



ERITROPOYETINA, HIPOXIA Y MAL DE MONTAÑA

ERYTHROPOIETIN, HYPOXIA AND ACUTE MOUNTAINE SICKNESS

Zanguña-Fonseca Luisa Fernanda¹
Peralta-González Manuel Alejandro²
Cruz-Rubio Shirley G.³

Correspondencia: manperalta@uniboyaca.edu.co

Recibido para evaluación: marzo – 14 – 2016. Aceptado para publicación: octubre – 25 - 2016

RESUMEN

Introducción: la eritropoyetina (EPO) es una glicoproteína producida principalmente en el riñón durante la vida adulta. Está involucrada en la estimulación del proceso de eritropoyesis y la angiogénesis, es una hormona que depende directamente de la cantidad de oxígeno en los tejidos. El proceso hipóxico se desencadena por múltiples causas como el tabaquismo, anemias, EPOC y la migración de bajas a medianas o altas alturas. Dependiendo del individuo, el proceso hipóxico puede o no producir el mal agudo de montaña, estadio como resistencia del cuerpo a la adaptación a las nuevas condiciones de oxígeno, presión y temperatura. Los síntomas del mal agudo de montaña son cefalea, mialgias, fatiga, vértigos, los cuales varían según el individuo.

Objetivo: describir la eritropoyetina y su influencia en procesos de adaptación a la altura.

Materiales y métodos: se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Protein data Bank, NCBI.

Conclusión: la EPO es un factor fundamental que marca el comienzo de la eritropoyesis, cuya finalidad es mejorar el transporte de oxígeno. En procesos de adaptación a la altura la EPO aumenta su concentración en sangre debido al estímulo hipóxico para mantener los requerimientos de oxígeno del cuerpo. **Rev.cienc.biomed. 2016;7(2):265-273.**

PALABRAS CLAVE

Eritropoyetina; Hipoxia; Eritropoyesis.

1 Estudiante VIII semestre. Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico. Universidad de Boyacá. Tunja. Colombia.

2 Estudiante VI semestre. Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico. Universidad de Boyacá. Tunja. Colombia.

3 Bacterióloga y Laboratorista Clínica. Mg. Especialista en Hematología y Banco de Sangre. Docente titular. Universidad de Boyacá. Tunja. Colombia. Grupo de Investigación del Programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico. Universidad de Boyacá. Tunja. Colombia.

SUMMARY

Introduction: EPO is a glycoprotein produced mainly in the kidney during adult life and it is involved in the stimulation of the process of erythropoiesis and angiogenesis. This hormone depends directly on the amount of oxygen in tissues, the hypoxic process is triggered by multiple causes such as smoking, anemias, COPD and the migration from low to medium or high heights. The hypoxic process is triggered by multiple causes that depend on the individual such as may or may not produce acute mountain sickness, stage as body resistance to adaptation to new oxygen, pressure and temperature conditions. The symptoms of acute mountain sickness are headache, myalgias, fatigue, dizziness, these vary according to the individual.

Objective: to describe erythropoietin and its influence on height adaptation processes.

Materiales and methods: an electronic search was performed in the databases PubMed, ScienceDirect, Protein data Bank, NCBI.

Conclusion: EPO is a fundamental factor that marks the beginning of erythropoiesis, whose purpose is to improve the transport of oxygen. The EPO increases its concentration in blood due to the hypoxic stimulus to maintain the requirements of oxygen of the body in height adaptation processes. **Rev.cienc.biomed. 2016;7(2):265-273.**

KEYWORDS

Erythropoietin; Hypoxia; Erythropoiesis.

INTRODUCCIÓN

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glicoproteica producida en gran proporción por el riñón, que tiene la capacidad de regular la producción de glóbulos rojos, por lo que es altamente específica sobre las células eritroides medulares (1,2). La principal función de la EPO consiste en la regulación de la eritropoyesis mediante el control de la proliferación, diferenciación y supervivencia de los progenitores eritroides. Por lo tanto, la producción de esta hormona está directamente relacionada con la altura sobre el nivel del mar (3). Para la evaluación de la EPO hay que tener en cuenta que el recuento de reticulocitos puede indicar como se está comportando la hormona, contando con el estímulo hipóxico que genera la altura (4,5).

En poblaciones donde existe una gran disponibilidad de oxígeno, es decir, que se encuentran a alturas sobre el nivel del mar, se requiere un menor número de hematíes en comparación con las poblaciones provenientes de altas alturas donde existe menor disponibilidad de oxígeno. Eso indica que hay un aumento del número de hematíes para que lleven a cabo el transporte rápido del poco oxígeno presente (1), tomando como referencia las diferentes publicaciones en las que se relaciona la exposición aguda a la hipoxia y la evolución de la eritropoyetina endógena, que en gran parte podrían estar

relacionados con la respuesta individual, donde la estimulación de la producción de EPO está en relación con la carga hipóxica. Se denomina carga hipóxica al conjunto de la intensidad de la hipoxia junto con la duración del estímulo hipóxico (4).

La disponibilidad de oxígeno en la concentración eritrocitaria de una población determinada es de cuidado, ya que cuando se presentan migraciones a zonas extremas de altitud pueden existir afecciones como el llamado "mal de altura" o mal agudo de montaña (MAM) que generan manifestaciones clínicas complejas relacionadas con dificultad respiratoria y vértigos (2).

Aunque la mayoría de las personas no manifiestan síntomas hasta los 2500 m de altitud, a los 1500 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m.) se puede notar una falta de respiración superior a lo normal durante el ejercicio, así como una reducción de la visión nocturna (5). Por encima de los 2500 m, los síntomas MAM son más apreciables; de hecho, el término mal de altura se puede usar para describir las enfermedades relacionadas con la altitud (4).

No se sabe cómo una escasez de oxígeno deriva en MAM; Wang sostiene que se debe a una inflamación del cerebro, pero la evidencia de esta hipótesis no es concluyente (6). La teoría es que en individuos propensos (7),

la inflamación podría producir un pequeño aumento de la presión en el interior del cráneo y derivar en los síntomas del MAM (8). La inflamación podría deberse a un incremento del flujo de sangre al cerebro o a la falta de comunicación de los vasos sanguíneos del mismo (3). El objetivo de la revisión es describir la eritropoyetina y su influencia en procesos de adaptación a la altura.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó la revisión de artículos científicos en inglés y español en revistas científicas iberoamericanas como Elsevier, Pubmed y Scielo desde 2012 a 2016, usando palabras claves validadas en MeSH (Descriptores de Ciencias de la Salud). Se efectuó un análisis bibliométrico de los artículos encontrados para su clasificación por tema de interés, autores y fechas de publicación. Se emplearon artículos de años anteriores como aporte a la historia del tema a tratar.

RESULTADOS

Generalidades de la EPO. La EPO es una hormona glicoproteica considerada como el principal regulador fisiológico del proceso de maduración y diferenciación de los progenitores hematopoyéticos eritroides, puede detectarse en sangre circulante y en orina. Está compuesta en el 70% de proteínas y 30% de carbohidratos, con 166 aminoácidos y peso molecular de 34-39 Kd (2-3).

La producción de EPO se origina durante la vida fetal en el saco vitelino y en el hígado, aunque en el momento del nacimiento disminuye la producción hepática y aumenta la renal en las células peritubulares del parénquima. Su función principal es el mantenimiento constante de la masa eritrocitaria que circula en un adulto normal (5), ante modificaciones en la presión parcial del oxígeno (pO₂) como la hipoxia.

El mecanismo molecular de la producción es regulado por un factor sensible específicamente en la oxigenación, aunque el blanco no son exclusivamente los receptores eritroides (9), puede actuar tanto en tejidos

como en el sistema nervioso central (SNC) con efecto neurotrófico y neuroprotector, ovarios y testículos, expandiendo así la acción biológica y farmacológica de la hormona; su efecto antiapoptótico es uno de los aspectos principales de la investigación como potencial agente terapéutico (7).

La EPO constituye un importante factor de inducción de neurogénesis durante las etapas tempranas del desarrollo embrionario, siendo la principal durante el desarrollo fetal, sin embargo, después del nacimiento, el riñón genera aproximadamente el 80% de su producción (10). Aun así, todos los esfuerzos realizados para conocer en profundidad los procesos de síntesis y regulación de la hormona no han tenido en todos sus casos resultados definitivos (11). En 1992, por parte de Semenza y Wang, se evaluaron importantes avances en su regulación a través del factor inducible por la hipoxia (HIF) y en sus múltiples funciones aparte de la estimulación de la formación de eritrocitos (9). La regulación de la producción de EPO se realiza con base en los cambios que las variaciones de la concentración de oxígeno a nivel celular producen en el llamado HIF (13,14).

Hay que aclarar que no solo las bajas concentraciones de oxígeno producen una estimulación en la producción del HIF, también aumentan en situaciones de normoxia cuando se presentan variaciones bruscas en las que desciende la concentración de oxígeno (13). Una de las funciones es el mantenimiento de la capacidad de transporte de oxígeno (11,12) mediado por el complejo HIF, que al aumentar la densidad capilar mejora el rendimiento y esto induce a una recuperación rápida del individuo (15,16). Así, el efecto de EPO a nivel de SNC tiene un efecto neurotrófico y neuroprotector, previniendo la muerte de las neuronas ante el estímulo hipóxico, este efecto neuroprotector ha sido confirmado en investigaciones clínicas por Weinberg y Wigler en los años 1981 y 1982 practicadas en pacientes con infarto cerebral agudo (15).

La EPO actúa también en la diferenciación de las células de precursor y también estimula en pequeña medida la formación

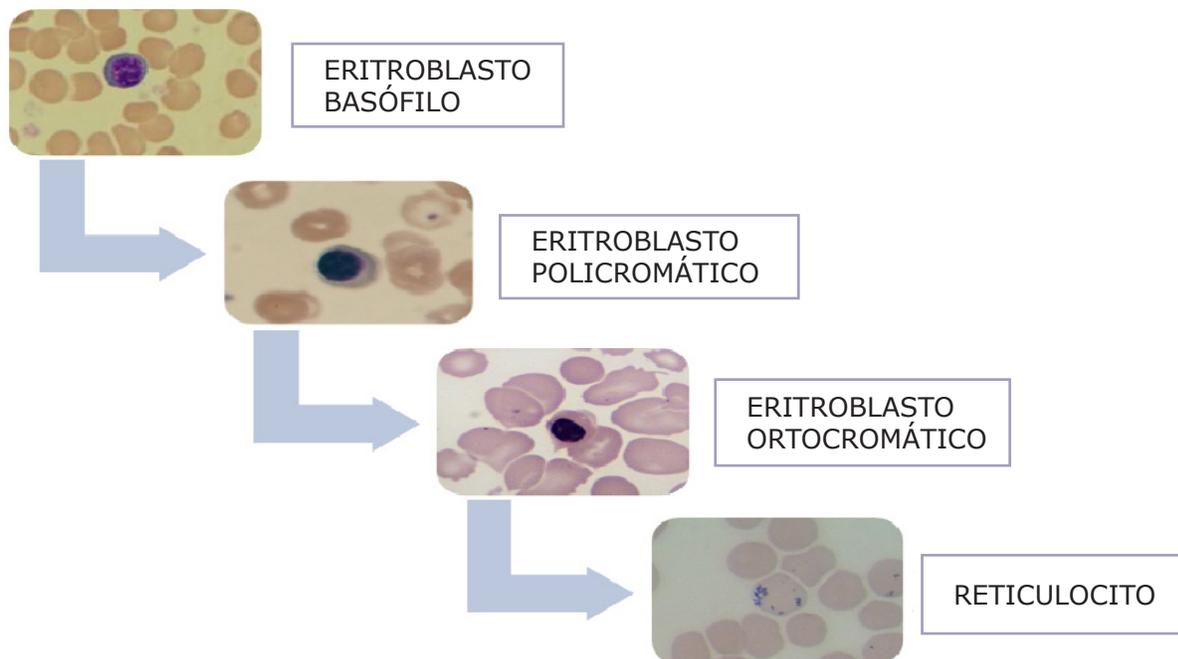
de megacariocitos, por tanto, la carencia de eritropoyetina ocasiona anemia y los síntomas asociados a ella como debilidad muscular, cefalea, disnea, disminución de la tolerancia al ejercicio físico y mareos. Aparte de la eritropoyesis, esta hormona cumple otras funciones biológicas, ya que el receptor de la EPO se encuentra en las células somáticas como astrocitos, neuronas y células cardíacas involucradas directamente con la inhibición de la apoptosis, a nivel cerebral juega un papel importante en la respuesta a la lesión neuronal (17-18).

Eritropoyesis. Proceso de formación de los eritrocitos que se realiza en condiciones de normalidad en la médula ósea del adulto a partir de células madres pluripotentes. Mediante procesos no bien conocidos, se producen las células progenitoras morfológicamente indiferenciadas y las células precursoras ya diferenciadas (2). Entre las primeras se encuentran las unidades formadoras de brotes eritroides grandes y abundantes (BFU-E), y las formadoras de colonias eritroides pequeñas y escasas (CFU-E) (19).

La eritropoyesis constituye del 10 al 30% de las células hematopoyéticas de la médula ósea (20). El eritrocito maduro deriva de una célula madre pluripotente que se diferencia en BFU-E, CFU-E y seguidamente a proeritroblastos, las primeras células de la serie roja morfológicamente diferenciadas (3). Los proeritroblastos maduran a normoblastos basófilos y luego a normoblastos policromáticos en los que se inicia la síntesis de hemoglobina. Al final del proceso, los normoblastos policromáticos maduran a normoblastos ortocromáticos que al perder el núcleo evolucionan a reticulocitos. Figura N° 1 (16,17). Finalmente, los reticulocitos se desarrollan entre 2-4 días y los eritrocitos maduros permanecerán en la sangre por 120 días (6,21).

Hipoxia. En los humanos, el oxígeno juega un papel fundamental para el desarrollo de la vida, ya que se encuentra involucrado en la síntesis de energía en forma de adenosín trifosfato, cuando el oxígeno disminuye se presenta un estado de hipoxia (1). La hipoxia consiste en la carencia de oxígeno en sangre y en tejidos y puede generar fallas

**FIGURA N° 1.
LÍNEA DE MADURACIÓN DE ERITROIDES**



sistémicas en el organismo. Los estados de hipoxia se pueden presentar por múltiples causas: tabaquismo, inhalación de gases, anemias y en exposiciones a medianas o altas alturas. Existe hipoxia transitoria durante el ejercicio, en sepsis o en tejidos traumatizados e hipoxia crónica en la altura, o en zonas tisulares menos oxigenadas como ocurre en procesos cancerígenos (22).

A medida que se incrementa la altura sobre el nivel del mar la presión barométrica disminuye y por lo tanto, la presión parcial de los gases también lo hace, esta disminución de la presión parcial del oxígeno en el aire genera hipoxia (23). La respuesta a la hipoxia incluye mecanismos como la modificación en la expresión enzimática, que adaptan la producción de energía frente a una menor disponibilidad de oxígeno. Con esta respuesta se presentan cambios hormonales de mediadores y de actividad enzimática que implican variaciones en la expresión de genes como el factor de crecimiento endotelio vascular y la EPO (24).

La hipoxia desencadena una serie de señales que inducen la producción de EPO y su incremento sérico, al aumentar la EPO se eleva la tasa de eritropoyesis que se refleja directamente en el aumento de la masa eritroide para luego captar más oxígeno (13).

La EPO en sangre se puede ver afectada por el aumento de la oxigenación de los tejidos. Los niveles altos de hemoglobina, junto con una concentración de oxígeno en el medio ambiente normal causan inhibición en la síntesis de EPO (24); al encontrarse concentraciones altas de oxígeno en el medio ambiente, el cuerpo no necesitará una concentración de eritrocitos muy elevada, por lo cual se detendrá la eritropoyesis. Por el contrario, cuando se presenta una disminución en la oxigenación de los tejidos ya sea por anemia o un proceso hipóxico, la EPO incrementa la concentración sérica.

El proceso hipóxico variará entre hombres y mujeres debido a que se ha evidenciado que los hombres tienen una desaturación de 5% y las mujeres del 3% por efecto hormonal (25). Las diferencias de género se deben al estímulo de las hormonas femeninas, en

especial a la progesterona, que es un potente estimulador respiratorio que se incrementa en la fase lutea causando hiperventilación, esta provocará que la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) disminuya y se mantenga la presión parcial de oxígeno (PaO_2) y se estimule la producción de glóbulos rojos (25,26), esto sucede cuando el cuerpo de la mujer se está preparando para un posible embarazo y, cuando esto ocurre, el requerimiento de oxígeno se incrementa hasta en un 20%.

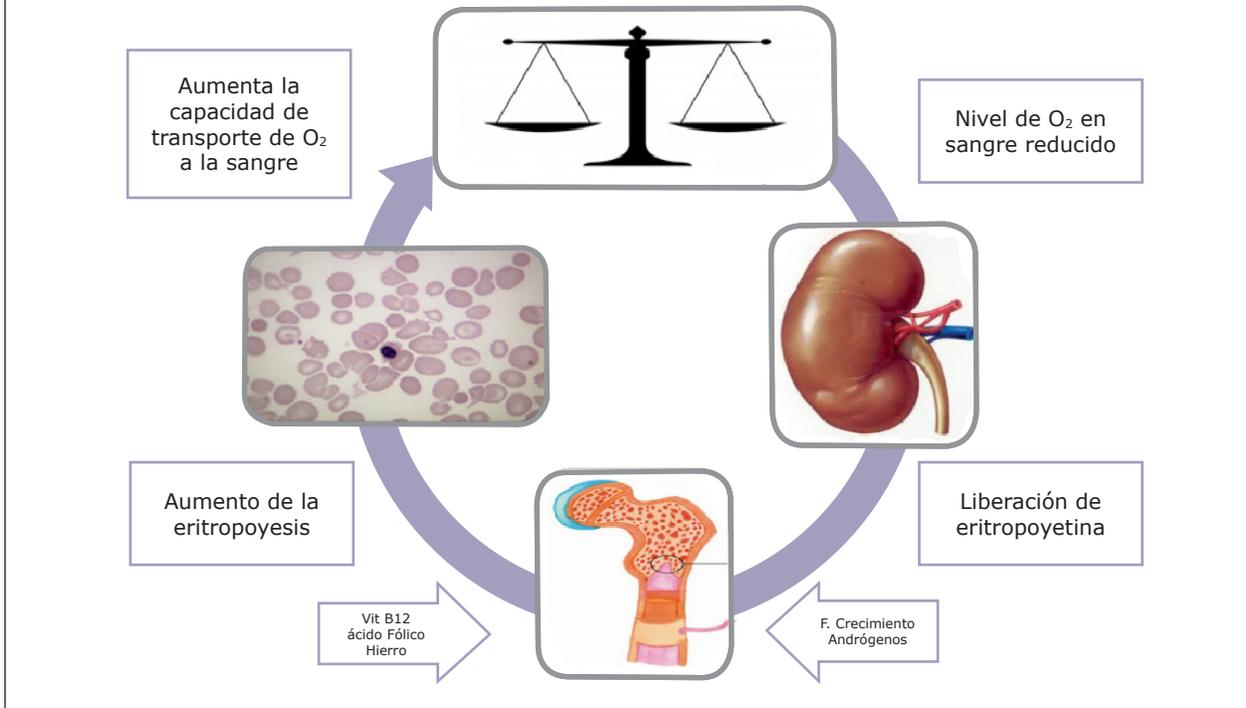
Estimulación de EPO. La estimulación de la EPO se genera por una exposición crónica a un proceso hipóxico en caso de que un individuo aumente su altura sobre el nivel del mar durante las primeras horas en un lugar de gran altura. Luego, el volumen plasmático de una persona comienza a disminuir progresivamente (12), esta disminución es el resultado de la pérdida de agua en la respiración y el intento del cuerpo por reducir dicho volumen (27).

Al presentarse un desequilibrio en la PaO_2 , receptores de la corteza renal sensibles al oxígeno se estimulan, en ese momento comienza la producción de EPO que llegará a la médula ósea por circulación sanguínea. En la médula ósea estimula las células madre pluripotenciales para iniciar el proceso de maduración con ayuda del hierro, la vitamina B12 y ácido fólico, este proceso genera aumento en la masa eritrocitaria que conlleva a que la PaO_2 mantenga un equilibrio. Figura N° 2 (26).

La regulación de la producción de la EPO se realiza con base en los cambios de las variaciones del oxígeno por la adaptación celular a la hipoxia de los factores inducibles por la hipoxia (HIF-1 y HIF-2) (28).

El HIF-1 es un complejo de unión al ADN heterodimérico compuesto por dos proteínas, este es clave de un amplio operativo de respuesta transcripcional activada por hipoxia, cobalto II iones y la quelación del hierro que tiene como función incrementar la transcripción de genes cuyos productos son proteínas que participan en la formación de vasos sanguíneos nuevos, eritropoyesis, proliferación celular, remodelación vascular

FIGURA Nº 2.
REGULACIÓN POR RETROALIMENTACIÓN DE LA PRODUCCIÓN RENAL DE ERITROPOYETINA BASADA EN EL SUMINISTRO DE OXÍGENO A LOS TEJIDOS Y SITIOS DE ACCIÓN DE OTRAS HORMONAS DE ESTIMULACIÓN DE LA ERITROPOYESIS



Fuente: Bernal M, Cruz S. Interacción fisiológica de la hormona eritropoyetina, relacionada con el ejercicio físico en altitud moderada y alta. *Revista Investig. Salud Univ. Boyacá*. 2014; 1(1): 73-96.

y metabolismo energético, siendo los responsables de regular el oxígeno (3).

El HIF-1 tiene dos subunidades HIF-1 α y HIF-1 β , 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, denominado como dominio de degradación dependiente del oxígeno (ODDD) (29). Lo anterior crea un mecanismo de activación en el que la operación inducible es amplificada por la regulación del factor, el cual elevado por la estimulación a la hipoxia. Lo más probable es que se produzca a través de los cambios en la estabilidad de la proteína (11).

En condiciones normales el dominio ODDD del HIF-1 α es hidroxilado en los aminoácidos P402 y P564 por la enzima prolin 4 hidroxilasa (29). 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 una ubiquitina ligasa, encargada de marcar la proteína HIF-1 α , conduciéndola hacia el proteosoma para su degradación (27-30).

La estimulación de la producción de EPO se relaciona con la carga hipóxica. Se denomina carga hipóxica al conjunto de la intensidad de la hipoxia junto con la duración del estímulo. Entre los diferentes estudios publicados al respecto, se destaca por ejemplo, Schmidt en 1993, quién demostró cómo a los 84 minutos de exposición a una altitud de 4000 metros se genera un aumento significativo en los niveles de EPO en sangre. Al bajar esa altitud a 3000 metros, se necesita un mayor tiempo de exposición para alcanzar la misma carga hipóxica y obtener aumentos significativos de EPO, y en este caso se necesitan 114 minutos para producir una estimulación suficiente (31).

Respuesta individual. Friedmann intentó relacionar el aumento de EPO con la hemoglobina. En su estudio evaluó la respuesta que cada persona posee frente a un estado de hipoxia. Se ha evidenciado que la EPO comienza un ascenso a las primeras cuatro horas de exposición a hipoxia y se mantiene este ascenso durante un período de hasta 14 días, después de esto la EPO disminuye y se pueden llegar a encontrar nuevos valores iguales a los encontrados en normoxia (32).

En atletas que practican el mismo deporte se ha encontrado que el entrenamiento a alturas medias, durante un corto período de tiempo, logra incrementar considerablemente la EPO de manera aguda; aunque los atletas practiquen el mismo deporte, un grupo de estos pueden llegar a variar los niveles en el aumento de EPO, siendo múltiples las causas de esta variación, como la complejidad y el tiempo de ejercicio, y la altitud a la que se realiza pueden constituir factores externos que se pueden controlar (22).

Por otra parte, se puede presentar que las células madre tengan una baja sensibilidad en los receptores de la EPO o un aumento en el catabolismo de la hormona (28). Otra posible explicación es que el riñón presente una respuesta a los diferentes estados de desaturación de oxígeno; aun así, todos los individuos podrían llegar a responder de una manera similar si son expuestos a un mayor estímulo hipóxico (11,22), permitiendo la liberación de grandes cantidades de EPO.

Mal agudo de montaña. Según la International Society for Mountain Medicine las regiones geográficas según su altitud sobre el nivel del mar están divididas en: [A] Bajas alturas: <1500 m.s.n.m. [B] Medianas alturas: 1500-3500 m.s.n.m. [C] Altas alturas: 3500-5500 m.s.n.m. [D] Alturas extremas: >5500 m.s.n.m.

Cuando un individuo aumenta la altura sobre el nivel del mar por encima de los 1500 metros se ve sometido a condiciones diferentes de temperatura, presión, cantidad de oxígeno, estas condiciones provocan en el individuo un estado de hipoxia aguda que podría desencadenar la presencia de síntomas como cefalea, trastornos del sueño, náuseas o vómitos, fatiga, vértigos,

inapetencia y otras condiciones más graves que podrían desencadenar la muerte como edema pulmonar de altura y edema cerebral de altura (33). La presencia de estos síntomas debido al aumento de la altura sobre el nivel del mar es conocida como MAM (26), que se desarrolla después de las doce primeras horas de exposición al cambio de altura, esta condición no debe confundirse con el agotamiento, deshidratación, hipotermia, resaca alcohólica e hiponatremia (34). La primera persona en demostrar un aumento en los glóbulos rojos debido a la altura sobre el nivel del mar fue Viault en 1890, en estudios que realizó a la población residente en Morococha (Perú) a 4500 m.s.n.m (35).

La relación entre altitud, presión atmosférica y PaO₂ es inversa, es decir, a mayor altitud menor presión atmosférica y PaO₂. Cuando ascienden los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo detectan la disminución de la PaO₂. La hipoxia propicia una respuesta neurohumoral y hemodinámica que provoca un aumento de la presión capilar, edema vascular y cerebral (36), esta vasodilatación cerebral generada por la hipoxia es la causa más probable de la presencia de los síntomas en el MAM.

La respuesta del cuerpo a la hipoxia es un aumento de la ventilación por minuto, este aumento se da por las células de detección de oxígeno en el cuerpo carotídeo. El aumento de la ventilación produce una mayor PCO₂ alveolar. Al mismo tiempo, disminuye la PCO₂ alveolar que estimula una alcalosis respiratoria y actúa de tal manera que se limita el aumento de la ventilación (33). La compensación renal a través de la excreción de iones bicarbonato gradualmente normaliza el pH de la sangre y permite un mayor aumento de la ventilación. Este proceso, denominado aclimatación ventilatoria, requiere aproximadamente cuatro días a una altitud dada.

La resistencia del cuerpo a adaptarse a la altura puede desencadenar condiciones graves como edema pulmonar de altura y edema cerebral de altura, estas dos condiciones pueden ocasionar la muerte del individuo. Lo anterior es común en alturas superiores a los 3500 m.s.n.m (33).

El edema pulmonar de altura consiste en un desbalance hidrostático, en el que el espacio alveolar se llena de líquido proveniente de los vasos pulmonares, caracterizado por hipertensión pulmonar y aumento de la presión capilar pulmonar. Los principales síntomas son disnea, tos seca, fiebre, disminución de la tolerancia al esfuerzo, debilidad y letargo (37). Si no es tratado, el cuadro clínico puede evolucionar dramáticamente en pocas horas alcanzando una mortalidad superior al 50% (38). Los signos radiográficos son los infiltrados parcheados periféricos que pueden estar limitados a determinados campos pulmonares o ser generalizados (38).

El edema cerebral de altura se produce por respuestas neurohumorales y hemodinámicas en el cerebro a causa de la hipoxia que, finalmente, resultan en la fuga capilar y edema. Los estudios de resonancia magnética demuestran que el cerebro se inflama en ascenso a la altitud, tanto en aquellos individuos con y sin MAM, presumiblemente por la vasodilatación (39).

CONCLUSIÓN

La EPO es un factor fundamental que marca el comienzo de la eritropoyesis, cuya finalidad es mejorar el transporte de oxígeno. En procesos de adaptación a la altura, la EPO aumenta su concentración en sangre debido al estímulo hipóxico para mantener los requerimientos de oxígeno del cuerpo. La hipoxia es un factor etiológico determinante en el inicio y desarrollo del MAM. Es bien conocido el mecanismo de acción que tiene la EPO y su contribución al estímulo para la producción de glóbulos rojos, además de su función en diferentes órganos, teniendo en cuenta que la EPO actúa conforme a la variabilidad biológica y la altura en la que se encuentre cada individuo.

CONFLICTO DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marsden JT. Erythropoietin. Measurement and clinical applications. *Ann Clin Biochem.* 2006;43(Pt 2):97-104.
2. Aguilera JC. Eritropoyetina humana recombinante. Vol. 7, Biseden. 1988. p. 5-10.
3. Cabrera García. Eritropoyetina: revisión de indicaciones. *Inf Ter Sist Nac salud.* 2009;33:3-9.
4. Calderón Vélez JC. El factor inducible por la hipoxia y la actividad física. *Iatreia.* 2007;20(2):160-6.
5. Ira S. Fisiología humana. Igarss 2014. 2011. 810 p.
6. Valdivia Acosta A, Martínez Sánchez G. Fundamentos del uso clínico de la eritropoyetina como neuroprotector. *Revista Cubana de Farmacia.* 2008; 42(2):1-6.
7. Malgor L, Valsecia M. Farmacología clínica de la hormona eritropoyetina. EN: farmacología de la hematopoyesis. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/0000cap1_eritro.pdf
8. Alarcon C, Reyes A, Cruz S. Determinación del porcentaje de hematocrito y corrección de reticulocitos como índices importantes de adaptación a la altura en estudiantes de la Universidad de Boyacá en proceso de migración. [Internet]. <http://www.fucsalud.edu.co/sites/default/files/2016-12/Memorias%20Poster%20Semilleros%201.pdf>
9. Peces R. Anticuerpos anti-Eritropoyetina recombinante (Comentario Editorial). *Nefrología.* 2003;XXIII(1):10-12.
10. Salceda S, Caro J. Hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha) protein is rapidly degraded by the ubiquitin-proteasome system under normoxic conditions. Its stabilization by hypoxia depends on redox-induced changes. *Biol. Chem. J Biol Chem.* 1997;272(36):22642-7.
11. Riveros A, Sánchez-Godoy JA, Buitrago N, Cristancho E. Evidencia del comportamiento circadiano de la EPO con dependencia del sexo e independencia de parámetros fisiológicos en jóvenes entrenados en la altura moderada. *Rev Med.* 2014;22(2):37-48.
12. McKeever K.H., Wickler S.J., Smith T.R. & Poole D.C. 2010. Effects of high altitude and exercise on plasma erythropoietin in equids. *Comp. Exerc. Phys.* 7(4):193-199.
13. Yoon D, Ponka P, Prchal JT. Hypoxia. 5. Hypoxia and hematopoiesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011;300(6):C1215-22.
14. Pesce JC. Mal Agudo de Montaña, edema cerebral y edema pulmonar de altura advertencias para trekkers y andinistas. 2008. [disponible en]: <http://www.argentinasmountains.com.ar/HtMI/Supervivencia/PDF/AmsSAMM.pdf>

15. Caramelo C, Peña Deudero JJ, Castilla A, Justo S, De Solis AJ, Neria F, Peñate S, Gonzalez-Pacheco FR. Response to hypoxia. A systemic mechanism based on the control of gene expression. *Medicina (B Aires)*. 2006;66(2):155-64.
16. Trompetero-González AC, Cristancho-Mejía E, Benavides-Pinzón WF, 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 La Univ Nac Colomb*. 2015;63(4):717-25.
17. Cardenas G. Fisiología de las grandes alturas. Disponible en: http://www.napaysunqu.com.ar/wp-content/uploads/FISIOLOGIA_DE_LAS_GRANDES_ALTURAS.pdf
18. Tobergt DR, Curtis S. *Compendium of Chemical Terminology (The "Gold Book")*. 2013.
19. Amaru R, Miguez H, Peñaloza R, Torres G, Vera O. Eritrocitosis patológica de altura: caracterización biológica, diagnóstico y tratamiento. *Revista Médica La Paz*. 2013;19(2):5-18.
20. Ashenden MJ, Dobson P, Boston TT, Emslie KR, Trout J, Hahn AG. Simulated moderate altitude elevates serum erythropoietin but does not increase reticulocyte production in well-trained runners. *Eur J Appl Physiol*. 2000;81(5):428-35.
21. Fernandez AC. Dosificación de hemoglobina y hematocrito en atletas Master de la Asociación Paceaña de Atletismo que residen en la altura. *Revista SCientífica*. 2012;10(1):7-11.
22. Chapman RF, Stray-Gundersen J, Levine BD. Individual variation in response to altitude training. *J Appl Physiol*. 1998;85(4):1448-56.
23. Huang HH, Han CL, Yan HC, Kao WY, Tsai CD, Yen DHT, et al. Oxidative stress and erythropoietin response in altitude exposure. *Clin Investig Med*. 2008;31(6):E380-E385.
24. Gore CJ, Hahn AG, Burge CM, Telford RD. VO₂max and haemoglobin mass of trained athletes during high intensity training. *Int J Sports Med*. 1997;18(6):477-82.
25. Trompetero-Gonzalez AC. Comportamiento de los indicadores de la eritropoyesis y el estado del hierro en población universitaria colombiana a diferentes alturas. *Univ Nac Colomb*. 2014;63(4):2014.
26. Imraya C, Wrightb A, Subudhie A, Roach R. Acute Mountain Sickness: pathophysiology, prevention, and treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2010;52(6):467-484.
27. Vargas Pinilla OC. Exercise and training at altitudes: physiological effects and protocols. *Rev. Cienc. Salud*. 2014;12(1):107-122.
28. Aguirre Siancas EE. Influencia de la hipoxia sobre el metabolismo óseo. Rol central del factor inducible por hipoxia. *An Fac med*. 2013;74(4):321-5.
29. Pugh CW, O'Rourke JF, Nagao M, Gleadle JM, Ratcliffe PJ. Activation of hypoxia-inducible factor-1; Definition of regulatory domains within the α subunit. *J Biol Chem*. 1997;272(17):11205-14.
30. Loredó-Abdalá A, Perea-Martínez A, Gloria D, López-Navarrete E. Artículo de revisión. *Acta Pediatr Mex*. 2008;29(4):210-4.
31. Schmidt W, Spielvogel H. Effects of chronic hypoxia and exercise on plasma erythropoietin in high-altitude residents. *Journal of Applied Physiology*. 1993;74(4):1874-1878.
32. Friedmann B, Frese F, Menold E, Kauper F, Jost J, Bärtsch P. Individual variation in the erythropoietic response to altitude training in elite junior swimmers. *Br J Sports Med*. 2005;39(3):148-53.
33. Harris NS. Altitude Illness Pulmonary Syndromes. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/773065-overview>
34. Tabin G. Chapter e51. Altitude Illness EN: *Harrison's Princ Intern Med* 18th Ed. 2012.
35. Arregui A, León Velarde F, Monge C, Neurología D De, Peruana U, Heredia C. Mal de montaña crónico entre mineros de Cerro de Pasco : Evidencias epidemiológicas y fisiológicas . *Rev Med Hered*. 1990;1(1).
36. Carod-Artal FJ. Cefalea de elevada altitud y mal de altura. *Neurología*. 2014;29(9):533-40.
37. Gutiérrez-Gómez VM, Hernández-Trujillo I, Reyes-Ramos G, Gómez- Guadarrama D. Edema pulmonar de altura. Presentación de cinco casos pediátricos. *Archivos de investigación materno-infantil*. 2014;6(3): 127-137.
38. Schwab M, Jayet PY, Allemann Y, Sartori C, Scherrer U. Edema pulmonar de altura modelo de estudio de la fisiopatología del edema pulmonar y de la hipertension pulmonar hipóxica en humanos. *Medicina (Buenos Aires)*. 2007;67(1):71-81.
39. Harris NS. Altitude Illness - Cerebral Syndromes Clinical Presentation. 2016. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/768478-clinical>