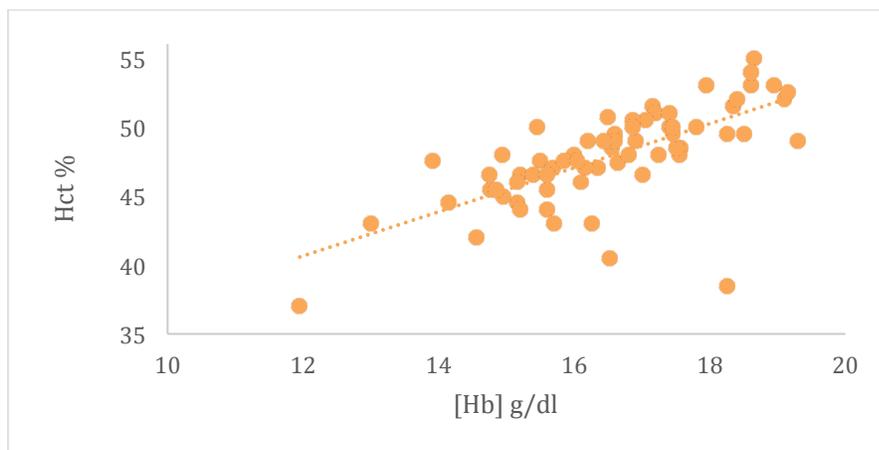


Gráfico 24: Correlación [Hb] vs hematocrito en hombres. Ecuación: $\% = 1,59m + 21,5$.

Comparaciones entre Géneros

Saturación arterial de oxígeno (SaO₂)

El test U Mann Whitney reportó diferencias significativas en los valores de SaO₂ a 1728m.s.n.m ($p < 0,05$) y a 2600m.s.n.m ($p < 0,01$) con mayor saturación de oxígeno en las mujeres de éstas alturas. (Gráfico 25).

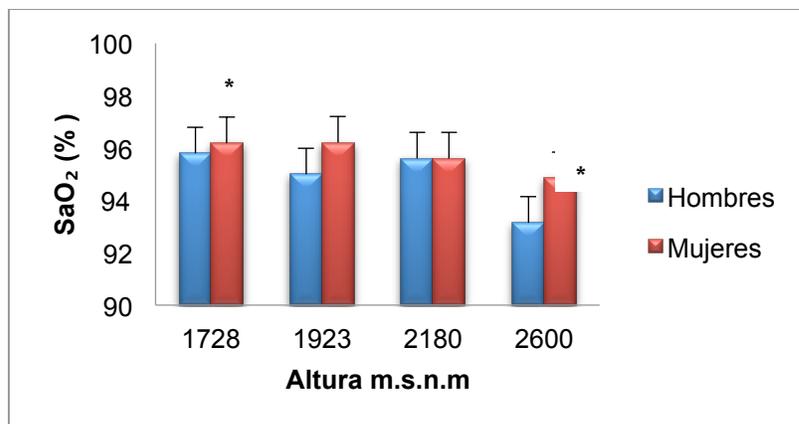


Gráfico 25: Saturación arterial de oxígeno en ambos géneros en las cuatro alturas. Se muestran medias \pm error estándar y diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres a igual altura. (* $p < 0,05$ a 1728m.s.n.m y $p < 0,01$ a 2600m.s.n.m).

Concentración de Hemoglobina [Hb]

En la [Hb] se hallaron diferencias significativas entre género en las cuatro alturas: ($p < 0,01$, U Mann Whitney). De esta manera, los hombres presentaron valores de [Hb] mayores que las mujeres en los municipios estudiados. (Gráfico 26).

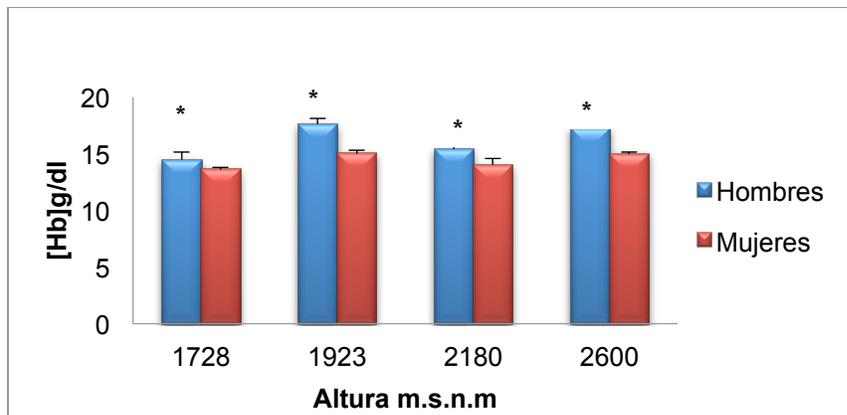


Gráfico 26: [Hb] en ambos géneros en las cuatro alturas. Se señalan medias \pm error estándar y entre hombres y mujeres a igual altura (* $p < 0,01$).

Hematocrito

Los hombres presentaron valores de Hct mayores en cada uno de los municipios con diferencias significativas de la siguiente manera: ($p < 0,01$, U Mann Whitney). (Gráfico 27).

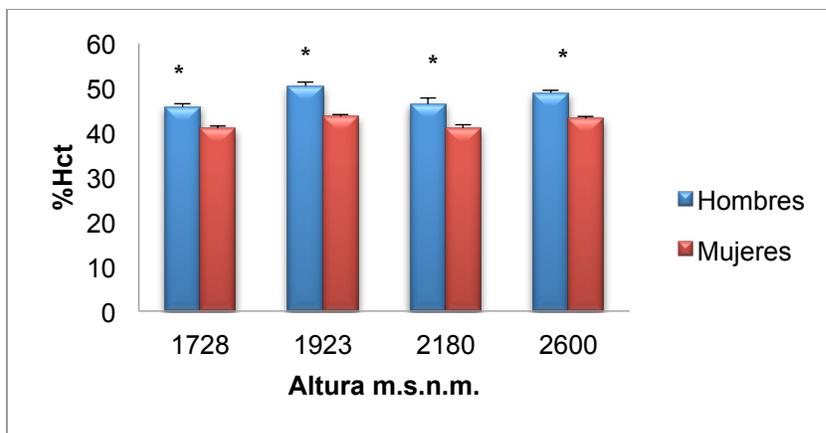


Gráfico 27: Valores promedio \pm error estándar de Hct en ambos géneros en las cuatro alturas. Se señalan diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres a igual altura (* $p < 0,01$).

Reticulocitos

No se encontraron diferencias significativas entre géneros por altura (U Mann Whitney). (Gráfico 28).

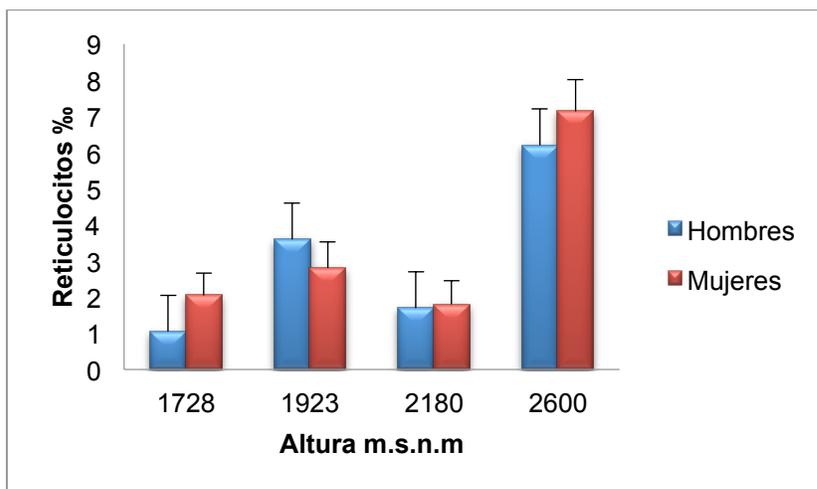


Gráfico 28: Valor promedio \pm error estándar de reticulocitos en ambos géneros en las cuatro alturas.

Eritropoyetina (EPO)

El resultado del test U Mann Whitney reporta diferencias significativas entre hombres y mujeres a 2600m.s.n.m ($p < 0,01$). De esta manera, las mujeres a esta altura tuvieron actividad de EPO significativamente mayor que los hombres. (Gráfico 29).

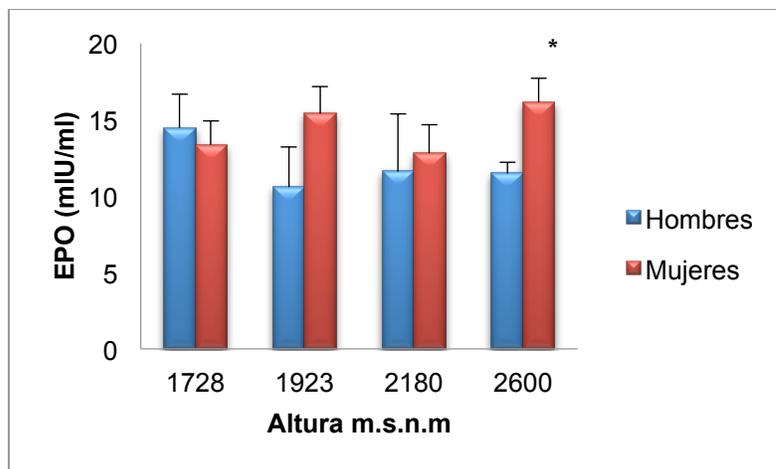


Gráfico 29: Valor promedio \pm error estándar de EPO en los géneros y en las cuatro alturas. Se señalan diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres a igual altura (* $p<0,01$).

Ferritina

El test U Mann Whitney registró diferencias significativas en los valores de ferritina a 1728m.s.n.m ($p<0,05$) y a 2600m.s.n.m ($p<0,01$), evidenciándose que las concentraciones de ferritina son mayores en los hombres en comparación con las mujeres de éstas alturas. (Gráfico 30).

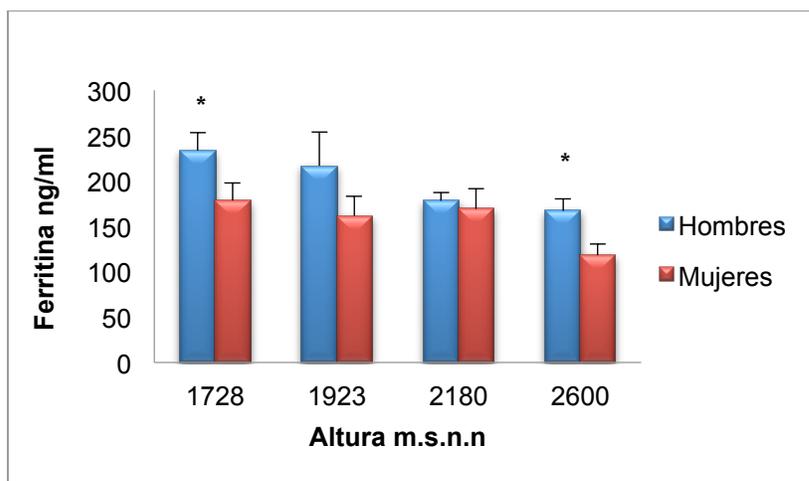


Gráfico 30: Valores promedio \pm error estándar de Ferritina en ambos géneros y en las cuatro alturas. Se señalan diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres a igual altura (* $p<0,05$ a 1728m.s.n.m y $p<0,01$ a 2600m.s.n.m).

Receptor Soluble de Transferrina (sTfR)

Los hombres presentaron valores de sTfR mayores con diferencias significativas a 1728m.s.n.m y 2600m.s.n.m ($p<0,01$). (Gráfico 31).

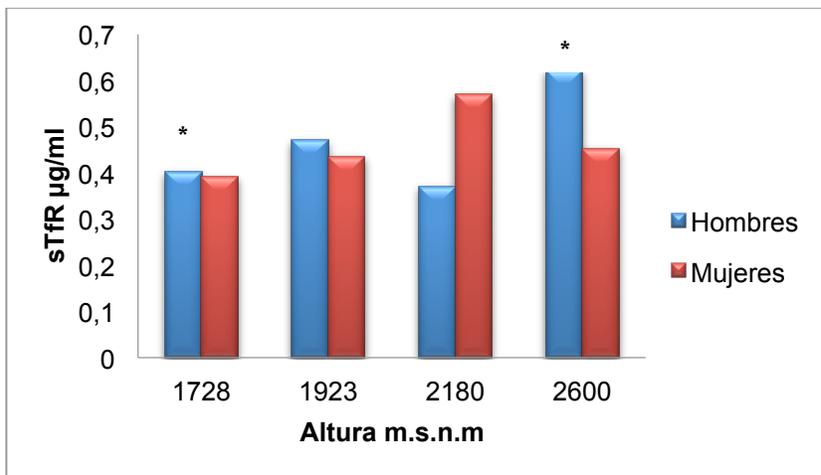


Gráfico 31: Valores promedio \pm error estándar del sTfR en ambos géneros y en las cuatro alturas. Se señalan diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres a igual altura ($*p<0,01$). Debido a valores de error estándar pequeños no fue posible graficarlos.

Índice sTfR/log ferritina

No se encontraron diferencias significativas entre géneros por altura (U Mann Whitney). (gráfico 32).

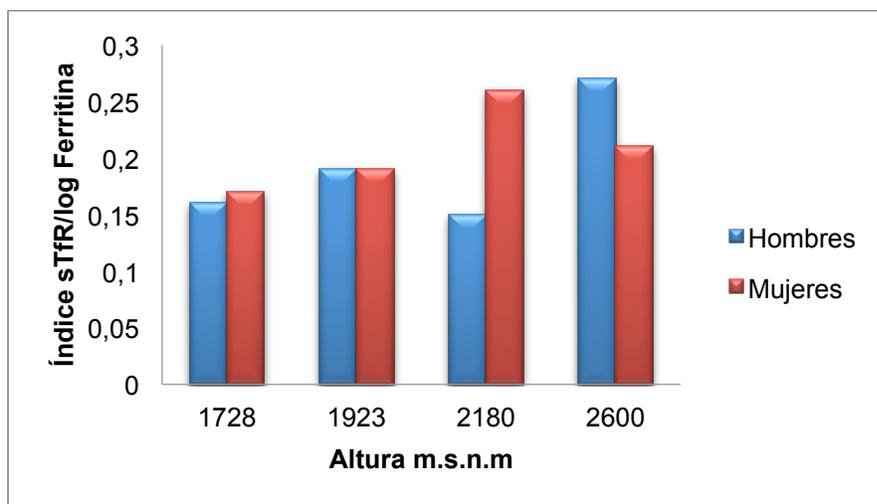


Gráfico 32: Distribución del Índice sTfR/log Ferritina en ambos géneros en las cuatro alturas. No se encontraron diferencias entre géneros. Debido a valores de error estándar pequeños no fue posible graficarlos.

5. Discusión

El objetivo del presente estudio fue determinar el comportamiento de algunos indicadores de la eritropoyesis y del estado del hierro a diferentes alturas (1728m.s.n.m, 1923m.s.n.m, 2180m.s.n.m y 2600m.s.n.m,) en población universitaria colombiana. Las variables estudiadas fueron: la EPO, los reticulocitos, la ferritina, el sTfR, el índice sTfR/log ferritina, el Hct, la [Hb] y SaO₂.

El desarrollo de esta investigación se basa en el creciente interés en comprender las adaptaciones a la hipoxia crónica principalmente en el rango altitudinal denominado de alturas intermedias (1500-3000m.s.n.m) y con la necesidad de establecer parámetros de normalidad en las variables estudiadas con fines diagnósticos, de caracterización de la población y desarrollo deportivo. Luego de una revisión sistemática de la literatura se ha encontrado poca evidencia de estudios que evalúen la respuesta de las variables seleccionadas en esta investigación en las alturas seleccionadas. Por lo tanto, este sería el primer estudio en Colombia y en el mundo que observa el comportamiento conjunto de las variables y dentro del rango altitudinal entre 1728m.s.n.m y 2600m.s.n.m. ante la hipoxia crónica ambiental.

Los participantes del estudio siguieron un proceso de selección para eliminar cualquier estímulo adicional que pudiera afectar el comportamiento de las variables como: el nivel de actividad física, alimentación o algún tipo de enfermedad detectada en el examen médico. De esta manera, la respuesta de las variables obedece únicamente al estímulo de la altitud y descenso de la PO₂ ambiental.

El comportamiento de la SaO₂ fue de descenso con el incremento de la altitud tanto en los hombres como en las mujeres. Esta situación ha sido reportada anteriormente por varios autores, (Beall., 2001; Rivera., 2010; Böning., et al., 2001; Rojas., 2002; Sawka., et al., 2000) lo que se relaciona con la disminución de la presión atmosférica. En ambos géneros la SaO₂ fue significativamente mayor a 1728msnm que a 2600msnm. No se evidenció un umbral para la SaO₂ ya que los valores entre cada altura son muy similares lo que podría deberse al pequeño rango altitudinal entre cada uno de los municipios.

Los hombres presentaron con la altura un descenso de la saturación mayor que las mujeres. Este comportamiento podría estar relacionado con el estímulo hormonal de la progesterona y el estradiol en las mujeres, estimulando la ventilación con el objetivo de aumentar la presión alveolar de oxígeno (PAO₂) y por lo tanto PaO₂ y la SaO₂ permitiendo a las mujeres una disminución de la SaO₂ con la altura más baja que en los hombres, en quienes no está presente el estímulo hormonal como factor protector. (Cristancho., et al., 2007; Schoene, 1981; Gonzalez. & Tapia., 2007; Raluca., Van Diep., & Vincent., 2008).

El efecto protector de las hormonas sexuales femeninas sobre la ventilación se puede apreciar claramente en las mujeres post menopáusicas quienes presentan una disminución significativa de la saturación, con un consecuente incremento en el Hct y la masa de hemoglobina. La deficiente producción hormonal de progesterona y estradiol en esta etapa se acompaña de un aumento en la concentración de la hormona testosterona que tiene una actividad eritropoyética, por lo cual las mujeres postmenopausicas

presentan concentraciones de Hct similares a los hombres, contrario a la acción de los estrógenos, que disminuyen la inducción hipoxica de la EPO. (Gonzalez. & Tapia., 2007;Cristancho., et al., 2007; Mukundan., Resta., & Kanagy., 2002).

Por su parte, el incremento de la ventilación con el ascenso en la altitud estimula la mayor producción de hemoglobina para mantener una adecuada oxigenación sanguínea. Lo anterior se correlaciona con lo reportado por Benavides (2014) quien encontró un incremento de la masa de hemoglobina con la altura y valores más altos en los hombres que en las mujeres en las mismas alturas y misma población que el presente estudio.

No se evidenció un patrón de comportamiento de la saturación entre la fase folicular y la fase luteal, a pesar de lo esperado en relación a que durante la fase luteal existe un incremento de la progesterona, que actúa como un potente estimulador de la ventilación manteniendo la SaO₂ en niveles mayores. Dos factores pueden explicar esta tendencia. En primer lugar quizás el tamaño de la muestra no permite evidenciar diferencias estadísticas. De otro lado, los estrógenos también ejercen un efecto ventilatorio durante la fase folicular (Cristancho., et al., 2007) por lo cual, es posible que no se aprecien diferencias significativas en la SaO₂ en las mujeres en las diferentes fases. Reeves., et al.(2001) tampoco encontraron diferencias en la saturación en mujeres en las dos fases del ciclo en exposición a una altura de 4,300m.s.n.m por 11 días, sin embargo las mujeres fueron sus propios controles y la exposición a la altura fue aguda y por un tiempo menor, por lo cual no se podría comparar sus resultados con los obtenidos por este estudio donde se compararon mujeres diferentes en cada altura. Por lo tanto, faltan más estudios que indague el efecto del ciclo menstrual en residentes a diferentes rangos altitudinales, ya que la variabilidad biológica podría estar ocultando tendencias en el comportamiento de la SaO₂.

Los datos obtenidos de SaO₂ a 2600m.s.n.m son similares a los reportados por otros autores a esta misma altura (Durán., 1993; Acevedo., 1984;Böning., et al., 2004;Cristancho., et al., 2007; Schmidt., 2002; Böning., et al., 2001; Hurtado., 2007). En las alturas de 2180m.s.n.m,1923m.s.n.m y 1728m.s.n.m no se han reportado datos, con ausencia de información en el rango entre 1500m.s.n.m y 2600m.s.n.m, situación reportada también por Rojas (2002). En un estudio de Crapo., et al (1999) se reportaron datos de SaO₂ a 1400m.s.n.m en hombres y mujeres con valores similares a los encontrados en los hombres a 1728m.s.n.m. Por otro lado Weil., et al. (1968) reportaron valores de SaO₂ más bajos en hombres expuestos a una altura de 1600m.s.n.m que la encontrada a 1728 m.s.n.m en el presente estudio. De esta manera, nuestros resultados son consistentes con la altura y brindan a la vez la primera referencia de SaO₂ en las alturas mencionadas anteriormente.

Cabe mencionar que los datos de SaO₂ reportados en varios estudios a 2600m.s.n.m han sido igualmente sobre población colombiana en la misma región. Sería propicio evaluar la respuesta de la hipoxia a las mismas alturas, pero en diversas poblaciones en Colombia así como en otros países, para establecer si hay diferencias por la etnia, la latitud o estación del año, cómo se han encontrado en otras poblaciones como los Tibetanos, los Andinos y Etíopes, quienes a pesar de residir a la misma altura presentan adaptaciones y respuestas diferentes a la exposición a la hipoxia hipobárica. (Beall., 2007; Beall. , 2006;Beall., et al., 2002).

La tendencia de la [Hb] y del Hct en las mujeres y en los hombres fue de ascenso a medida que se incrementó la altura, sin embargo se aprecia un descenso de los valores a 2180m.s.n.m pero no de manera significativa. En los hombres el valor más alto de Hct

estuvo a los 1923m.s.n y a esta altura en ambos géneros en la [Hb] los valores fueron iguales a 2600m.s.n.m. Por está razón no se evidencia un patrón determinado de ascenso ni un umbral en las variables, lo que puede deberse al igual que en la SaO₂ a la pequeña distancia de altura entre cada uno de los municipios. De otro lado, para la variable quizás no exista un umbral, sino un cambio discreto a medida que cambia la altura.

En los hombres se incrementa en mayor proporción que las mujeres la [Hb] y el Hct. Los resultados de [Hb] y Hct en mujeres y hombres fueron más bajos que los obtenidos en alturas similares en población colombiana en la región antioqueña (Restrepo., et al., 1970), pero se observa el mismo patrón de ascenso de la [Hb] con la altura. Las pequeñas diferencias pueden deberse a la ubicación geográfica y/o a la etnia, ya que los habitantes de Antioquia descienden de los Qimbayas, los Nutabes y los Tahamíes (Uribe., 1988), mientras en el departamento de Cundinamarca la comunidad indígena que hábito esta región fueron los Muiscas, de los que se conoce que llegaron a la altura intermedia (2600m.s.n.m) aproximadamente hace 10000 a 14000años (Sandoval., De la Hoz., & Yunis., 1993 referenciado por Böning., et al., 2001;Rojas., 2002).

Cuatro estudios recientes en población colombiana a través del estudio del ADN mitocondrial, el cromosoma Y y el complejo mayor de histocompatibilidad reportan que en el país existe una gran diversidad y heterogenidad genética (Usme-Romero., Alonso., Hernandez-Cuervo., Yunis., & Yunis., 2013; Yunis., Yunis., & Yunis., 2013; Yunis. & Yunis., 2013; Yunis., Acevedo., Campo., & Yunis., 2013). Esta gran variedad se debe a que en los movimientos migratorios Colombia era un paso obligado hacia el sur del continente. La población actual desciende en un gran porcentaje de la mezcla entre los españoles y los amerindios (86,1%), de origen africano (10,5%) y el menor porcentaje corresponde a los amerindios(~3,4%) (Rodriguez-Palau et al., 2007 citado por Yunis. & Yunis., 2013).

Entre la población amerindia se encontró una diferencia entre las 89 etnias existentes actualmente. Las etnias que habitan el norte del país en el Caribe pertenecen a la familia lingüística chibcha y se diferencian genéticamente de las tribus que habitan el sur del país. En los chibchas se cree que antes de ingresar al país ya se había dado su diferenciación y se halló que son muy similares a tribus de norteamérica y américa central. Los otros grupo indígenas se distribuyeron por todo el país después de la llegada de los españoles.(Usme-Romero., et al., 2013).

En la región pacífica y en las islas de San Andrés y Providencia se encuentra una descendencia africana casi intacta genéticamente(Yunis., et al., 2013).

En todos los departamentos de Colombia se encontró ADNmitocondrial de origen amerindio. De esta manera en la población mestiza en Boyacá y Nariño prenomina el ADN mitocondrial amerindio con el 96,5% y el 91,1%. Las menores frecuencias fueron encontradas en la región pacífica y en la costa caribe dónde el número de afro-colombianos es mayor. (Yunis., et al., 2013).

Por otro lado, en otros estudios realizados a 2600m.s.n.m en la misma región, los valores fueron similares a los obtenidos en este estudio (Böning., et al., 2004;Böning., et al., 2001;Cristancho., et al., 2007;Restrepo., 1982;Mora., 2003;Schmidt., et al, 2002).

El estudio de Gonzalez & Tapia (2007) en mujeres adultas del nivel del mar, de 2327m.s.n.m y de 4540m.s.n.m. encontraron un incremento significativo del Hct a partir

de los 2327m.s.n.m. por encima de lo hallado en el presente estudio. Gahutu (2013) investigó el comportamiento del Hct y la [Hb] en estudiantes africanos a 1768m.s.n.m y Shrivastava (2010) en adultos sanos residentes en el Himalaya a 695m.s.n.m, 1676m.s.n.m, 2003m.s.n.m y 2118m.s.n.m: los dos autores reportaron valores similares en estas variables a los obtenidos en esta investigación.

En las alturas de 1728m.s.n.m y 1923m.s.n.m la presión barométrica es de 626mmHg y 610mmHg respectivamente (Benavides., 2014) que se relacionarían con una PaO₂ de 71 a 67mmHg, punto referido por Weil., et al (1968) en el cual se generan cambios en la saturación que se asocian mediante una regresión lineal con aumento en la masa de glóbulos rojos. Sin embargo, no se encontraron en el presente estudio cambios significativos a esta presión barométrica en la SaO₂, el Hct y la [Hb] que se relacionaran con el estudio referido. La falta de relación de estas variables con la presión barométrica puede indicar que la regulación de los cambios hematológicos es independiente de pequeños cambios ambientales. El trabajo de Weil et al (1968) es pionero en el estudio de la variación de los parámetros hematológicos con la altura, sin embargo su estudio no discrimina valores por género ni edades. Una revisión del tratamiento estadístico hecho en ese artículo, nos muestra que los datos no cumplen los requerimientos estadísticos para una regresión lineal. En virtud a estas fallas, nuestros datos no pueden ser entendidos en los términos analizados en 1968.

La actividad de la EPO en ambos géneros mostró ascenso a medida que se incrementó la altura, pero no se evidenció diferencias significativas que evidenciaran umbral de la variable. Hecho también reportado por Schmidt; et al., (1993), Böning., et al., (2004) , Böning., et al., (2001) y Cristancho., et al., (2007) pero el intervalo de alturas fue diferente (35m.s.n.m, 924m.s.n.m y 2600m.s.n.m.) Ge., et al., (2002) estudiaron la respuesta de EPO a la exposición aguda y simulada, en alturas similares del presente estudio y obtuvieron valores más altos a 2800m.s.n.m y 2454m.s.n.m. Igualmente, registraron que en las alturas menores de 1,780m.s.n.m y 2,085m.s.n.m el ascenso de la EPO se detuvo después de 6 horas de exposición y exponen lo que puede ser un umbral para la variable en estas alturas.

En la exposición a la altura de manera aguda se han reportado incrementos en los valores de EPO desde el primer momento o desde las 24h o 48h de estancia a la altura, que se mantienen por 1 o 2 semanas para luego descender a valores similares a los de nivel del mar o inicial. Esta respuesta se mantiene durante 1 semana aproximadamente (Koistinen., et al, 2000; Gunga., et al, 1994; Ge., et al., 2002). Berglund., (1992) refiere que concentraciones elevadas de EPO no son prerrequisito para mantener una formación mantenida de eritrocitos en la altura. Por lo cual, en el presente estudio es posible que los pocos cambios de la EPO entre alturas sean suficientes para mantener una eritropoyesis mantenida reflejada en la [Hb] y Hct.

Los valores de las mujeres a 2600m.s.n.m fueron mayores a los hallados a la misma altura y población por Cristancho., et al., (2007). Lo opuesto sucedió en los hombres en quienes se obtuvo un promedio menor a lo reportado por los mismos autores. Así mismo, las mujeres obtuvieron valores más altos que los hombres. Estos resultados son contradictorios al análisis que se realizaría al entender que los hombres al presentar saturaciones más bajas y Hct y [Hb] más elevados deberían tener mayor actividad de la eritropoyetina. Igualmente, los resultados son opuestos a lo encontrado por , Böning., et al., (2001) y Mora.,(2003). Sin embargo, en resultados aún no publicados por Cristancho

et al., (comunicación personal), a 2600m.s.n.m, se encontró la misma tendencia en la misma población y aun con kits de medición diferentes.

Los resultados en hombres evidencian una actividad más alta de EPO a los 1728m.s.n.m para luego descender a los 1923m y continuar su ascenso hasta los 2600m pero sin alcanzar los valores de esta primera altura. Por otro lado, en las mujeres los valores más altos se evidenciaron a 2600m.s.m., pero hubo un descenso a 2180m con valores menores a los obtenidos a 1728m.s.n.m

Una explicación a estas diferencias encontradas tanto en hombres como en mujeres y entre alturas podría deberse a la gran variabilidad individual en la síntesis o producción de la EPO, variaciones dentro de la cadena de señalización o en la síntesis de HIF-1 o activación de un gen específico por alelos diferentes. También podría deberse a una pérdida de sensibilidad por la hormona en los progenitores de los eritrocitos en las mujeres como también mencionó Cristancho., et al., (2007) o por un cambio en la tasa de producción renal o en la tasa de utilización por parte de las células eritroides (Robach., et al., 2004). Sin embargo, a la luz del conocimiento que se tiene hasta el momento, no se conocen cuáles serían las razones de estas diferencias.

Las diferencias genéticas se han encontrado en la población del Tíbet donde Beall., (1999) referenció un gen autosómico dominante que explica 21%-39% de la variación fenotípica en la SaO₂. Esto los hace diferentes a los tibetanos de los Andinos al incrementar la SaO₂ en un 5-6% y así disminuir la hipoxemia. Tal vez, en la población colombiana residente en la región Andina pueda existir un gen que explique las respuestas encontradas.

Stroka., et al, (2001) reportaron que en ratas expuestas a 12h de hipoxia aguda la expresión del HIF-1 en hígado y riñones alcanzó valores máximos después de 1h de exposición para luego disminuir a niveles basales después de 4h. En el cerebro alcanzó picos a las 5h y luego disminuyó a las 12h. Por lo anterior, podría relacionarse el descenso de la síntesis de la EPO con una disminución de la expresión de HIF-1.

Igualmente todavía permanece sin resolver la incógnita de por qué razón a alturas mayores el Hct y [Hb] son más elevados si las concentraciones de EPO no son significativamente diferentes a las encontradas al nivel del mar o alturas bajas (Böning., et al., 2001). Una posible respuesta a este fenómeno podría ser que pequeñas cantidades de EPO son suficientes para producir efectos sostenidos en el Hct y la [Hb]. Sin embargo, no es claro por qué se encontraron resultados mayores en las mujeres que en los hombres.

Las variaciones de la EPO en el ciclo circadiano han sido estudiadas por Klausen., et al, (1996), Klausen., et al., (1993) y Cristancho (comunicación personal) quienes han referido picos de actividad durante la noche (04:00h y 20:00h), con un descenso de la actividad durante el día. Así, las horas en que se tomaron las muestras de sangre no alteraría los resultados obtenidos.

La correlación entre la SaO₂ y la EPO no fue significativa, pero se evidencia un incremento de la EPO leve con el descenso de la SaO₂.

Los reticulocitos también mostraron un comportamiento de incremento con la altura con excepción a 2180m.s.n.m en ambos géneros. No se evidenció un umbral. Los

reticulocitos aumentan con mayor intensidad en las mujeres que en hombres. Los valores a 2600m.s.n.m en las mujeres fueron menores pero cercanos a los reportados por Böning., et al., (2004) y Cristancho., et al., (2007), pero mayores a los referenciados por Mora.,(2003). En los hombres los valores fueron mayores a lo reportado por Böning., et al., (2001).

Savourney., et al, (2004) encontraron un incremento en el número de reticulocitos después de una exposición prolongada a la hipoxia a alturas de 5947m.s.n.m y 6768m.s.n.m, pero estos valores siguieron la tendencia normal de disminución al retorno a nivel del mar. Por su parte Rice., et al (2001) evaluaron la respuesta de los reticulocitos en residentes a 4380m.s.n.m que descendieron a nivel del mar y encontró un descenso de los reticulocitos después de ocho días debido a la supresión de la EPO. Nadarajan., et al., (2010) evidenciaron un incremento de los reticulocitos y del sTfR con un descenso de los niveles de ferritina en atletas expuestos a una altura de 1905m.s.n.m.

Restrepo., et al., (1970) midieron el número de eritrocitos a alturas similares a las de este estudio, y aunque no investigaron los reticulocitos, se observa un patrón de aumento con la altura.

La correlación entre la SaO₂ y los reticulocitos fue negativa y significativa (gráfico 15 y 16), con menor saturación a medida que se asciende en la altura y con una concomitante elevación en el número de reticulocitos, el Hct y la [Hb]. Las diferencias entre géneros no son significativas, pero sí se relaciona la mayor actividad de la EPO con un número mayor de reticulocitos en las mujeres. Esta diferencia no género valores más elevados en el Hct ni en la [Hb] en las mujeres en comparación con los hombres. De manera que la respuesta hallada en esta investigación se relaciona con los hallazgos anteriores tanto en exposición a la hipoxia crónica como aguda.

La ferritina tuvo un patrón de descenso con la altura con un leve incremento a 1923m.s.n.m en ambos géneros. Los valores más altos se encontraron a 1923m.s.n.m en ambos géneros. No se observó un umbral. La ferritina es significativamente más alta en los hombres que en las mujeres. Los valores de ferritina en mujeres y en hombres a 2600m.s.n.m fueron mucho más altos a los reportados por Mora., (2003), Böning., et al., (2004) y Cristancho., et al., (2007) a la misma altura y población. Pero en hombres fueron más bajos y en mujeres más altos que lo referenciado por Coy., et al., (2007), a la misma altura y población. No hay reporte en las otras alturas estudiadas.

Böning., et al., (2004) no encontraron diferencias significativas entre el nivel del mar y 2600m.s.n.m pero si evidenció valores más altos en los hombres que en las mujeres, refiriendo que esta diferencia puede ser por la pérdida regular de sangre en las mujeres durante la menstruación.

Richalet., et al., (1994) encontraron niveles de ferritina disminuidos durante exposición prolongada a grandes alturas debido a las altas necesidades de hierro en la producción de Hb. Por lo tanto, niveles bajos de ferritina a medida que se ascendió en altitud indican un cambio de compartimento del hierro, desde las reservas ubicadas en la ferritina al grupo hemo dentro de la hemoglobina, lo cual se relaciona con las altas concentraciones de [Hb] y Hct a medida que se asciende en altura, tanto en hombres como en mujeres.

Esta respuesta de la ferritina se explica con el hecho de que su expresión está regulada post-transcripcionalmente por una secuencia conservada en el RNAm denominada

elemento de respuesta al hierro (IRE) que sirve de sitio de unión para la proteína reguladora del hierro (IRP). Cuando se presenta la hipoxia se promueve la unión de IRP a IRE inhibiendo la traducción del RNAm de la ferritina (Toth., et al, 1999).

No hubo una correlación significativa entre la ferritina y la [Hb] y el Hct. Sin embargo la relación es inversa. A medida que se ascendió en altura la ferritina descendió y la Hb y el Hct se incrementaron. Por otro lado, la correlación entre la ferritina y los reticulocitos es negativa y significativa (gráfico 21 y 22). A medida que descienden los valores de ferritina con la altura, el número de reticulocitos se incrementa, lo que confirmaría el cambio de compartimiento del hierro del de reserva a al funcional (hemoglobina). También, se relaciona con lo reportado por Benavides., (2014) quien encontró una mayor masa de hemoglobina con el incremento en la altura.

El sTfR se incrementó con la altura, pero no hubo diferencias significativas entre las alturas, ni evidencia de un umbral de su producción en ambos géneros. Los valores en mujeres a 2600m.s.n.m fueron menores a los reportados por Mora., (2003), Böning., et al., (2004) y Cristancho., et al., (2007) en un 70%. En los hombres los valores fueron menores igualmente en un 80% a lo reportado por Böning., et al., (2001) y mucho menores a lo reportado por Coy., et al. (2007) tanto en hombres como en mujeres.

Los hombres presentaron valores más altos de sTfR que las mujeres relacionado con el mayor Hct y [Hb] que estos presentan, lo cual que indica la alta demanda eritropoiética por la mayor disminución en la SaO₂ que en las mujeres.

Los mayores valores de ferritina en hombres son consistentes con los del sTfR en comparación con las mujeres. Koistinen., et al, (2000) referenciaron un incremento del sTfR con exposición a la hipoxia continua e intermitente. Robach., et al, (2004) señalan que el sTfR permanece elevado durante el tiempo aún cuando la EPO declina después de 1 semana de aclimatación. Igualmente, comenta que sujetos expuestos a alturas entre 1600m.s.n.m y 3000m.s.n.m presentaban incrementos significativos del sTfR.

La explicación a este incremento esta relacionada con varios factores. Primero a la regulación del gen del sTfR por el HIF-1 que se expresa durante la hipoxia. En el receptor de transferrina se ha identificado en la región promotora del gen un elemento de respuesta a la hipoxia que contiene un sitio de union para el HIF-1 siendo el receptor de transferrina un gen objetivo del HIF-1 (Lok. & Ponka., 1999). Al ser el sTfR una forma truncada del TfR la concentración del sTfR dependerá del TfR que estará incrementado cuando las demandas o necesidades de hierro sean altas (Testa., 2001d; Allen., et al., 1998). Si la tasa de eritropoiesis es alta, la necesidad de hierro será mayor por parte de los reticulocitos, lo cual generará un incremento en el sTfR, ya que este es proporcional al grado de deficiencia de hierro o nivel de reticulocitos (Ahn. & Johnstone., 1993). Cuando existen reservas altas de hierro, el sTfR disminuye y lo contrario sucede si existe deficiencia.

En el presente estudio se encontró una disminución de las reservas del hierro (ferritina) pero valores elevados de sTfR. Una posible explicación a este suceso podría ser que la hipoxia activa y regula la expresión de HIF-1, y este al ser activado regula la expresión del sTfR, que es identificado en sangre con valores que se incrementan a medida que lo hace la hipoxia altitudinal. A su vez, la disminución de la ferritina y aumento del sTfR indica una alta tasa de eritropoiética..

El índice sTfR/log ferritina tuvo un comportamiento de ascenso a medida que se incrementó la altura con diferencias significativas a los 1728m.s.n.m. Los resultados fueron menores a lo obtenido por Mora., (2003) en mujeres y por Coy., et al. (2007) en hombres y mujeres. No se evidenció deficiencia de hierro en la población de los cuatro municipios estudiados. No se evidenciaron diferencias de género en el índice sTfR/log de ferritina.

Todos los habitantes refirieron consumo de alimentos con contenido de hierro hem. Los valores de ferritina mayores en 1923m.s.n.m en ambos géneros no se relacionan con un mayor consumo de hierro según lo referenciado por lo voluntarios. Cabe aclarar que solo se indagó sobre la frecuencia de consumo de manera cualitativa ya que el objetivo de este estudio no era evaluar el consumo de hierro. Sería de gran interés complementar la información obtenida con un estudio del consumo de hierro en esta población.

Finalmente, la limitación del pequeño tamaño muestral a 1923m.s.n.m y 2180m.s.n.m podría ser la causa en la falta de tendencia o significancia de las variables estudiadas en el presente estudio (la EPO, los reticulocitos, la ferritina, el sTfR, el índice sTfR/log ferritina, el Hct, la [Hb] y SaO₂).

6. Conclusiones

- La actividad de la EPO, los reticulocitos y el sTfR se incrementaron con la altura y su aumento se correlacionó con un descenso de las reservas de hierro (ferritina) lo que confirmaría que el hierro se translada del compartimento de reserva al funcional dentro de los reticulocitos(hemoglobina).
- La actividad de EPO mostró un leve incremento con la altura en las mujeres y un leve descenso en los hombres pero no significativo, por lo cual probablemente pequeñas cantidades de la hormona generaran repuestas prolongadas a nivel del Hct, [Hb], reticulocitos, sTfR y ferritina.
- Los hombres presentaron menores valores de SaO₂ que las mujeres y niveles mayores en Hct ,[Hb], ferritina y sTfR, relacionado con la falta de protección que otorgan las hormonas sexuales femeninas a la hipoxia, por lo cual la SaO₂ baja en mayor grado y la tasa eritropoyética es mayor generando una necesidad de hierro más alta para suplir la síntesis de hemoglobina. Los valores de la EPO más elevados en las mujeres que en los hombres es diferente a lo reportado anteriormente, con lo cual las variaciones de EPO en relación a la altura permanecen sin dilucidar.
- En ambos géneros hubo un incremento de la [Hb] y el Hct con el ascenso en altitud. Al aumentar la altura la necesidad o demanda de hierro fue mayor evidenciada por el incremento del sTfR y bajas concentraciones de ferritina.
- No se evidenció umbral alguno, lo que podría deberse al pequeño rango altitudinal entre cada uno de los municipios o a una respuesta regulada en forma diferente para las variables en relación al cambio altitudinal.

- A medida que descendió la saturación con el incremento en la altura, los reticulocitos, la EPO, el Hct, la [Hb] se elevaron. No hubo una correlación significativa entre la EPO y la saturación. Por su parte la ferritina descendió a medida que lo hizo la SaO₂.
- El patrón de respuesta a la exposición a la altura es similar al encontrado en la población andina, lo que indica el menor tiempo de permanencia de la población estudiada en la altura en comparación con la población Tibetana. Sin embargo, en Colombia existe una gran variedad genética por el mestizaje, lo cual puede explicar la tendencia observada.

7. Consideraciones y Recomendaciones

- Son pocos los estudios realizados en exposición a la altura intermedia, en especial a 1728m.s.n.m, 1923m.s.n.m y 2180ms.n.m, por lo cual es necesario la realización de mayores estudios idealmente ampliando el rango altitudinal, para establecer el comportamiento de las variables estudiadas (EPO, reticulocitos, ferritina, sTfR, índice sTfR/log ferritina, [Hb], Hct, SaO₂) en la población colombiana en la región andina y en otras regiones del país para establecer si existen diferencias por la etnia, la latitud.
- No se tienen estudios genéticos de adaptación a la hipoxia altitudinal crónica en población Colombiana que puedan explicar la respuesta encontrada en las diferentes variables en el presente estudio, especialmente en la EPO.
- El presente estudio es un paso en la determinación de valores normales de las variables y poblaciones estudiadas que puedan ser usados como criterio diagnóstico en población general colombiana o en deportistas dentro del pasaporte biológico.
- Sería de gran importancia estudiar en las mismas alturas las respuestas de la variables en población deportista con el fin de contribuir a la investigación y desarrollo en los métodos y efectos del entrenamiento a la altura.
- Una investigación sobre el consumo del hierro podría brindar y complementar la información obtenida en este estudio.
- Una limitación de este estudio es el pequeño tamaño muestral en los municipios de Choachí y Pasca.

8. Anexos

Anexo No. 1

FORMATO DE TAMIZAJE – CRITERIOS DE EXCLUSION UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

COMPORTAMIENTO DE LOS INDICADORES DE LA ERITROPOYESIS Y EL ESTADO
DEL HIERRO EN POBLACIÓN UNIVERSITARIA COLOMBIANA A DIFERENTES
ALTURAS

Fecha: _____

Nombre: _____

PREGUNTAS

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?		
¿ No es nativo de este lugar o ha permanecido menos de 3 años en este municipio?		
¿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?		
¿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**

Si usted ha contestado **NO** a todas las preguntas anteriores, usted **SI** cumple con los criterios de

Anexo No. 2

FORMATO DE HISTORIA CLÍNICA UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

PROYECTO
COMPORTAMIENTO DE LOS INDICADORES DE LA ERITROPOYESIS Y EL ESTADO
DEL HIERRO EN POBLACIÓN UNIVERSITARIA COLOMBIANA A DIFERENTES
ALTURAS

DATOS PERSONALES	
Fecha:	
Nombres:	Apellidos:
Identificación:	Fecha Nacimiento (dd/mm/aa):
Edad:	Género: Fem. Mas.
Dirección:	Municipio:
Teléfono:	Correo:
Nombre de persona a contactar en caso de emergencia:	Teléfono:
EPS:	MOTIVO DE CONSULTA: Examen médico para participación en proyecto de investigación

ANTECEDENTES	
<i>FAMILIARES:</i>	
<i>Médicos (Patológicos-hemorragíparos-parasitarios)</i>	
<i>Quirúrgicos:</i>	
<i>Traumáticos:</i>	
<i>Ocupacionales:</i>	
<i>Toxico alérgicos:</i>	
<i>Ginecobstetricos:</i>	
Menarquía:	Ciclos: x Regular Irregular
FUMN:	G: P: A:
Anticoncepción:	

REVISIÓN POR SISTEMAS
<i>Piel y Faneras:</i>

<i>Sistema Nervioso:</i>				
<i>Osteomuscular y articular:</i>				
<i>Respiratorio:</i>				
<i>Cardiovascular:</i>				
<i>Genitourinario:</i>				
<i>Digestivo:</i>				
EXAMEN FÍSICO				
Peso(kg):	Talla(cm):	P.A:	FC:	T°:
<i>Cabeza y Cuello:</i>				
<i>Cardiorespiratorio:</i>				
<i>Abdominal:</i>				
<i>Extremidades:</i>				
<i>Piel y Faneras:</i>				
<i>Impresión Diagnóstica:</i>				

Médico Evaluador: Nombre: _____

Firma: _____

Anexo No. 3

VALORACIÓN ANTROPOMÉTRICA Y DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS

DATOS PERSONALES		Fecha:
Nombres:		Apellidos:
Identificación:		Fecha Nacimiento (dd/mm/aa):
Edad:		Género: Fem. Mas.
Dirección:		Municipio:
Teléfono:		Correo:
Nombre de persona a contactar en caso de emergencia:		Teléfono:
EPS:		

MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS				
Peso (Kg):		Talla (cm):		IMC:
PLIEGUES:	Toma 1	Toma 2	Toma 3	mm.
Tríceps:				mm.
Sub-escapular:				mm.
Supra-espinal:				mm.
Supra-iliaco:				mm.
Abdominal:				mm.
Muslo frontal:				mm.
Pantorrilla media:				mm.
Sumatoria de Pliegues:				
Porcentaje (%) Graso:				

ALIMENTOS ALTO CONTENIDO DE Fe Hem y no Hem							OTROS ALIMENTOS						
ALIMENTO	D	S	Q	M	O	N	ALIMENTO	D	S	Q	M	O	N
Pajarilla							Frutas Enteras						
Hígado							Frutas en jugo						
Pulmón o bofe de res							Verdura Cruda						
Riñón							Verdura Cocida						

Corazón							Arroz						
Butifarra							Pasta						
Chorizos							Pan						
Jamón, salchichón							Avena						
Pasteles (arroz, cerdo y pollo)							Cereal en caja						
Atún							Papa						
Sardinas							Plátano						
Almejas							Yuca						
Camarón							Sopas						
Langosta							Mermeladas						
Sopa de claros							Azúcares						
Fríjol							Grasas						
Fríjol Zaragoza							Golosinas						
Fríjol guandúl							Hidratantes						
Fríjol cabecita negra							Gaseosas						
Lenteja													
Garbanzo													
Soya													

D: Diario, S: Semanal, Q: Quincenal, M: Mensual, O: Ocasional, N: Nunca
Tomado y modificado de: Gualdrón.,M & Gutierrez.,M.,(2003);Camelo.,W.,(2005)

Firma del Evaluador (Estudiante de Maestría): _____

Anexo No. 4

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA IPAQ: FORMATO LARGO ULTIMOS 7 DIAS, AUTO- ADMINISTRADO.

Para usar con adultos jóvenes y de mediana edad.

Estamos interesados en averiguar los tipos de actividad física que la gente hace como parte de su vida diaria. Este es parte de un estudio extenso que se está realizando en varios países alrededor del mundo. Sus respuestas nos ayudarán a conocer que tan activos somos comparados con gente de otros países. Las preguntas son acerca del tiempo que usted se mantuvo activo físicamente en los últimos 7 días. Se incluyen preguntas sobre las actividades que realiza en su trabajo; como parte de sus oficios en su casa y en el patio, jardín o terreno que tenga alrededor de su casa; para ir de un lugar a otro; y, en su tiempo libre que tiene para recrearse, hacer ejercicio y deporte.

SECCION 1: ACTIVIDAD FÍSICA EN ELTRABAJO

La primera sección es acerca de su trabajo. Esto incluye empleos por los que le pagan, negocio propio, trabajos en el campo, trabajos voluntarios, asistir a clases en la escuela o Universidad y cualquier otro trabajo no pagado que haga afuera de su hogar. No incluya trabajo por el que no pagan que deba hacer alrededor de su casa, como oficios en su casa, trabajo en el patio, jardín o terreno alrededor de su casa, mantenimiento general de la casa y cuidados de su familia. Estos se preguntan en la sección 3.

1 a. ¿Tiene en la actualidad algún empleo o hace algún trabajo por el que no le pagan por fuera de su hogar?

_____ SÍ _____ NO (si No pase a la SECCIÓN 2: ACTIVIDAD FÍSICA PARA TRANSPORTARSE).

Las siguientes preguntas son acerca de toda la actividad física que hizo en los últimos 7 días como parte de su trabajo, pagado o no pagado. Esto NO incluye los viajes para ir o regresar del trabajo.

1b. Durante los últimos 7 días ¿En cuántos días hizo actividades fuertes como levantar cosas pesadas, cavar, trabajo pesado de construcción o subir escaleras, como parte de su trabajo? Piense únicamente en aquellas actividades físicas que hizo por 10 minutos seguidos o más.

_____ días por semana ó ____ **ninguno** (Si ninguno, pase a la pregunta **1d**).

1c. En cada uno de esos días, ¿Cuánto tiempo en total dedicó comúnmente a actividades **fuertes** como parte de su trabajo? _____ **horas** _____ **minutos** ____ **NO sabe/ NO responde**

1d. Nuevamente, piense únicamente en las actividades físicas que hizo por 10 minutos seguidos o más. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos días hizo actividades moderadas, como cargar cosas livianas como parte de su trabajo? Por favor no incluya caminar.

_____ días por semana ó ____ **ninguno** (Si ninguno, pase a la pregunta **1f**).

1e. En cada uno de esos días, ¿Cuánto tiempo en total dedicó comúnmente a actividades **moderadas** como parte de su trabajo? _____ horas _____ minutos___ **NO sabe/ NO responde**

1f. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos días caminó por 10 minutos seguidos o más como parte de su trabajo? Por favor no tome en cuenta ninguna caminata que hizo para ir o regresar del trabajo.

_____ días por semana ó ___ ninguno (Si ninguno, pase a la SECCIÓN 2: ACTIVIDAD FÍSICA PARA TRANSPORTARSE).

1g. En cada uno de esos días, ¿Cuánto tiempo en total caminó comúnmente como parte de su trabajo?

_____ horas _____ minutos___ **NO sabe/ NO responde**

SECCION 2: ACTIVIDAD FÍSICA PARA TRANSPORTARSE

Estas preguntas son acerca de cómo viajó de un lugar a otro, incluyendo al ir o regresar del trabajo, a la tienda o mercado, a hacer mandados, a la iglesia, etc.

2 a. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos días viajó en un vehículo de motor como carro, camioneta, tranvía, moto u otro vehículo?

_____ días por semana ó ___ ninguno (Si ninguno, pase a la pregunta **2c**)

2b. En cada uno de esos días, ¿Cuánto tiempo en total viajó comúnmente en carro, camioneta, moto u otro vehículo? _____ horas _____ minutos___ **NO sabe/ NO responde**

Ahora piense únicamente en los viajes en bicicleta o caminatas que haya hecho para ir o regresar del trabajo, al hacer mandados, o ir de un lugar a otro.

2c. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos días anduvo en bicicleta por 10 minutos seguidos o más para ir de un lugar a otro?

_____ días por semana ó ___ ninguno (Si ninguno, pase a la pregunta **2e**)

2d. En cada uno de esos días, ¿Cuánto tiempo en total anduvo comúnmente en bicicleta para ir de un lugar a otro? _____ horas _____ minutos___ **NO sabe/ NO responde**

2e. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos días caminó por 10 minutos seguidos o más para ir de un lugar a otro?

_____ días por semana ó ___ ninguno (Si ninguno, pase a la SECCION 3: OFICIOS Y MANTENIMIENTO DE LA CASA Y ATENDER A LA FAMILIA).

2f. En cada uno de esos días, ¿Cuánto tiempo en total caminó para ir de un lugar a otro?

_____ horas _____ minutos___ **NO sabe/ NO responde**

SECCION 3: OFICIOS Y MANTENIMIENTO DE LA CASA Y ATENDER A LA FAMILIA.

Esta sección es sobre algunas de las actividades físicas que haya hecho en los últimos 7 días adentro y alrededor de su casa, como oficios de la casa, trabajo en el jardín, patio o terreno alrededor de su casa, mantenimiento de la casa y en atender a su familia.

3 a. Piense únicamente en aquellas actividades físicas que hizo por 10 minutos seguidos o más. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos días hizo actividades **fuertes**, como levantar cosa pesadas, cortar leña, cavar en el jardín, patio o terreno alrededor de su casa?

_____ días por semana ó ___ ninguno (Si ninguno, pase a la pregunta 3c)

3b. En cada uno de esos días, ¿Cuánto tiempo en total dedicó comúnmente a actividades **fuertes** en el jardín, patio o terreno alrededor de su casa? _____ horas _____ minutos ___ **NO sabe/ NO responde**

3c. Nuevamente, piense únicamente en aquellas actividades físicas que hizo por 10 minutos seguidos o más. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos días hizo actividades moderadas, como cargar cosas ligeras, barrer, lavar ventanas o rastrillar en el jardín, patio o terreno alrededor de su casa?

_____ días por semana ó ___ ninguno (Si ninguno, pase a la pregunta 3e.)

3d. En cada uno de esos días, ¿Cuánto tiempo en total dedicó comúnmente a actividades **moderadas** en el jardín, patio o terreno alrededor de su casa? _____ horas _____ minutos ___ **NO sabe/ NO responde**

3e. Una vez más, piense únicamente en aquellas actividades físicas que hizo por 10 minutos seguidos o más. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos días hizo actividades moderadas, como cargar cosas ligeras, lavar ventanas, trapear o barrer dentro de su casa?

_____ días por semana ó ___ ninguno (Si ninguno, pase a la SECCION 4: ACTIVIDAD FÍSICA POR RECREACIÓN, DEPORTE Y DURANTE EL TIEMPO LIBRE)

3f. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas moderadas dentro de su casa?

_____ horas por día _____ minutos por día ___ **NO sabe/ NO responde**

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

Esta Sección es acerca de todas las actividades físicas que hizo durante los últimos 7 días solamente por recreación, deporte, ejercicio o tiempo libre. Por favor, NO incluya alguna actividad que ya haya mencionado.

4 a. Sin contar ninguna de las caminatas que ya haya mencionado, durante los últimos 7 días, ¿En cuántos días caminó por 10 minutos seguidos o más en su tiempo libre?

_____ días por semana ó ___ ninguno (Si ninguno, pase a la pregunta 4c.)

4b. En cada uno de esos días, ¿Cuánto tiempo en total caminó comúnmente en su tiempo libre?

_____ horas _____ minutos ___ **NO sabe/ NO responde**

4c. Piense únicamente en las actividades físicas que hizo por 10 minutos seguidos o más. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos días hizo actividades fuertes, como aeróbicos, correr, montar bicicleta rápidamente o nadar rápidamente en su tiempo libre?

_____ días por semana ó ___ ninguno (Si ninguno, pase a la pregunta 4e.)

4d. En cada uno de esos días, ¿Cuánto tiempo en total dedicó comúnmente a actividades fuertes en su tiempo libre? _____ horas _____ minutos ___ **NO sabe/ NO responde**

4e. Nuevamente, piense únicamente en aquellas actividades físicas que hizo por 10 minutos seguidos o más. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos días hizo actividades moderadas, como montar bicicleta a una velocidad regular, nadar a una velocidad regular y jugar dobles de tenis en su tiempo libre?

_____ días por semana ó ___ ninguno (Si ninguno, pase a la SECCIÓN 5: TIEMPO QUE PASA SENTADO)

4f. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas moderadas en su tiempo libre?

_____ horas por día _____ minutos por día ___ NO sabe/ NO responde

SECCIÓN 5: TIEMPO QUE PASA SENTADO

Las últimas preguntas son acerca del tiempo que usted pasó sentado en el trabajo, en la casa, haciendo tareas de la escuela o universidad y durante su tiempo libre. Esto puede incluir el tiempo sentado frente a un escritorio, visitando amigos, leyendo o viendo televisión sentado o acostado. No incluya el tiempo que pasó sentado en un vehículo de motor que ya me lo haya dicho.

5 a. Durante los últimos 7 días, ¿Cuánto tiempo en total pasó sentado comúnmente en un día entre semana? _____ horas _____ minutos

5b. Durante los últimos 7 días, ¿Cuánto tiempo en total pasó sentado comúnmente en un día de fin de semana? _____ horas _____ minutos

CALCULO DE METS SEMANLES					
Tipo de Actividad	METS por Actividad	Frecuencia (Días por semana)	Duración(min)	Total en la Semana	METS
EN EL TRABAJO					
Fuertes	8				
Moderadas	4				
Caminar	3,3				
Total					
EN EL TRANSPORTE					
Sentado	NO APLICA				No aplica
Caminar	3,3				
Bicicleta	6				
Total					
EN EL HOGAR					
Fuertes	8				
Moderadas en el interior	4				
Moderadas en el exterior	3				
Total					
ACTIVIDAD FÍSICA Y DEPORTE					
Caminar	3,3				
Fuertes	8				
Moderadas	4				
Total					
SENTADO					
Fin de semana	No aplica				No aplica
Entre semana	No aplica				No aplica
Total					
TOTAL TODAS LAS ÁREAS:					

CLASIFICACIÓN:

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

Anexo No. 5

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

COMPORTAMIENTO DE LOS INDICADORES DE ERITROPOYESIS Y EL ESTADO DEL HIERRO EN POBLACIÓN UNIVERSITARIA COLOMBIANA A DIFERENTES ALTURAS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE MEDICINA - DEPARTAMENTO DE FISILOGIA

Por medio del presente estudio se pretende determinar el comportamiento de algunos indicadores de la eritropoyesis (producción de glóbulos rojos) y del estado del hierro a diferentes alturas en población universitaria colombiana a 1730msnm, 1925msnm y 2600msnm.

El proceso de selección implica el diligenciamiento de un formato de tamizaje, el cual es voluntario y 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 indagación sobre hábitos alimentarios y toma de medidas antropométricas.

A continuación, el participante debe adoptar la postura de sentado durante 10min. Después, se procede a la colocación de un torniquete a nivel del brazo, limpieza de la zona donde se puncionará la vena antecubital y finalmente se realiza la punción de la vena con un equipo estéril y desechable para obtener la muestra de sangre (10cm³). Posteriormente, se retira el torniquete y el material de punción, se realiza presión sobre la zona intervenida con algodón durante 2min y luego se coloca banda de curación.

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 la banda de curación.

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 _____ 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 toda la información 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 del participante _____

Firma Investigador: _____

9. Bibliografía

- Acevedo., L. (1984). Gasimetría arterial en adultos jóvenes a nivel de Bogotá. *Acta Med Col*, 9(1), 7-14.
- Ahn., J., & Johnstone., R. (1993). Origin of a soluble truncated transferrin receptor. *Blood*, 81(9), 2442-2451.
- Allen., J., Backstrom., K., Cooper., J., Cooper., M., Detwiler., T., Essex., D., . . . Seligman., P. (1998). Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clin Chem*, 44(1), 35-39.
- Almaguer., D. (2010). Anemias. En C. Best., M. Dvorkin., D. Cardinalli., & R. Iermoli., *Best y Taylor Bases fisiológicas de la práctica médica* (págs. 386-388). Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Alonso., J., Cánovas., A., De la Prieta., R., Pereira., T., Ruiz., C., & Aguirre., C. (2002). Conceptos generales sobre el metabolismo del hierro. *Fac Med Bilbao*, 99(2), 33-37.
- Andrews., N. (1999). Disorders of Iron Metabolism. *N Engl J Med*, 341(26), 1986-1995.
- Arce., V. (2006). Capítulo 5 Receptores asociados a tirosina-quinasa. En V. Arce., P. Catalina., & F. Mallo., *Endocrinología*. V. Universidade de Vigo, Servizo de Publicacións.
- Arce., V. (2006). Capítulo 6 Receptores asociados a tirosina quinasa. En V. Arce., P. Catalina., & F. Mallo., *Endocrinología*. V. Universidade de Vigo, Servizo de publicacións.
- Bader., M. (2010). Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone Systems: Targets for Pharmacological Therapy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 50, 439-465.
- Barr., S., & Rideout., C. (2004). Nutritional Considerations for Vegetarian Athletes. *Nutrition*, 20(7/8), 696-703.
- Barret., E. (2009). The Adrenal Gland. In W. Boron., & E. Boulpaep., *Medical Physiology* (p. 1067). Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier.
- Basu., C., Banerjee., P., Selvamurthy., W., Sarybaev., A., & Mirrakhimov., M. (2007). Acclimatization to High Altitude in the Tien Shan: A comparative Study of Indians and Kyrgyzis. *Wilderness Environ Med*, 18(2), 106-110.
- Beall., C. (1999). Percent of oxygen saturation of arterial hemoglobin among Bolivian Aymara at 3,900-4000m. *Am J Phys Anthropol*, 108(1), 41-51.

- Beall., C. (2000). Oxygen saturation increases during childhood and decreases during adulthood among high altitude native tibetans residing at 3800-4200m. *High Alt Med Biol*, 1(1), 25-35.
- Beall., C. (2001). Adaptations to altitude: A current assessment. *Annu.Rev.Anthropol*, 30, 423-56.
- Beall., C. (2006). Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integr. Comp. Biol*, 46(1), 18-24.
- Beall., C. (2007). Two routes to function adaptation: Tibetan and Andean High-Altitude Natives. *PNAS*, 15, Suppl.1. 8655-8660.
- Beall., C., Decker., M., Brittenham., G., Kushner., I., Gebremedhin., A., & Strohl., K. (2002). An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia. *PNAS*, 99(26), 17215-17218.
- Beard., J., Dawson., H., & Piñero., D. (1996). Iron Metabolism: A comprehensive review. *Nutr Rev*, 54(10), 295-317.
- Beguín., Y. (2003). Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta*, 329(1-2), 9-22.
- Benavides., W. (2014). *Ubicación altitudinal del umbral hipoxico para la masa total de hemoglobina en poblaciones colombianas*. Tesis como requisito para optar por el título de Magíster en Fisiología, Bogotá.
- Berg., J., Tymoczko., J., & Stryer., L. (2008). La hemoglobina: instantánea de una proteína en acción. En J. Berg., J. Tymoczko., & L. Stryer., *Bioquímica* (6 ed., págs. 183-204). Reverté.
- Berglund., B. (1992). High-altitude training. Aspects of haematological adaptation. *Sports Med*, 14(5), 289-303.
- Boccio., J., Salgueiro., J., Lysionek., A., Zubillaga., M., Goldman., C., Weill., R., & Caro., R. (2003). Metabolismo del Hierro: conceptos actuales sobre un micronutriente esencial. *ALAN*, 53(2), 119-132.
- Böning., D., Cristancho., E., Serrat., M., Reyes., O., Mora., M., Coy., L., & Rojas., J. (2004). Hemoglobin mass and peak oxygen uptake in untrained and trained female altitude residents. *Int. J. Sport. Med*, 25(8), 1-9.
- Böning., D., Rojas., J., Serrato., M., Ulloa., C., Coy., L., Mora., M., . . . Hütler., M. (2001). Hemoglobin Mass and Peak Oxygen Uptake in Untrained and Trained Residents of Moderate Altitude. *Int J Sports Med*, 22(8), 572-578.
- Boron., W. (2009a). Organization of the Respiratory System. In W. Boron., & E. Boulpaep., *Medical Physiology* (p. 614). Philadelphia,PA, USA: Saunders Elsevier.

- Boron., W. (2009b). Transport of oxygen and carbon dioxide in the blood. In W. Boron., & E. Boulpaep., *Medical Physiology* (pp. 672-3). Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier.
- Boulpaep., B. (2009). Blood. In W. Boron., & Boulpaep, *Medical Physiology* (pp. 448-454). Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier.
- Bunn., H. (2013). Erythropoietin. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 3(3), 1-20.
- Bunn., H., Gu., J., Huang., L., Park., J., & Zhu., H. (1998). Erythropoietin: A Model System for Studying Oxygen-Dependent. *J Exp Biol*, 201(Pt 8), 1197-1201.
- Cadena., M., Buitrago., J., Cardozo., C., Pachón., A., & Ramos., L. (2012). *Tamaño Muestral*. Formato de Seguimiento. Consultoría Estadística, Universidad Nacional de Colombia, Estadística, Bogotá.
- Calvin., A., Somers., V., Steensma., D., Rio Perez., J., van der Walt., C., Fitz-Gibbon., J., . . . Olson., L. (2010, Apr). Advanced heart failure and nocturnal hypoxaemia due to central sleep apnoea are associated with increased serum erythropoietin. *Eur J Hear Fail*, 12(4), 354-9.
- Camelo., W. (2005). *Indicadores del metabolismo del hierro en mujeres jóvenes sedentarias y entrenadas a nivel del mar y en altitud intermedia*. Tesis (Magister en Fisiología), Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina.
- Cantley., L. (2009). Signal transduction. En W. Boron., & E. Boulpaep., *Medical Physiology* (págs. 49-74). Saunders, Elsevier.
- Caramelo., C., Peña., J., Castilla., A., Justo., S., De Solis., A., Neria., F., . . . González-Pacheco., F. (2006). Respuesta a la hipoxia. Un mecanismo sistémico basado en el control de la expresión génica. *Med.*, 66(2), 155-164.
- Castillo., M., Mora., A., Laiton., K., Pérez., F., & Tapiero., M. (2010). Identificación de sujetos a riesgo de deficiencia de hierro mediante el índice receptor soluble de transferrina-log ferritina sérica en hombres afrodescendientes residentes en san basilio de Palenque y Cartagena de Indicas, DTyC., Bolívar, Colombia. *Nova*, 18(13), 54-62.
- Ceballos., J. (2003). *Manual de Antropometría*. Instituto Superior de Cultura Física "Manuel Fajardo". Obtenido de (Kit comercial R&D systems, Mineapollis, USA)
- Chen., G., Zhang., S., Shi., J., Ai., J., & Hang., C. (2009). Effects of recombinant human erythropoietin (rhEPO) on JAK2/STAT3 pathway and endotelial apoptosis in the rabbit basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *Cytokine*, 45(3), 162-8.
- Choi., J., & Pai., S. (2003). Associations between serum transferrin receptor concentrations and erythropoietic activities according to body iron status. *Ann Clin Lab Sci*, 33(3), 279-84.

- Ciftci., T., Kokturk., O., Demirtas., S., Gulbahar., O., & Bukan., N. (Jan-Feb de 2011). Consequences of hipoxia-reoxygenation phenomena in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Saudi Med*, 31(1), 14-8.
- Cook., D. (04 de Abril de 2014). *MyAssays*. Obtenido de <http://www.myassays.com/welcome.aspx>
- Cooper., G., & Hausman., R. (2007). *La célula*. Marbán.
- Costoya., J. (2006). Capítulo 5 Receptores tirosina quinasa. En V. Arce., P. Catalina., & F. Mallo., *Endocrinología*. V. Universidade de Vigo, Servizo de Publicacións. Obtenido de Receptores tirosina quinasa.
- Coy., L., Castillo., M., Mora., A., Munevar., A., & Peña., Y. (2007). Características hematológicas de donantes de sangre de Bogotá, D.C, Colombia (2.600m). *Revista Med*, 15(1), 40-47.
- Crapo., R., Jensen., R., Hegewald., M., & Tashkin., D. (1999). Arterial blood gas reference values for sea level and an altitude of 1,400 Meters. *A J Respir Crit Care Med*, 160(5 Pt 1), 1525-1531.
- Crichton., R. (2009). Solution Chemistry of Iron in Biological Media. En R. Crichton., *Iron Metabolism. From Molecular Mechanism to Clinical Consequences*. (Third ed., pág. 1). Belgium: Wiley.
- Cristancho., E., Reyes., O., Serrato., M., Mora., M., Rojas., J., Robinson., Y., & D, B. (2007). Arterial Oxygen Saturation and Hemoglobin Mass in Postmenopausal Untrained and Trained Altitude Residents. *High Alt Med Biol.*, 8(4), 296-306.
- Cristancho., E., Sánchez., A., Riveros., A., Peñuela., O., & Böning., D. (s.f.). Circadian variation of erythropoietin (EPO) and its relationship with arterial oxygen saturation (SO₂) at moderate altitude: effect of gender. *Comunicación personal*.
- DANE. (2005). *Boletín*. Obtenido de Censo General 2005 Perfil Fusagasugá Cundinamarca: <http://www.dane.gov.co/files/censo2005/perfiles/cundinamarca/fusagasuga.pdf>
- DANE. (2005). *Boletín*. Obtenido de Censo General 2005 Perfil Soacha Cundinamarca: <http://www.dane.gov.co/files/censo2005/perfiles/cundinamarca/soacha.pdf>
- DANE. (2005). *Boletín*. Obtenido de Censo General 2005 Perfil Choachí Cundinamarca: Censo General 2005 Perfil Choachí-Cundinamarca
- DANE. (30 de Junio de 2005). *Estimación y proyección de población nacional, departamental y municipal por sexo, grupos quinquenales de edad y edades simples de 0 a 26 años 1985-2020*. Recuperado el 29 de Marzo de 2012, de DANE:

http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=75&Itemid=72

- DANE. (2005a). *Boletín*. Obtenido de Censo General 2005 Perfil Choachí Cundinamarca: Censo General 2005 Perfil Choachí-Cundinamarca
- DANE. (2005b). *Boletín*. Obtenido de Censo General 2005 Perfil Fusagasugá Cundinamarca:
<http://www.dane.gov.co/files/censo2005/perfiles/cundinamarca/fusagasuga.pdf>
- DANE. (2005c). *Boletín*. Obtenido de Censo General 2005 Perfil Soacha Cundinamarca:
<http://www.dane.gov.co/files/censo2005/perfiles/cundinamarca/soacha.pdf>
- Ditting., T., Hilgers., K., Stetter., A., Linz., P., Schönweiss., C., & Veelken., R. (18 de Jul de 2007). Renal sympathetic nerves modulate erythropoietin plasma levels after transient hemorrhage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 293(4), 1099-1106.
- Durán., M. (1993). Gasimetría arterial en adultos jóvenes sanos en Bogotá. *Rev Colomb Neumol*, 5(2), 73-7.
- ElTiempo. (2000). *Colombia Viva*. Cali, Colombia: Casa Editorial El Tiempo.
- Fahey., T., Insel., P., & Roth., W. (2009). Body Composition. En T. Fahey., P. Insel., & W. Roth., *Fit & Well* (pág. 177). New York: McGrawHill.
- Fleg., J., O'Connor., F., Tockman., M., Wright., J., & Lakatta., E. (1996). Arterial desaturation does not contribute to the age-associated decline in maximal oxygen consumption. *J Am Coll Cardiol*, 27(2), 204.
- Forrellat., M., Gautier du Défaix., H., & Fernández., N. (2000). Metabolismo del hierro. *Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, 16(3), 149-60.
- Fukuda., T., Maegawa., T., Matsumoto., A., Komatsu., Y., Nakajima., T., Nagai., R., & Kawahara., T. (2010). Effects of Acute hypoxia at Moderate Altitude on Stroke Volume and Cardiac Output During Exercise. *Int Heart J*, 51(3), 170-174.
- Gahutu., J. (2013). Hematological values at moderate altitude in a low-income population. *IBRR*, 1(1), 22-28.
- Gaitán., D., Olivares., M., Arredondo., M., & Pizarro., F. (2006). Biodisponibilidad de Hierro en Humanos. *Rev Chil Nutr*, 33(2), 142-148.
- Ge, R., Witkowski., S., Zhang., Y., Alfrey., C., Sivieri., M., Karlsen., T., . . . Levine., B. (2002). Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia. *J. Appl. Physiol.*, 92(6), 2361-2367.
- Giebisch., G., & Windhager., E. (2009). Integration of salt and water balance. In W. Boron., & E. Boulpaep., *Medical Physiology* (pp. 876-877). Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier.

- Goldman., J., Ireland., R., Berthon-Jones., M., Grunstein., R., Sullivan., C., & Biggs., J. (1991). Erythropoietin concentrations in obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 46(1), 25-7.
- Gonzalez., G. (2011). Hemoglobina y Testosterona: Importancia en la aclimatación y adaptación a la altura. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 28(1), 92-100.
- Gonzalez., G., & Tapia., V. (2007). Hemoglobina, hematocrito y adaptación a la altura: su relación con los cambios hormonales y el período de residencia multigeneracional. *Revista Med*, 15(1), 80-93.
- Gonzalez., G., & Villena., A. (2000). Low pulse oxygen saturation in post-menopausal women at high altitude is related to a high serum testosterone/estradiol ratio. *Int J Gynaecol Obstet*, 71(2), 147-54.
- González., O. (2003). Medicina aeronáutica y regulaciones aéreas. *Ciencia e Ingeniería Neogranadina*(13), 93-102.
- Goodnough., L., Skikne., B., & Brugnara., C. (2000). Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood*, 96(3), 823-833.
- Grasso., G., Buemi., M., Alafaci., C., Sfactoria., A., Passalacqua., M., Sturiale., A., . . . Tomasello., F. (2002, Apr 16). Beneficial effects of systemic administration of recombinant human erythropoietin in rabbits subjected to subarachnoid hemorrhage. *Pro Natl Acad Sci USA*, 99(88), 5627-31.
- Grau., P. (2011). El factor HIF-1 inducido por la hipoxia y la sensibilidad al oxígeno. Rol del hierro intracelular. *Acta Med Per*, 28(2), 163-168.
- Gualdrón., M., & Gutiérrez., N. (2003a). *Consumo dietario de hierro y niveles de ferritina sérica en mujeres universitarias, residentes a nivel del mar y 2600msnm: II semestre 2002*. Tesis (Nutricionista Dietista)., Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina. Departamenteo de Nutrición y Dietética, Bogotá.
- Gualdrón., M., Gutiérrez., M., Mora., M., Palomino., L., & 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. *Revista Med*, 14(1), 61-70.
- Gunga., H., Kirsch., K., Röcher., L., & Schobersberger., W. (1994). Time course of erythropoietin, triiodothyronine, thyroxine, and thyroid-stimulation hormone at 2,315m. *J Appl Physiol*, 76(3), 1068-72.
- Gutiérrez., C. (2010b). Hematopoyesis. En C. Best., M. Dvorkin., D. Cardinalli., & R. Iermoli., *Best y Taylor Bases fisiológicas de la práctica médica* (pág. 379). Buenos Aires: Médica Panamericana.

- Gutiérrez-Aguirre., C., Gómez-Almaguer., D., & Cantú-Rodríguez., O. (2010). Capítulo 21. Hematopoyesis, glóbulos rojos y medicina transfusional. En C. Best, M. Dvorkin., D. Cardinali., & R. Lermoli., *Best y Taylor Bases Fisiológicas de la Práctica Médica* (págs. 376-377). Panamericana.
- Guton., A., & Hall., J. (2006b). Eritrocitos, anemia y policitemia. En A. Guton., & J. Hall., *Tratado de fisiología médica* (11 ed., págs. 419-428). Barcelona: Elsevier.
- Guyton., A., & Hall., J. (2006a). Estados de actividad cerebral: sueño, ondas cerebrales, epilepsia y psicosis. En A. Guyton., & J. Hall., *Tratado de fisiología médica* (11 ed., págs. 739-749). Barcelona: Elsevier.
- Haas., J., & Brownlie., T. (2001). Iron Deficiency and Reduced Work Capacity: A Critical Review of the Research to Determine a Causal Relationship. *J.Nutr.*, 131(2), 676S-690S.
- Huebers., H., Begui., Y., Pootrakul., P., Einspahr., D., & Finch., C. (1990). Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood*, 75(1), 102-107.
- Hurtado., J. (2007). Valores normales de gases arteriales en Bogotá. *Umbral científico*(10), 94-102.
- ICBF. (2011). Capítulo 5. Prácticas de alimentación de interés en nutrición y salud pública. En *Encuesta Nacional de la situación nutricional en Colombia 2010. ENSIN* (págs. 257-312). Bogotá, Colombia.
- ICBF. (2011). VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL POR INDICADORES BIOQUÍMICOS. En ICBF, *Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia 2010* (págs. 141-156). DA VINCI EDITORES & CÍA. SNC.
- Jia., L., Chopp., M., Zhang., L., Lu., M., & Zhang., Z. (2010). Erythropoietin in combination of tissue plasminogen activator exacerbates brain hemorrhage when treatment is initiated 6 hours after stroke. *Stroke*, 41(9), 2071-6.
- Jiménez., R., Martos., E., & Díaz., M. (2005). Desde el Laboratorio a la Clínica. Metabolismo del Hierro. *An Pediatr Contin*, 3(6), 352-6.
- Katwasser., J., & Gottschalk., R. (1999). Erythropoietin and iron. *Kidney International*, 55(Suppl.69), S-49-S-56.
- Ke., Q., & Costa., M. (2006). Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol*, 70(5), 1469-1480.
- Klausen., T., Dela., F., Hippe., E., & Galbo., H. (1993). Diurnal variations of serum erythropoietin in trained and untrained subjects. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 67(6), 545-8.

- Klausen., T., Poulsen., T., Andersen., N., Richalet., J., Nielsen., O., & Olsen., N. (1996). Diurnal variations of serum erythropoietin at sea level and altitude. *Eur J Appl Physiol*, 72(4), 297-302.
- Koistinen., P., Rusko., H., Irjala., K., Rajamäki., A., Penttinen., K., Sarparanta., V., . . . Leppäluoto., J. (2000). EPO, red cells, and serum transferrin receptor in continuous and intermittent hypoxia. *Med Sci Sports Exerc*, 32(4), 800-4.
- Koulaouzidis., A., Said., E., Cottier., R., & Saeed. (2010). Soluble transferrin receptors and iron deficiency a step beyond ferritin. A systematic review. *J Gastrointest Liver Dis*, 18(3), 345-352.
- Krohn., K., Link., J., & Mason., R. (2008). Molecular Imaging of Hypoxia. *J Nucl Med*, 49(Suppl 2), 129S-148S.
- Layrisse., M. (1992). Anemia por Deficiencia de Hierro. En H. Vélez., W. Rojas., J. Borrero., & J. Restrepo., *Fundamentos de Medicina, Hematología* (pág. 16). Corporación para investigaciones biológicas.
- Lee., E., O., E., Park., Y., Lee., H., & Kim., B. (2002). Soluble Transferrin Receptor (sTfR), Ferritin, and sTfR/Log Ferritin Index in Anemic Patients with Nonhematologic Malignancy and Chronic Inflammation. *Clinical Chemistry*, 48(7), 118-120.
- Lefter., R., Doan., V., & Joseph., V. (2008). Contrasting effects of estradiol and progesterone on respiratory pattern and hypoxic ventilatory response in newborn male rats. *Resp Physiol Neuro*, 164(3), 312-8.
- Levett., D., Fernandez., O., Riley., H., Martin., D., Mitchell., K., Leckstrom., C., . . . Feelisch., M. (2011). The role of nitrogen oxides in human adaptation to hypoxia. *Scientific Reports*, 1(109), 1-8.
- Levine., B., & Stray-Gundersen., J. (1997). "Living high-training low": effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J. Appl. Physiol.*, 83(1), 102-112.
- Lok., C., & Ponka., P. (1999). Identification of a Hypoxia Response Element in the Transferrin Receptor Gene. *J. Biol. Chem.*, 274(34), 24174-52.
- López, C. H. (2009). *Comparación de la composición corporal, estilos de vida y consumo de alimentos de un grupo de estudiantes de nutrición y dietética de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá 2005, 2008*. Trabajo de Grado, Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias. Carrera de Nutrición y Dietética, Bogotá.
- Lozano., R., Contreras., D., & Navarro., L. (2006). Descripción antropométrica de los patinadores de velocidad sobre ruedas participantes en los juegos deportivos nacionales de Venezuela, diciembre de 2005. *www.efdeportes.com*, 102.

- Lumb., A. (2005). Chapter 16. Sleep. In A. Lumb., *Nunn's Applied Physiology* (6 ed., p. 256). Elsevier.
- Maina., J. (2000). Comparative Respiratory Morphology: Themes and Principles in the Design and Construction of the Gas Exchangers. *Anat Rec (New Anat)*, 261(11), 25-44.
- Maina., J. (2002). Structure, function and evolution of the gas exchangers: comparative perspectives. *J. Anat*, 201(4), 281-304.
- Malczewska., J., Raczynski., G., & Stupincki., R. (2000). Iron status in female endurance athletes and in non-athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 10(3), 260-276.
- Marín-Hermández., A. (2009). El factor HIF-1 y la glucólisis en las células tumorales. *REB*, 28(2), 42-51.
- Marrone., O., Salvaggio., A., Gioia., M., Bonanno., A., Profita., M., Riccobono., L., . . . Bonsignore., M. (2008, Sep). Reticulocytes in untreated obstructive sleep apnoea. *Monaldi Arch Chest Dis*, 69(3), 107-13.
- Mast., A., Blinder., M., Gronowski., A., Chumley., C., & Scott., M. (1998). Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem*, 13(1), 45-51.
- Mayani., H., Flores-Figueroa., E., Pelayo., R., Montesinos., J., Flores-Gusmán., P., & Chávez-González., A. (2007). Hematopoiesis. *Cancerología*, 2, 95-107.
- Mazess., R. (1975). Biological Adaptations: Aptitudes and Acclimatization. En E. Watts., F. Johnston., & G. Lasker., *Biosocial Interrelations in Population Adaptation*. (pág. 918). The Hague:Mouton.
- Mazzeo., R., & Fulco., C. (2006). Physiological systems and their responses to conditions of hypoxia. En A. C. MEDICINE, C. Tipton., M. Sawka., C. Tate., & R. Terjung. (Edits.), *ACSM's Advanced Exercise Physiology* (págs. 564-568). Lippincott Williams & Wilkins.
- Moore., L. (2000). Comparative Human Ventilatory Adaptation to high Altitude. *Respir Physiol*, 121(2-3), 257-276.
- Mora., M. (2003). *Consumo de hierro, masa de hemoglobina y variables hematológicas de mujeres entrenadas y no entrenadas*. Tesis para optar por el título de Magíster en Fisiología, Maestría en Fisiología, Bogotá.
- Morena., F., & Gisbert., J. (2008). Anemia y enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig*, 100(5), 285-293.

- Moritz., K., Gaik., B., & Wintour., E. (1997). Developmental regulation of erythropoietin and erythropoiesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 273(6 Pt 2), 1829-1844.
- Mukundan., H., Resta., T., & Kanagy., N. (2002). 17 β -Estradiol decreases hypoxic induction of erythropoietin gene expression. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 283(2), R496-R504.
- Murad., R. R. (2003). Estudio sobre la distribución espacial de la población en Colombia. *Proyecto regional de población Centro Latinoamericano y Caribeño de Demografía (CELADE), División de Población de la CEPAL/Fondo de Población de las Naciones Unidas(UNFPA). Serie 48: Población y desarrollo*, pág. 13. Santiago de Chile: Naciones Unidas CEPAL.
- Nadarajan., V., OOI., C., Sthaneshwar., P., & Thompson., M. (2010). The utility of immature reticulocyte fraction as an indicator of erythropoietic response to altitude training in elite cyclists. *Int J Lab Hematol*, 32(1 Pt 2), 82-87.
- Niermeyer., S., Zamudio., S., & Moore., L. (2001). The People. In T. Horbein., & R. Schoene., *High Altitude An Exploration of Human Adaptation* (pp. 43-44). Seattle, Washington, USA: Marcel Dekker.
- OMS. (2012). *Datos y Cifras*. Recuperado el 25 de Julio de 2012, de 10 Datos sobre la obesidad: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/index.html>
- OMS/NMH/NHD/MNM. (2 de 11 de 2011). *Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de ferritina para evaluar el estado de nutrición en hierro en las poblaciones*. Recuperado el 12 de Julio de 2012, de Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales. Ginebra, Organización Mundial de la Salud: http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin_es.pdf
- Patitucci., M., Lugrin., D., & Pagés., G. (2009). Angiogenic/lymphangiogenic factors and adaptation to extreme altitudes during an expedition to Mount Everest. *Acta Physiol*, 196(2), 259-265.
- Pauling., L. (1952). The hemoglobin molecule in health and disease. *P Am Philos Soc*, 96(5).
- Pérez., G., Vittori., D., Pregi., N., Garbossa., G., & Nesse., A. (2005). Homeostasis del hierro. Mecanismos de absorción, captación celular y regulación. *Acta Bioquím Clín Latinoam*, 39(3), 301-14.
- Punnonen., K., Irjala., K., & Rajamäki., A. (1997). Serum Transferrin Receptor and Its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency. *Blood*, 89(3), 1052-1057.
- Qiagen. (2013-14). *Erythropoietin pathway*. Recuperado el 11 de mayo de 2014, de Sample & Assay Technologies:

<http://www.qiagen.com/products/genes%20and%20pathways/pathway%20details?pwd=165>

- Ramos., C. (2009). Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y su efecto sobre el índice CT/HDLc en la población del departamento del Huila. *ENTORNOS*(21), 87-98.
- Razali., N., & Wah., Y. (2011). Power comparison of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics*, 2(1), 21-33.
- Reeves., J., Zamudio., S., Dahms., T., Asmus., I., Braun., B., Butterfield., G., . . . Moore., L. (2001). Erythropoiesis in women during 11 days at 4,300m is not affected by menstrual cycle phase. *J Appl Physiol*, 91(6), 2579-2586.
- Restrepo., J.-G. (1982). Gasimetría arterial y alveolar en adultos sanos a nivel de Bogotá. *Acta méd colomb*, 7(6), 461-466.
- Restrepo., M., Vélez., H., Londoño., P., & Restrepo., M. (1970). Cifras del hemograma normal. *Ant Méd*, 20, 95.
- Rice., L., Ruiz., W., Driscoll., T., Whitley., C., Tapia., R., Hachey., D., . . . Alfrey., C. (2001). Neocytolysis on descent from altitude: a newly recognized mechanism for the control of red cell mass. *Ann Intern Med*, 134(8), 652-656.
- Richalet., J., Souberbielle., J., Antezana., A., Déchaux., M., Le trong., J., Bienvenu., A., . . . Zittoun., J. (1994). Control of erythropoiesis in humans during prolonged exposure to the altitude of 6,542m. *Am J Physiol*, 3(2), R756-64.
- Richerson., G., & Boron., W. (2009). Control of Ventilation. En W. Boron., & E. Boulpaep., *Medical Physiology* (pág. 745). Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier.
- Rivera M., H. (2010). Hematología en la Altura. En C. Best., N. Dvorkin., D. Cardinali., & R. Lermoli., *Best y Taylor Bases Fisiológicas de la práctica médica* (pág. 382). Panamericana.
- Rivera., M., & Huicho., L. (2010). Hematología en la altura. En C. Best., M. Dvorkin., D. Cardinali., & R. Lermoli., *Best y Taylor Bases fisiológicas de la práctica médica* (págs. 382-386). Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Robach., P., Fulla., Y., Westerterp., K., & Richalet., J. (2004). Comparative response of EPO and soluble transferrin receptor at high altitude. *Med Sci Sports Exerc*, 36(9), 1493-1498.
- Robles., M., Muñoz., D., Olcina., G., Timón., R., & Maynar., M. (2009). Desaturación arterial de oxígeno en mujeres pre y postmenopáusicas durante la realización de ejercicio aeróbico. *CCD*, 4(5), 167-172.

- Rodríguez., C., & Cabrera., A. (2006). *Bioseguridad en Fisioterapia 2*. (R. d. Biológico, Ed.) Bogotá: Universidad Nacional de Colombia.
- Rojas., J. (2002). Aspectos fisiológicos en la adaptación a la hipoxia altitudinal. *Acta Biol Colomb*, 7(2), 5-16.
- R'Zik., S., Loo., M., & Beguin., Y. (2001). Reticulocyte transferrin receptor (TfR) expression and contribution to soluble TfR levels. *Haematologica*, 86(3), 244-251.
- Sandoval., C., De la Hoz., A., & Yunis., E. (1993). Estructura genética de la población colombiana. *Revista de la facultad de medicina Universidad Nacional de Colombia*, 41, 3-14.
- Sarasti., H. (1992). Concepto, función y origen del eritron. En H. Vélez., W. Rojas., J. Borrero., & J. Restrepo., *Fundamentos de Medicina, Hematología* (págs. 1-14). Corporación para investigaciones biológicas.
- Savourney., G., Launay., J., Besnard., Y., Guinet., A., Bourrilhon., C., Martin., S., . . . Cottet., J. (2004). Control of erythropoiesis after high altitude acclimatization. *Eur J Appl*, 93(1-2), 47-56.
- Sawka., M., Convertino., V., Eichner., E., Schnieder., S., & Young., A. (2000). Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Med. Sci. Sports. Exer*, 32(2), 332-348.
- Schmidt., W., Dahners., H., Correa., R., Ramírez., R., Rojas., J., & Böning., D. (1990). Blood gas transport properties in endurance-trained athletes living at different altitudes. *Int. J. Sport. Med*, 11(1), 15-21.
- Schmidt., W., Heinicke., K., Rojas., J., Gomez., J., Serrato., M., Mora., M., . . . Keul., J. (2002). Blood volume and hemoglon mass in endurance athletes from moderate altitude. *Med. Sci.Sports Exerc.*, 34(12), 1934-1940.
- Schmidt., W., Spielvogel., H., Eckardt., K., Quintela., A., & Peñaloza., R. (1993). Effects of chronic hypoxia and exercise on plasma erythropoietin in high-altitude residents. *J. Appl.Physiol.*, 74(4), 1874-1878.
- Schoene. (1981). Respiratory drives and exercise in menstrual cycles of athletic and nonathletic women. *J Appl Physiol*, 50(6), 1300-1305.
- Schone., R., Robertson., H., Pierson., D., & Peterson., A. (1981). Respiratory drives and exercise in menstrual cycles of athletic and nonathletic women. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 50(6), 1300-5.
- Semenza., G. (1999). Regulation of Mammalian O₂ Homeostasis by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*, 15, 551-78.

- Semenza., G. (1999). Regulation of Mammalian O₂ Homeostasis by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 15, 551-78.
- Semenza., G. (2010). Oxygen Homeostasis. *WIREs Syst Biol Med*, 2(3), 336-361.
- Semenza., G., & Wang., G. (1992). A Nuclear Factor Induced by Hypoxia via De Novo Protein Synthesis Binds to the Human Erythropoietin Gene Enhancer at a Site Required for Transcriptional Activation. *Mol Cell Biol*, 12(12), 5447-5454.
- Shrivastava., A. (2010). Effect of high altitude on haematological parameters. *Indian J. Prev. Soc. Med*, 41(1(2)).
- Skikne., B. (2008). Serum Transferrin receptor. *Am J Hematol*, 83, 872-875.
- Smith., C., Dempsey., J., & Hornbein., T. (2001). 6. Control of Breathing at High Altitude. En T. Horbein., & R. Schoene., *High Altitude An Exploration of Human Adaptation* (págs. 139-140). Seattle, Washington, USA: Marcel Dekker.
- Stroka., D., Burkhardt., T., Desbaillets., I., Wenger., R., Neil., d., Bauer., C., . . . Candinas., D. (2001). HIF-1 is expressed in normoxic tissue and displays an organ-specific regulation under systemic hypoxia. *FASEB J*, 15(13), 2445-2453.
- Taketani., S. (2005). Aquisition, Mobilization and Utilization of Cellular Iron and Heme: Endless Findings and Growing Evidence of Tight Regulation. *Tohoki J. Exp. Med.*, 205(4), 297-318.
- Tauman., R., Many., A., Deutsch., V., Arvas., S., Ascher-Landsberg., J., Greenfeld., M., & Sivan., Y. (2011, May). Maternal snoring during pregnancy is associated with enhanced fetal erythropoiesis- a preleminary study. *Sleep Med*, 12(5), 518-22.
- Testa., U. (2001a). Iron Absopton. In U. Testa., *Proteins of Iron Metabolism* (p. 1). Italy: CRC Press.
- Testa., U. (2001b). Introduction. In U. Testa., *Proteins of Iron Metabolism*. Italy: CRC Press.
- Testa., U. (2001c). Ferritin. In U. Testa., *Proteins of Iron Metabolism* (pp. 467-473). Italy: CRC PRes.
- Testa., U. (2001d). Transferrin Receptor. En U. Testa., *Proteins of Iron Metabolism* (pág. 249). Italy: CRC Press.
- Theml., H., Diem., H., & Haferlach., T. (2004). Physiology and Pathophysiology of Blood Cells: Methods and Test Procedures. Introduction to the Physiology and Pathophysiology of the Hematopoietic System. In H. Theml., H. Diem., & T. Haferlach., *Color Atlas of Hematology* (2 ed., p. 7). New York, USA: Thieme Stuttgart.

- Thompson., W. (s.f.). Chapter 8. Exercise, Prescription for Health Populations and Special Considerations. En *ACSM's for Guidelines for Exercise Testing and Prescription* (8 ed., pág. 202). Lippincott Williams & Wilkins.
- Toth., I., Yuan., L., Rogers., J., Boyce., H., & Bridges., K. (1999). Hypoxia alters iron-regulatory protein-1 binding capacity and modulates cellular iron homeostasis in human hepatoma and erythroleukemia cells. *J Biol Chem*, 274(7), 4467-4473.
- Toxqui., L., De Piero., A., Courtois., V., Bastida., S., Sánchez., F., & Vaquero., P. (2010). Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutr Hosp*, 25(3), 350-365.
- Turner., J., Mamis., A., & Prestigiacom., C. (2010). Erythropoietin for the treatment of subarachnoid hemorrhage: a review. *World Neurosurg*, 73(5), 500-7.
- Uribe., M. (1988). Población Indígena. *Revista repertorio histórico academia antioqueña de historia*, 38(251).
- Usme-Romero., S., Alonso., M., Hernandez-Cuervo., H., Yunis., E., & Yunis., J. (2013). Genetic differences between Chibcha and Non-Chibcha speaking tribes base on mitochondrial DNA (mtDNA) haplogrupos from 21 Amerindian tribes from Colombia. *Genet. Mol. Biol*, 36(2), 149-157.
- Vázquez-López., M., Carracedo., A., Lendinez., F., Muñoz., F., & López., J. (2006). The usefulness of serum transferrin receptor for descriminatin iron deficiency without anemia in children. *Haematologica*, 91(2), 264-5.
- Villar., V. (1994). Relaciones ventilación-perfusión. En A. Cordova., *Compendio de Fisiología para Ciencias de la Salud* (pág. 420). Madrid, España: Interamericana McGraw Hill.
- Wang., J., & Pantopoulos., K. (2011). Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem. J.*, 434(3), 365-381.
- Ward., M., Milledge., J., & West., J. (2000). 17. High Altitude Populations. In M. Ward., J. Milledge., & J. West., *High Altitude Medicine and Physiology* (p. 2002).
- Ward., M., Milledge., J., & West., J. (2000). 2. The Atmosphere. En M. Ward., J. Milledge., & J. West., *High Altitude Medicine and Physiology* (págs. 22-32).
- Watowich., S. (2011). The erythropoietin receptor: molecular structure and hematopoietic signaling pathways. *J Investig Med*, 59(7), 1067-1072.
- Weil., J., Jamieson., G., Brown., D., & Grover., R. (1968). The Red Cell Mass-Arterial Oxygen. *J Clin Invest*, 47(7), 1627-1639.
- West., J. (1996). Prediction of barometric pressures at high altitudes with the use of model atmospheres. *J Appl Physiol*, 81(4), 1850-1854.

- West., J. (2001). 2. The Atmosphere. In T. Hornbein., & R. Schoene., *High Altitude And Exploration of Human Adaptation* (pp. 25-40). New York, USA: Marcel Dekker.
- West., J. (2002). Capítulo 6. Transporte de Gases por la Sangre. En J. West., *Fisiología Respiratoria* (pág. 71). Panamericana.
- West., J. (2002b). Capítulo 9. El sistema respiratorio en condiciones de estrés. En *Fisiología Respiratoria* (págs. 134-135). Panamericana.
- West., J. (2006). Human Responses to extreme altitudes. *Integr. Comp. Biol*, 46(1), 25-34.
- WHO. (15 de 07 de 2013). *World Health Organization*. Recuperado el 15 de 07 de 2014, de BMI Classification: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
- Wienk., K., Marx., J., & Beynen., A. (1999). The concept of iron bioavailability and its assessment. *Eur J Nutr*, 38(2), 51-75.
- Wilmore., J., & Costil., D. (2007a). Capítulo 7: Control Cardiovascular durante el ejercicio. En J. Wilmore., & D. Costil., *Fisiología del esfuerzo y del deporte* (6 ed., págs. 224-257). Paidotribo.
- Wilmore., J., & Costill., D. (2007b). Capítulo 11: Ejercicio en ambientes hipobáricos y de microgravedad. En J. Wilmore., & D. Costill., *Fisiología del esfuerzo y del deporte* (págs. 366-372). Paidotribo.
- Winnicki., M., Shamsuzzaman., A., Lanfranchi., P., Accurso., V., Olson., E., & Somers., V. (Sep de 2004). Erythropoietin and obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*, 17(9), 783-6.
- Wolfel., E., & Levine., B. (2001). 9. The Cardiovascular System at High Altitude. En T. Hornbein., & R. Schoene., *High Altitude An Exploration of Human Adaptation* (págs. 235-262). Seattle, Washington, USA: Marcel Dekker.
- World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention. (2007). *Assesing the iron status of populations*. Obtenido de Second Edition. Including Literature Reviews:
http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107/en/index.html
- Wyatt., F. (2004-2005). *The Center of Exercise Physiology-Online*. Recuperado el 10 de 11 de 2012, de The ASEP's Study Guide: Chapter 13: Physiological Responses to Altitude.: <http://www.exercisephysiologists.com/Altitude/index.html>
- Yunis., J., & Yunis., E. (2013). Mitochondrial DNA (mtDNA) haplogroups in 1526 unrelated individuals from 11 Departments of Colombia. *Genet. Mol.Biol.*, 36(3), 329-335.

- Yunis., J., Acevedo., L., Campo., D., & Yunis., E. (2013). Geno-geographic origin of Y-specific STR haplotypes in a sample of Caucasian-Mestizo and African-descent male individuals from Colombia. *Biomed*, 33, 459-67.
- Yunis., J., Yunis., E., & Yunis., E. (2013). MCH Class II haplotypes of Colombian Amerindian tribes. *Genet. Mol. Biol.*, 36(2), 158-166.