



Revista de la Facultad de Medicina
ISSN: 2357-3848
revista_fmbog@unal.edu.co
Universidad Nacional de Colombia
Colombia

Trompetero-González, Andrea Catalina; Cristancho-Mejía, Édgar; Benavides-Pinzón, William Fernando; Mancera-Soto, Erica Mabel; Ramos-Caballero, Diana Marcela
Efectos de la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro
Revista de la Facultad de Medicina, vol. 63, núm. 4, 2015, pp. 717-725
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=576363526018>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63.n4.50188>**Efectos de la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro***Effects of high altitude exposure on erythropoiesis and iron metabolism*Andrea Catalina Trompetero-González¹ • Édgar Cristancho-Mejía² • William Fernando Benavides-Pinzón¹ • Erica Mabel Mancera-Soto³ • Diana Marcela Ramos-Caballero⁴

Recibido: 14/04/2015 Aceptado: 21/07/2015

¹ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Ciencias Fisiológicas - Bogotá, D.C. - Colombia.² Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Bogotá, D.C. - Colombia.³ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento del Movimiento Corporal Humano - Bogotá, D.C. - Colombia.⁴ Universidad del Rosario- Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud- Bogotá, D.C. - Colombia.Correspondencia: Andrea Catalina Trompetero-González. Carrera 51 No. 106-86 apartamento 404. Tel: +57 3173714180. Bogotá, D.C. Colombia. Correo electrónico: actrompeterog@gmail.com.

| Resumen |

Antecedentes. La investigación sobre los efectos de la exposición a la altura sobre la eritropoyesis y el metabolismo de hierro ha permitido conocer el comportamiento y las adaptaciones que se presentan en poblaciones residentes o expuestas a diversas alturas sobre el nivel del mar.

Objetivo. El presente artículo de revisión tiene como objetivo analizar la información científica disponible y actualizar al lector respecto al efecto de la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro.

Materiales y métodos. Se realizó una búsqueda de artículos de diferentes bases de datos como PubMed, MEDLINE, Scielo, EBSCO y OVID, la cual se hizo con base en los títulos médicos MeSH (Medical Subjects Headings) y DeCS Bireme (descriptores de la salud).

Resultados. A nivel de la eritropoyesis se puede observar un incremento de la eritropoyetina y de los reticulocitos con el incremento en la altura. En el metabolismo del hierro se puede apreciar un descenso de las reservas del hierro (ferritina) y un incremento de la transferrina y del receptor soluble de transferrina con ascenso en la altitud.

Conclusión. La magnitud de estos incrementos depende del tiempo de exposición a la hipoxia, el género y la población, ya

que se han encontrado diferencias entre etnias que viven a la misma altura pero presentan diferencias en las adaptaciones. Las investigaciones existentes están referidas a grandes alturas, pero en alturas intermedias por debajo de los 2600 m s. n. m. todavía existen grandes interrogantes.

Palabras clave: Eritropoyetina; Ferritinas; Receptores de transferrina; Altitud; Aclimatación (DeCS).

Trompetero-González AC, Cristancho-Mejía E, Benavides-Pinzón F, Mancera-Soto EM, Ramos-Caballero DM. Efectos de la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro. Rev. Fac. Med. 2015;63(4):717-25. Spanish. doi <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63.n4.50188>.

Summary

Background. Research on the effects of high altitude exposure on erythropoiesis and iron metabolism has revealed the behavior and adaptations that occur in populations that visit or live at different altitudes above sea level.

Objective. To analyze the scientific information available and to give an update to the reader regarding the effects of high altitude exposure on erythropoiesis and iron metabolism.

Materials and Methods. A research of articles in different databases such us PubMed, MEDLINE, Scielo, EBSCO and OVIDm was performed. This research was based on the MeSH (Medical Subject Headings) and DeCS Bireme (Health Descriptors) descriptors lists.

Results. Regarding erythropoiesis, an increase of erythropoietin and reticulocytes have been observed when the altitude increases. Regarding iron metabolism a decline in reserves of iron (ferritin) and an increase of transferrin and soluble transferrin receptor can be noted when the altitude increases.

Conclusion. The magnitude of these increases depends on the time of exposure to hypoxia, the individual's gender and the population, since differences between ethnic groups living at the same altitude have been found. Existing research is related to great altitudes, but at intermediate altitudes, below 2600m s. n. m., there is not enough research.

Keywords: Erythropoietin, Ferritins; Receptor Transferrin; Acclimatization; Physiology; Altitude (MeSH).

Trompetero-González AC, Cristancho-Mejía E, Benavides-Pinzón F, Mancera-Soto EM, Ramos-Caballero DM. [Effects of high altitude exposure on erythropoiesis and iron metabolism]. Rev. Fac. Med. 2015;63(4): 717-25. Spanish. doi <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63.n4.50188>.

Introducción

El efecto de la exposición a la altura sobre diferentes variables hematológicas ha sido de gran interés para investigadores en fisiología de la altura, el cual 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 (1-5).

Esta disminución de la presión parcial del oxígeno en el aire genera hipoxia hipobárica (6), la cual puede impedir el desempeño físico o amenazar la supervivencia (1). Al generarse estos cambios, los tejidos no reciben las cantidades de oxígeno requeridas para los procesos del metabolismo, por lo cual, el organismo genera estrategias de compensación de manera aguda y si la hipoxia es mantenida en el tiempo —meses, años, generaciones— se generan adaptaciones crónicas (7).

Algunas de las adaptaciones a la hipoxia hipobárica más estudiadas comprometen la eritropoyesis y el metabolismo del hierro (Fe); esto resulta de gran interés por su papel en el transporte y utilización del oxígeno en estas condiciones, lo que ha llevado

a atletas y otras poblaciones a aprovechar estas adaptaciones para mejorar el rendimiento físico. Previamente se encontró que las adaptaciones a este nivel varían entre poblaciones que residen a la misma altura, como sucede en la población tibetana y andina (8); por lo cual resulta importante establecer un estado del arte actual sobre los resultados que diferentes estudios han encontrado al respecto de estas variaciones, que permita identificar avances, aplicaciones y proyecciones de investigación futura en esta materia. En este sentido, el objetivo de la presente revisión es analizar los efectos de la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el metabolismo del hierro.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

El presente es un estudio de revisión de tema.

Revisión de la literatura

La revisión de la literatura permitió conocer las investigaciones que se han realizado con respecto a la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoyesis y el estado del hierro.

Se realizó una búsqueda de literatura en las bases de datos PubMed, MEDLINE, Scielo, EBSCO y OVID, con base en los títulos médicos MeSH (Medical Subjects Headings) y DeCS (descriptores de la salud), con la utilización de los vocablos 'Erythropoietin', 'ferritin', 'transferrin receptor', 'acclimatization/physiology', 'altitude', 'Eritropoyetina', 'ferritina', 'receptor de transferrina', 'altitud' y 'aclimatación'. De la búsqueda inicial se obtuvieron 67 artículos. En esta revisión se incluyó literatura de los últimos 50 años con artículos de idiomas diferentes al inglés y al español y aquellos a los que no fue posible acceder al texto completo. Finalmente esta revisión de literatura se realizó con base en 46 artículos, 7 libros de texto especializados en el tema y una tesis de maestría.

Resultados

A continuación, se describe el efecto de la altura sobre la eritropoyesis a partir de los cambios reportados sobre sus indicadores. Posteriormente, se exponen los efectos de la altitud sobre los indicadores del metabolismo del hierro, la ferritina y el receptor soluble de transferrina.

Eritropoyesis

Es el proceso mediante el cual se generan los glóbulos rojos a partir de células hematopoyéticas multipotenciales, produciendo inicialmente células eritroides —unidades formadoras de colonias eritroides— que sufren una maduración progresiva

desde proeritroblastos a reticulocitos, hasta finalmente la formación del eritrocito maduro o glóbulo rojo (9-11).

Los indicadores de la eritropoyesis más estudiados en el proceso de adaptación a la altura son la hormona Eritropoyetina (EPO), el factor inducido por la hipoxia (HIF-1, por su nombre en inglés: hypoxia-inducible factor-1) y los Reticulocitos.

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, solo hasta los años ochenta se pudo purificar y conocer su estructura (9). Posteriormente, se estableció que la regulación eritropoyética depende de la estimulación de su transcripción génica, dependiente de la hipoxia (12).

La activación del gen de la EPO se da esencialmente a nivel transcripcional en la región flanquante 3', en donde se ubica un área que actúa como promotor inducido por la hipoxia, que una vez producido se dimeriza y constituye el factor inducido por la hipoxia 1 (HIF-1) (13).

El receptor de la EPO (EpoR) es una molécula de la familia asociada a tirosina quinasas y se encuentra presente en los progenitores celulares eritroides (CFUe por sus siglas en inglés). La unión de la EPO al receptor estimula el crecimiento y desarrollo de CFUe (14,15).

La EPO es producida por los cambios de la concentración del oxígeno ambiental y por activación del factor de transcripción HIF-1.

HIF-1 (Factor Inducido 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. El HIF-1 fue descubierto por Semenza y Wang en el año 1992, como parte de la investigación de activación de la transcripción del gen de la EPO durante la hipoxia (13,16,17).

Esta proteína consta de dos subunidades denominadas HIF-1 α y HIF-1 β . La segunda es constitutiva, es decir, sus niveles son constantes a pesar de las variaciones en la disponibilidad de oxígeno; por lo tanto, la actividad de HIF-1 está dada principalmente por la HIF-1 α , que tiene una vida media de 5 min y es regulada por un dominio altamente sensible al oxígeno, descrito como dominio de degradación dependiente del oxígeno (ODDD, por su nombre en inglés

oxygen dependent degradation domain) (18). Cada una de estas subunidades contiene un dominio bHLH bucle de hélice básico (del inglés: *basic-helix-loop-helix*) y un dominio PAS (por su significado en inglés: *Per Arnt Sim*), 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 (17).

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 α y HIF-1 β , permitiendo su expresión (18).

En condiciones de normoxia, el dominio ODDD del HIF-1 α es hidroxilado en los aminoácidos P402 y P564 por la enzima prolil 4 hidroxilasa. Cuando esto ha sucedido, la proteína von Hippel-Lindau (VHL) 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 ubiquitinizar o marcar la proteína HIF-1 α , conduciéndola hacia el proteosoma para su degradación, lo cual inactiva la acción de esta proteína.

Si el HIF-1 α no es degradado, otra enzima hidroxila a N803 y lo bloquea. Las enzimas que hidroxilan necesitan algunos sustratos como el Fe2+, el ascorbato, el acetoglutarato y el oxígeno para realizar su función. Lo cual sustenta la hipótesis de que la hipoxia inactiva las hidroxilasas debido a la baja concentración de oxígeno, al igual que la anemia y disminución del hierro (19,20).

Esta situación permite que la HIF-1 α se pueda 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.

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 (20), a través de la cual viaja hasta la médula ósea roja.

Reticulocitos

Son los precursores de los eritrocitos, no contienen núcleo pero si poseen residuos de organelos subcelulares del aparato de Golgi y de las mitocondrias. Uno a dos días después de ocurrida la exocitosis de estos compuestos, se producen los eritrocitos maduros que salen a la circulación. Sin embargo, los reticulocitos también pueden salir a la sangre cuando la eritropoyesis es altamente estimulada (21,22).

Los reticulocitos se 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. Adicionalmente, su producción se ve incrementada en situaciones de hipoxia (10).

En los reticulocitos existen aproximadamente 100000 receptores de transferrina, lo cual facilita la absorción del hierro para la síntesis de hemoglobina (23). Los valores normales de reticulocitos en los adultos son de 0.5 a 1.5% (10,24). El número de reticulocitos da cuenta de la rapidez con la cual se están produciendo los eritrocitos.

Los reticulocitos liberados de la médula ósea hacia la circulación sanguínea poseen una vida promedio de 18 a 36 horas antes de que maduren a eritrocitos, lo que permite tomarlos como un indicador de la eritropoyesis (25).

Efecto de la exposición a la altura en los indicadores de la eritropoyesis

Durante la exposición a la hipoxia aguda, la disminución en la presión arterial de oxígeno en el riñón es registrada por las células intersticiales, lo que contribuye a la estimulación de la producción de EPO.

Los niveles de esta hormona aumentan significativamente dentro de las primeras 6 horas y continúan su incremento hasta las 24 horas, en alturas superiores a los 2000 m. s. n. m. Efecto no evidenciado en alturas menores, en donde los incrementos de EPO solo se producen hasta las primeras 6 horas, lo que ha llevado a establecer un umbral altitudinal para la eritropoyesis entre 1700 a 2000 m s. n. m. (26,27).

Sin embargo, las respuestas a este umbral resultan muy variables entre individuos, lo que puede deberse a factores reguladores a nivel transcripcional (26). Después de un periodo de 24h a 48h de exposición a la altitud, los niveles de EPO regresan a niveles cercanos a los presentes antes del estímulo hipóxico (28).

Como resultado del incremento en los niveles de EPO, dos o tres días después del estímulo, se observa un incremento en el recuento de los reticulocitos en sangre; pero en el hematocrito se pueden apreciar aumentos solo después de 7 a 10 días del estímulo de la EPO (28).

Savourney *et al.* (29) encontraron un incremento en el número de reticulocitos después de una exposición prolongada a la hipoxia a alturas de 5947 m s. n. m. y 6768 m s. n. m., con la tendencia normal de disminución al retorno a nivel del mar.

Por su parte, Rice *et al.* (30) evaluaron la respuesta de los reticulocitos en residentes a 4380 m s. n. m. que descendieron a nivel del mar y encontraron un descenso de

los reticulocitos después de ocho días debido a la supresión de la EPO.

En las exposiciones crónicas a la altura no se han encontrado diferencias significativas entre los valores hallados en poblaciones de nivel del mar y otras de tierras bajas (31,32).

En estudios comparativos entre andinos y tibetanos se ha reportado que ambas poblaciones presentan una mayor concentración de hemoglobina, pero los segundos poseen una menor concentración de EPO. Por su parte, los etíopes presentan concentraciones de hemoglobina iguales o muy cercanas a los residentes del nivel mar (28,33,34).

En poblaciones residentes en la altura se observa elevación en la concentración de hemoglobina como efecto de elevada producción de glóbulos rojos, con una concomitante disminución del volumen plasmático. (32,35).

La explicación al mayor número de reticulocitos o glóbulos rojos podría estar dada por una acción de la EPO. Sin embargo, estudios realizados en Colombia y Alemania, tanto en hombres como mujeres, reportan diferencias no significativas de la hormona entre los residentes de nivel del mar y los de altura intermedia (32,35).

Lo anterior puede explicarse por varias razones: la primera de ellas, por los pequeños cambios en la concentración EPO, que pueden mantener los efectos a largo plazo; la segunda, se relaciona con la variación diaria en la producción de EPO, que exhibe un pico de producción en la noche cuando la saturación arterial de oxígeno es baja, y la última, es que pueden existir factores que regulan la transcripción del gen de la EPO o su funcionamiento, que aún no se conocen (32,35).

Con respecto a las diferencias de género entre hombres y mujeres sedentarios residentes a alturas intermedias, se ha encontrado que los hombres tienen una desaturación de 5% y las mujeres solamente del 3% por efecto hormonal (35). Las diferencias de género se deben posiblemente 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 hiperventilación, con lo cual PaCO_2 decae, se mantiene la PaO_2 y se estimula la producción de glóbulos rojos (36). El incremento del hematocrito por una producción aumentada de células rojas podría ser dependiente de la secreción de EPO. A pesar de que las diferencias de EPO entre 2600 m.s.n.m. y nivel del mar no son significativas, es posible que la pequeña diferencia sea suficiente para generar diferencias en otras variables dependientes de EPO como la masa total de hemoglobina y conteo de reticulocitos, tanto en hombres y mujeres (32,36).

Restrepo *et al.* (37) midieron el número de eritrocitos en diferentes alturas colombianas y observaron un patrón de aumento con la altura.

Finalmente, se ha establecido que de existir un umbral altitudinal de estimulación de la eritropoyesis, Bogotá se encuentra por encima de este, sin embargo la respuesta de la EPO ante la hipoxia y su papel en la aclimatación a la altura a largo plazo tiene aún preguntas por resolver (32,35,36).

Metabolismo del hierro

El hierro en el interior del organismo se distribuye en dos compartimentos: el funcional y el de depósito. En el primero, el hierro se encuentra unido a proteínas transportadoras del oxígeno en la sangre y músculo—mioglobina y hemoglobina respectivamente—, los citocromos y las proteínas que lo transportan por la sangre como la transferrina (38). En el segundo, la molécula se conjuga con las proteínas de almacenamiento ferritina y hemosiderina (28).

Aproximadamente 65% del hierro total se encuentra en el compartimento funcional, haciendo parte de la hemoglobina, 10% en la mioglobina y 3-5% en las enzimas. En el compartimento de depósito se encuentra aproximadamente el 20% del hierro; de esta proporción, el 95% se une a la ferritina y el 5% a la hemosiderina (39). Por último, un porcentaje restante del hierro de 0.1 y 0.2% circula en el organismo unido a la transferrina (38).

El hierro se moviliza continuamente entre los compartimentos de depósito y el funcional, existiendo baja eliminación del mineral a través del tracto gastrointestinal, la piel y el tracto urinario (40). Estas pérdidas se recuperan con el hierro ingerido en la dieta aunque el porcentaje de absorción es solo 6-10% de la ingesta total (39,40).

Indicadores del metabolismo del hierro

Ferritina

Es una proteína que cumple funciones de almacenamiento del hierro. La ferritina por su estructura tiene la capacidad de captar hasta 4500 átomos de hierro férrico (38,39,41). 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 (39).

Sin embargo, también se pueden encontrar cantidades pequeñas de ferritina circulantes en el sistema circulatorio, por lo cual, se ha descrito una correlación directa y positiva entre su concentración en sangre y las reservas totales de hierro corporal (42). Así, la medición de la ferritina sérica es

el indicador más sensible para evaluar la deficiencia de hierro y sus depósitos (28,43,44).

En situaciones de inflamación y neoplasias se han encontrado niveles de ferritina sérica elevados, observándose esta como un reactante de la fase aguda, pero sus incrementos son dependientes de los niveles de hierro del sujeto (42,45).

La ferritina sérica también puede estar incrementada cuando existen deficiencias en el ácido fólico y la vitamina B12; de igual manera en enfermedades como la leucemia, afecciones hepáticas por consumo de alcohol, meningitis e hipertiroidismo (28,45,46).

La síntesis de ferritina se produce por la ingesta del hierro que induce la salida de su ARNm, el cual posee, en la región 5', un segmento no traducido denominado región de respuesta al hierro (IRE). Cuando aumenta la concentración de hierro, las proteínas reguladoras del hierro (IRP) 1 o 2 se degradan y se puede dar paso a la traducción del ARNm y síntesis de ferritina. Las IRP en ausencia de hierro bloquean la síntesis de ferritina (47).

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 aminoácidos (23,48,49).

De esta manera, la concentración del sTfR dependerá de la concentración del receptor de transferrina (TfR), cuya expresión aumenta cuando las demandas de hierro se incrementan y disminuye cuando hay incremento en la concentración de hierro corporal. En la superficie de las células eritroides se encuentran los receptores para la transferrina 1 o 2 (TfR) (47).

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. El segundo factor se regula por la presencia de la región de respuesta al hierro (IRE) presente en la zona no traducida del ARNm del TfR1 a la cual se le unen las proteínas reguladoras del hierro (IRP) (41).

En 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 así una mayor captación del Fe. Por el contrario, durante situaciones de sobrecarga de Fe, las IRP no se unen a los IRE y el ARNm se degrada por las nucleasas (41,50). Este sistema de regulación también está presente en la ferritina y en las células precursoras eritroides (47).

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 de evaluar estos aspectos debido a que no es un reactante de la fase aguda (43,48).

En sujetos sanos se han correlacionado las concentraciones de sTfR con la tasa eritropoietica, observándose niveles hasta 8 veces por debajo del rango normal de sTfR en situaciones donde la eritropoyesis desciende y donde aumenta hasta 20 veces por encima del límite superior del rango normal (23,48). Igualmente, se elevan los niveles de TfR y sTfR cuando hay proliferación celular (51).

No se han encontrado diferencias entre género y edad en las concentraciones de sTfR, de manera que sus niveles

permanecen constantes desde los 18 hasta los 80 años (55). También se reportan diferencias entre los individuos residentes a grandes alturas, quienes presentan niveles de sTfR mayores a los residentes a nivel del mar en aproximadamente 9% (53).

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 (42,43).

A partir de lo descrito en los párrafos anteriores, se puede evidenciar cómo el estímulo hipóxico genera cambios en diversas variables en busca de favorecer respuestas adaptativas. Estos cambios son fácilmente medibles y evidenciables en variables como las descritas: EPO, Reticulocitos, Ferritina y sTfR, cuyos valores encontrados por diversos autores, en diferentes alturas, se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Valores de EPO, Reticulocitos(Ret), Ferritina(Fer) y sTfR en diferentes alturas.

Altura (m. s. n. m.)	Edad (Años)	EPO (mU/ml)	Ret. (%)	Fer. ng/ml	sTfR µg/ml	Población	Referencia
0	18-24	---	---	53.1	---	Mujeres, Colombia	28
35	24.8	7.5	9.3	33.4	1.5	Mujeres, Alemania	36
35	22	19.9	0.8	67.0	2.9	Hombres, Alemania	32
964	20.4	10.0	---	23.0	1.7	Mujeres, Colombia	36
2600	18-35	9.3	0.9	41.5	1.7	Mujeres, Colombia	24
2600	18-24	---	---	45.5	---	Mujeres, Colombia	28
2600	20.3	8.8	8.6	44.5	1.6	Mujeres, Colombia	36
2600	20.3	8.8	8.6	44.6	1.6	Mujeres, Colombia	37
2600	22	19.4	1.5	82.7	2.9	Hombres, Colombia	32

Fuente: Elaboración propia.

Efecto de la exposición a la altura en los indicadores del metabolismo del hierro

Diferentes estudios a 2600 m s. n. m. han reportado valores de ferritina menores a los encontrados a nivel del mar (24,28,32,35,36). Esta respuesta se explica por el hecho de que su expresión está regulada post-transcripcionalmente por la IRE que sirve de sitio de unión para la IRP. Cuando se presenta la hipoxia se promueve la unión de IRP a IRE inhibiendo la traducción del ARNm de la ferritina (54). De

esta manera, el organismo redirecciona sus esfuerzos en la captación del hierro sobre su almacenamiento.

Richalet *et al.* (55) encontraron niveles de ferritina disminuidos durante exposición prolongada a grandes alturas debido a las altas necesidades de hierro en la producción de hemoglobina. Por lo tanto, niveles bajos de ferritina a medida que se asciende en altitud indican un cambio de comportamiento 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 hemoglobina y hematocrito, tanto en hombres como en mujeres.

Sin embargo, Böning *et al.* (35) no encontraron diferencias significativas en los valores de ferritina entre el nivel del mar y 2600 m s. n. m., pero sí encontraron valores más altos en los hombres que en las mujeres, lo cual se corresponde con lo reportado por Cristacho *et al.* (36).

Por su parte, el sTfR presenta un comportamiento de incremento a medida que se aumenta la altura sobre el nivel del mar y desciende la presión barométrica. Koistinen *et al.* (56) referenciaron un incremento del sTfR con exposición a la hipoxia continua e intermitente. Robach *et al.* (57) señalan que el sTfR permanece elevado durante el tiempo aún cuando la EPO declina después de 1 semana de aclimatación. Igualmente, el mismo autor reporta que sujetos expuestos a alturas entre 1600 y 3000 m s. n. m. presentaban incrementos significativos del sTfR.

La explicación a este incremento está relacionada con varios factores. Primero con la regulación del gen del sTfR por el HIF-1 expresado durante la hipoxia. En el receptor de transferrina se ha identificado un elemento de respuesta a la hipoxia que contiene un sitio de unión para el HIF-1 en la región promotora del gen, siendo el receptor de transferrina un gen objetivo del HIF-1 (58). Ya que el sTfR es una forma truncada del TfR, la concentración del sTfR dependerá del TfR que estará incrementada cuando las demandas o necesidades de hierro sean altas (48,53). Si la tasa de eritropoyesis 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 (59). Cuando existen reservas altas de hierro, el sTfR disminuye y lo contrario sucede si existe deficiencia.

Conclusiones

La exposición a la hipoxia genera la activación de respuestas de aclimatación y de adaptación a diferentes niveles. La disminución de la concentración de oxígeno en sangre activa el factor de transcripción HIF-1, el cual estimula la producción de EPO, transferrina y receptor soluble de transferrina, con el fin de incrementar la producción de glóbulos rojos y hemoglobina. Por esta razón, las reservas de ferritina disminuyen y el hierro se traslada del compartimento de depósito al funcional.

Las investigaciones han mostrado un incremento de la transferrina y receptor soluble de transferrina a medida que se incrementa la altura sobre el nivel del mar, y un descenso de la ferritina. La EPO, por su parte, muestra un incremento poco significativo y se encuentra una gran variabilidad entre

individuos. En relación a las diferencias entre sexos, los hombres tienden a tener valores más elevados que las mujeres en las variables mencionadas. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones fueron hechas en alturas superiores a los 2600 m s. n. m., o a nivel del mar siendo necesaria mayor evidencia en las alturas intermedias (entre los 1500 y 3000 m. s. n.m.).

Conflictos de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Convocatoria 521, contrato 2011-365, código: 110152128674 de Colciencias.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Colciencias por la financiación del proyecto.

Referencias

- Levett D, Fernandez O, Riley H, Martin DS, Mitchell K, Leckstrom C, *et al.* The role of nitrogen oxides in human adaptation to hypoxia. *Sci. Rep.* 2011;109(1):1-8. <http://doi.org/fvg248>.
- Rivera M, Huicho L. Hematología en la altura. In Dvorkin MA, Cardinali DP, Lermoli RH, eds. Best y Taylor Bases fisiológicas de la práctica médica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana ;2010. p. 382-386.
- West J, Schoene R, Milledge J. High Altitude Populations. In High Altitude Medicine and Physiology. 3th ed. London: Hodder Education. 2000. p. 2002.
- West J, Schoene R, Milledge J. The Atmosphere. In High Altitude Medicine and Physiology. 3th ed. London: Hodder Education. 2000. p. 22-32.
- West J. The Atmosphere. In High Altitude And Exploration of Human Adaptation. New York: Marcel Dekker; 2001. p. 25-40.
- Patitucci M, Lugini D, Pagés G. Angiogenic/lymphangiogenic factors and adaptation to extreme altitudes during an expedition to Mount Everest. *Acta Physiol.* 2009;196(2):259-265. <http://doi.org/bf4ddv>.
- Basu C, Banerjee P, Selvamurthy W, Sarybaev A, Mirrakhimov M. Acclimatization to High Altitude in the Tien Shan: A comparative Study of Indians and Kyrgyzs. *Wilderness Environ. Med.* 2007;18(2):106-10. <http://doi.org/dhg7bs>.
- Beall CM, Decker MJ, Brittenham GM, Kushner I, Gebremedhin A, Strohl, KP. An Ethiopian pattern of human adaptation to high-altitude hypoxia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002;99(26):17215-8. <http://doi.org/bmhq68>.
- Moritz K, Gaik B, Wintour E. Developmental regulation of erythropoietin and erythropoiesis. *Am. J. Physiol.* 1997;273(6):R1829-44.

10. Gutiérrez-Aguirre C, Gómez-Almaguer D, Cantú-Rodríguez O. Hematopoyesis, glóbulos rojos y medicina transfusional. In Dvorkin MA, Cardinali DP, Lermoli RH, eds. Best y Taylor Bases fisiológicas de la práctica médica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 376-377.
11. Mayani H, Flores-Figueroa E, Pelayo R, Montesinos J, Flores-Gusmán P, Chávez-González A. Hematopoyesis. *Cancerología*. 2007 [cited 2015 Sep 7];2:95-107. Available from: <http://goo.gl/fWIVO2>.
12. Bunn HF, Gu J, Huang LE, Park JW, Zhu H. Erythropoietin: A Model System for Studying Oxygen-Dependent Gene Regulation. *J Exp Biol*. 1998 [cited 2015 Sep 7];201(Pt 8):1197-201. Available from: <http://goo.gl/gUHNrp>.
13. Semenza G, Wang G. 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*. 1992 [cited 2015 Sep 7];12(12):5447-54. Available from: <http://goo.gl/ONdJhv>.
14. Cantley L. Signal transduction. In Boron WF, Boulpaep EL eds. *Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 48-74.
15. Costoya J. Receptores con actividad tirosina-quinasa. In Arce VM, Catalina PF, Mallo F. *Endocrinología*. Santiago de compostela: Servizo de Publicacións e Intercambio Científico da Universidade de Santiago de Compostela; 2006.
16. Semenza G. Oxygen Homeostasis. *WIREs Syst Biol Med*. 2010;2(3):336-61. <http://doi.org/c9z2hz>.
17. Semenza G. Regulation of Mammalian O₂ Homeostasis by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 1999;15:551-78. <http://doi.org/b2nm3f>.
18. Ke Q, Costa M. Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol*. 2006;70(5):1469-80. <http://doi.org/bk62js>.
19. Marín-Hernández A. El factor inducido por la hipoxia-1 (HIF-1) y la glucólisis en las células tumorales. *REB*. 2009 [cited 2015 Sep 9];28(2):42-51. Available from: <http://goo.gl/MJnzEI>.
20. Grau P. El factor HIF-1 inducido por la hipoxia y la sensibilidad al oxígeno. Rol del hierro intracelular. *Acta Med. Per*. 2011 [cited 2015 Sep 9];28(2):163-8. Available from: <http://goo.gl/JZ7KuD>.
21. Boulpaep B. *Blood*. In Boron WF, Boulpaep EL eds. *Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 448-454.
22. Guyton A, Hall J. Eritrocitos, anemia y policitemia. In Guyton y Hall eds. *Tratado de fisiología médica*. 11th ed. Barcelona: Saunders Elsevier; 2006. p. 419-428.
23. R'Zik S, Loo M, Beguin Y. Reticulocyte transferrin receptor (Tfr) expression and contribution to soluble TfR levels. *Hematologica*. 2001 [cited 2015 Sep 7];86(3):244-51. Available from: <http://goo.gl/CkduF6>.
24. Mora-Plazas M. Consumo de hierro, masa de hemoglobina y variables hematológicas de mujeres entrenadas y no entrenadas. [Tesis doctoral]. Bogotá, D.C.: Universidad Nacional de Colombia; 2003.
25. Goodnough L, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood*. 2000 [cited 2015 Sep 7];96(3):823-33. Available from: <http://goo.gl/jX92hh>.
26. Ge R, Witkowski S, Zhang Y, Alfrey C, Sivieri M, Karlsen T, et al. Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 2002;92(6):2361-7. <http://doi.org/7hq>.
27. Weil JV, Jamieson G, Brown DW, Grover RF. The Red Cell Mass-Arterial Oxygen Relationship in Normal Man. *J Clin Invest*. 1968;47(7):1627-1639. <http://doi.org/bjph6v>.
28. Gualdrón M, Gutiérrez M, Mora M, Palomino L, Camelo W. 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*. 2006 [cited 2015 Sep 7];14(1):61-70. Available from: <http://goo.gl/pKkArQ>.
29. Savourney G, Launay JC, Besnard Y, Guinet A, Bourrilhon C, Martin S, et al. Control of erythropoiesis after high altitude acclimatization. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2004;93(1-2):47-56. <http://doi.org/bvzg24>.
30. Rice L, Ruiz W, Driscoll T, Whitley CE, Tapia R, Hachey DL, et al. Neocytolysis on Descent From Altitude: A Newly Recognized Mechanism for the Control of Red Cell Mass. *Ann Intern Med*. 2001;134(8):652-6. <http://doi.org/7hs>.
31. Schmidt W, Heinicke K, Rojas J, Gómez J, Serrato M, Mora M, et al. Blood volume and hemoglobin mass in endurance athletes from moderate altitude. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2002;34(12):1934-40. <http://doi.org/fn2j6n>.
32. Böning D, Rojas J, Serrato M, Ulloa C, Coy L, Mora M, et al. Hemoglobin Mass and Peak Oxygen Uptake in Untrained and Trained Residents of Moderate Altitude. *Int. J. Sports Med*. 2001;22(8):572-8. <http://doi.org/bh825q>.
33. Beall CM. Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integr. Comp. Biol*. 2006;46(1):18-24. <http://doi.org/bzqqbx>.
34. Beall CM. Two routes to function adaptation: Tibetan and Andean High-Altitude Natives. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007;104(Suppl.1):8655-60. <http://doi.org/cgdzk7>.
35. Böning D, Cristancho E, Serrato M, Reyes O, Mora M, Coy L, et al. Hemoglobin mass and peak oxygen uptake in untrained and trained female altitude residents. *Int. J. Sport. Med.* 2004;25(8):561-8. <http://doi.org/dxh95k>.
36. Cristancho E, Reyes O, Serrato M, Mora M, Rojas JA, Robinson Y, et al. Arterial Oxygen Saturation and Hemoglobin Mass in Postmenopausal Untrained and Trained Altitude Residents. *High. Alt. Med. Biol.* 2007;8(4):296-306. <http://doi.org/c6m7dg>.
37. Restrepo A, Vélez H, Londoño F, Restrepo J. Cifras del hemograma normal. *Ant Méd*. 1970;20:95-9.
38. Forrellat-Barrios M, Fernández-Delgado N, Hernández-Ramírez P. Nuevos conocimientos sobre el metabolismo del hierro. *Rev. Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter*. 2000 [cited 2015 Sep 7];16(3):149-60. Available from: <http://goo.gl/8h6jiT>.
39. Boccio J, Salgueiro J, Lysionek A, Zubillaga M, Goldman C, Weill R, et al. Metabolismo del Hierro: conceptos actuales sobre un micronutriente esencial. *ALAN*. 2003 [cited 2015 Sep 7];53(2):119-32. Available from: <http://goo.gl/isT1Pc>.
40. Testa U. Iron Absorption. In Testa U, ed. *Proteins of Iron Metabolism*. Italy: CRC Press; 2001. p. 1-38.

- 41.** **Testa U.** Introduction. In Testa U, ed. Proteins of Iron Metabolism. Italy: CRC Press; 2001.
- 42.** **Katwasser J, Gottschalk R.** Erythropoietin and iron. *Kidney Int.* 1999; 55(Suppl 69):S49-56. <http://doi.org/dccv6m>.
- 43.** **Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG.** Clinical utility of the soluble transferring receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem.* 1998 [cited 2015 Sep 7];44(1):45-51. Available from: <http://goo.gl/yh515Z>.
- 44.** **Lozano-Bernal JE.** Anemia ferropriva. In **Vélez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J, eds.** Fundamentos de Medicina, Hematología. 4th ed. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas; 1992. p. 25-41.
- 45.** **Beard J, Dawson H, Piñero D.** Iron Metabolism: A comprehensive review. *Nutr Rev.* 1996;54(10):295-317. <http://doi.org/bvs263>.
- 46.** **Testa U.** Ferritin. In Testa U, ed. Proteins of Iron Metabolism. Italy: CRC Press;2001. p. 467-473
- 47.** **Alonso J, Cánovas A, De la Prieta R, Pereira, T, Ruiz, C, Aguirre C.** Conceptos generales sobre el metabolismo del hierro. *Gac Med Bilbao.* 2002;99(2):33-7. <http://doi.org/f2knrc>.
- 48.** **Allen J, Backstrom KR, Cooper JA, Cooper MC, Detwiler TC, Essex DW, et al.** Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clin Chem.* 1998 [cited 2015 Sep 7];44(1):35-9. Available from: <http://goo.gl/OetFsR>.
- 49.** **Punnonen K, Irajala K, Rajamäki A.** Serum Transferrin Receptor and Its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency. *Blood.* 1997 [cited 2015 Sep 7];89(3):1052-7. Available from: <http://goo.gl/nbEwdD>.
- 50.** **Taketani S.** Aquisition, Mobilization and Utilization of Cellular Iron and Heme: Endless Findings and Growing Evidence of Tight Regulation. *Tohoku J. Exp. Med.* 2005;205(4):297-318. <http://doi.org/bf7qtr>.
- 51.** **Lee EJ, Oh EJ, Park YJ, Lee HY, Kim BK.** Soluble Transferrin Recepto (sTfR), Ferritin, and sTfR/Log Ferritin Index in Anemic Patients with Nonhematologic Malignancy and Chronic Inflammation. *Clin. Chem.* 2002; 48(7):1118-21. <http://doi.org/7ht>.
- 52.** **Bequin Y.** Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin. Chim. Acta.* 2003;329(1-2):9-22. <http://doi.org/bfnznc>.
- 53.** **Testa U.** Transferrin Receptor. In Testa U, ed. Proteins of Iron Metabolism. Italy: CRC Press; 2001. p. 249-370
- 54.** **Toth I, Yuan L, Rogers JT, Boyce H, Bridges KR.** Hypoxia alters iron-regulatory protein-1 binding capacity and modulates cellular iron homeostasis in human hepatoma and erythroleukemia cells. *J. Biol. Chem.* 1999;274(7):4467-73. <http://doi.org/cr2rph>.
- 55.** **Richalet JP, Souberbielle JC, Antezana AM, Déchaux M, Le trong JL, Bienvenu A, et al.** Control of erythropoiesis in humans during prolonged exposure to the altitude of 6,542 m. *Am. J. Physiol.* 1994 [cited 2015 Sep 7];266(3):R756-64. Available from: <http://goo.gl/B3SrKi>.
- 56.** **Koistinen PO, Rusko H, Irajala K, Rajamäki A, Penttilä K, Sarparanta VP, et al.** EPO, red cells, and serum transferrin receptor in continuous and intermittent hypoxia. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000;32(4):800-4. <http://doi.org/ch47kx>.
- 57.** **Robach P, Fulla Y, Westerterp KR, Richalet JP.** Comparative response of EPO and soluble transferrin receptor at high altitude. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2004;36(9):1493-8. <http://doi.org/dzdxmt>.
- 58.** **Lok CN, Ponka P.** Identification of a Hypoxia Response Element in the Transferrin Receptor Gene. *J. Biol. Chem.* 1999;274(34):24174-52. <http://doi.org/chd7rj>.
- 59.** **Ahn J, Johnstone RM.** Origin of a soluble truncated transferrin receptor. *Blood.* 1993 [cited 2015 Sep 7];81(9):2442-51. Available from: <http://goo.gl/7jaVwM>.