


Niveles de eritropoyetina y reticulocitos en residentes de bajas alturas migrantes a medianas alturas

Erythropoietin and reticulocyte levels in lowland residents migrating to middle altitudes

Manuel-Alejandro Peralta-González¹; Luisa-Fernanda Zanguña-Fonseca¹; Shirley-Gigiola Cruz-Rubio¹

Forma de citar: Peralta González MA, Zanguña Fonseca LF, Cruz Rubio SG. Niveles de eritropoyetina y reticulocitos en residentes de bajas alturas migrantes a medianas alturas. Rev Univ Ind Santander Salud. 2017; 49(4): 535-539. doi: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v49n4-2017002> 

Resumen

Introducción: La eritropoyetina es una alfa globulina glicosilada con producción renal en más del 90% en la vida adulta. Es la principal hormona en el mantenimiento constante de la masa eritrocitaria, aunque existen modificaciones en sus niveles asociados con el tabaquismo, anemias, EPOC y la migración de bajas a medianas o altas alturas. Esto último desencadena un proceso hipóxico que puede llegar a producir mal agudo de montaña. **Objetivo:** Describir el comportamiento de la eritropoyetina, el recuento de reticulocitos y su influencia, en procesos de adaptación a la altura. **Metodología:** Estudio descriptivo de corte transversal que incluyó 11 participantes provenientes de bajas alturas a quienes se les determinó la concentración sérica de eritropoyetina y el recuento de reticulocitos en un periodo de 28 días. **Resultados:** Ocho de los participantes presentaron un ascenso progresivo en los niveles séricos de eritropoyetina, uno mantuvo una curva plana y dos presentaron comportamiento atípico respecto a lo reportado en la literatura. **Conclusión:** La eritropoyetina es un factor fundamental que marca el comienzo de la eritropoyesis, cuya finalidad es mejorar el aporte de oxígeno en procesos de adaptación a la altura. Además, la hipoxia es un factor determinante en el inicio y desarrollo del mal agudo de montaña. El recuento de reticulocitos depende del estímulo proliferativo y anti-apoptótico de la eritropoyetina, así como de las concentraciones séricas de vitamina B12, hierro y ácido fólico.

Palabras clave: Eritropoyetina; Reticulocitos; Hipoxia; Eritropoyesis; Altura.

Abstract

Introduction: EPO is a glycosylated alpha globulin produced in more than 90% by kidneys through adult life, being a key hormone that regulated the erythrocytic mass. However, there are some modifications in the levels of this hormone that may be related to smoking, anemia, EPOC and migration to from low to higher altitudes, inducing hypoxic processes. Depending on the individual, it may produced the disease named as acute mountain sickness. **Objective:** To describe erythropoietin level modifications, reticulocytes count and its influence, on the adaptive process to altitude. **Methodology:** This is a transversal descriptive study including 11 participants from

1. Universidad de Boyacá. Colombia.

Correspondencia: Manuel Alejandro Peralta González. Dirección: Carrera 2 este 64-169 Tunja Colombia. Correo electrónico: manperalta@uniboyaca.edu.co. Teléfono: +57 301 6364469.

low altitudes places, whose EPO serum concentration and reticulocytes count was determined during 28 days. **Results:** Eight participants presented a progressive increase in EPO serum levels, one participant exhibited a constant level and two more showed atypical results according to previous literature. **Conclusion:** EPO is a key factor for determining the erythropoiesis beginning, as its objective is to improve the oxygen provision during altitude adaptation processes by increasing its concentration in blood due to hypoxic stimulus. Besides, hypoxia is a determinant factor in the beginning and development of acute mountain sickness. The reticulocytes count depends also on the EPO proliferative and anti-apoptotic stimulus, and on the serum concentrations of B12 vitamin, iron and folic acid.

Keywords: Erythropoietin; Reticulocytes; Hypoxia; Erythropoiesis; Altitude.

Introducción

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glicoproteica producida en gran proporción por el riñón, tiene la capacidad de regular la producción de glóbulos rojos siendo altamente específica sobre las células eritroides medulares^{1,2}. La principal función de la EPO está dada en la regulación de la eritropoyesis, mediante el control de la proliferación, diferenciación y supervivencia de los progenitores eritroides. Bajo condiciones hipóxicas, las subunidades de factor inducible de la hipoxia 1α con 1β se dimerizan en el núcleo y el complejo resultante activa la expresión de EPO, por lo tanto, la producción de esta hormona está directamente relacionada con el grado de hipoxia que se genera en medianas y altas alturas³. Para la evaluación de la EPO se tiene en cuenta que el recuento de reticulocitos, lo que permite inferir el comportamiento de la hormona, contando con un estímulo ya presente como el fenómeno hipóxico que genera la altura⁴.

En poblaciones donde por efecto de la presión barométrica no hay hipoxia tisular, es decir se encuentran a nivel del mar, se requiere de un menor número de hematíes en comparación de las poblaciones provenientes de elevadas alturas donde existe disminución en la presión barométrica y por tanto un incremento del número de hematíes para llevar a cabo el transporte del oxígeno disponible¹; tomando como referencia la literatura en la que se relaciona la exposición aguda a la hipoxia y el incremento de la eritropoyetina endógena, en gran medida podrían estar relacionados con la respuesta individual y la estimulación en la producción de la hormona, el género y la población^{5,6}.

Cuando se presentan migraciones a zonas extremas de altitud o por encima de los 2500 m.s.n.m. pueden presentarse afecciones como el llamado “mal de altura” o mal agudo de montaña (MAM) que genera manifestaciones clínicas complejas, relacionadas con dificultad respiratoria, mareo, cefalea, trastornos del

sueño, náuseas o vómitos, fatiga física y cognitiva, inapetencia y otras condiciones más graves que podrían desencadenar la muerte como el edema pulmonar de altura y edema cerebral de altura^{2,7}.

Metodología

Los once (11) individuos que participaron en el estudio para la determinación de niveles séricos de EPO y recuento de reticulocitos fueron estudiantes de primer semestre de la universidad de Boyacá en proceso de migración a medianas alturas; los participantes del presente estudio fueron seleccionados a través de la información dada por cada programa de la universidad de Boyacá, sede Tunja, y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: ser mayores de 18 años, procedencia de zona con altura inferior a 1000 m. s. n. m. y no haber estado en alturas superiores a los 1500 m. s. n. m. en los tres meses previos al estudio. Como criterios de exclusión: que hayan donado o recibido sangre en los últimos tres meses, personas que tengan el hábito de fumar, diagnóstico de anemia o enfermedad respiratoria, diagnóstico de enfermedad renal y participantes que cambien de altitud durante el estudio.

Los participantes firmaron el consentimiento informado y en cada uno se realizó cuatro tomas de muestras sanguíneas semanales, durante un periodo de 28 días, realizando la primera toma en las primeras 24 horas de exposición a la altura; en cada toma de muestra se extrajo muestra sanguínea en dos tubos (uno seco para determinación de EPO por enzimoimmuno análisis y otro con EDTA para el recuento de reticulocitos).

Los resultados obtenidos se analizaron a través del paquete estadístico SPSS versión 21.0; realizando análisis univariado para las variables descriptivas teniendo en cuenta medidas de tendencia central, promedios, desviación estándar e intervalos de confianza.

Resultados y discusión

Los resultados permiten evidenciar un incremento progresivo de la EPO desde la primera muestra en ocho de los participantes (72,7%), dos de los participantes presentaron un comportamiento atípico respecto a lo reportado en la literatura según el proceso de hematopoyesis, atribuido a que estos probablemente realizaron cambios en la altitud que no fueron notificados a los investigadores, uno de los participantes no mostró variación en la concentración sérica de EPO (**Figura 1**).

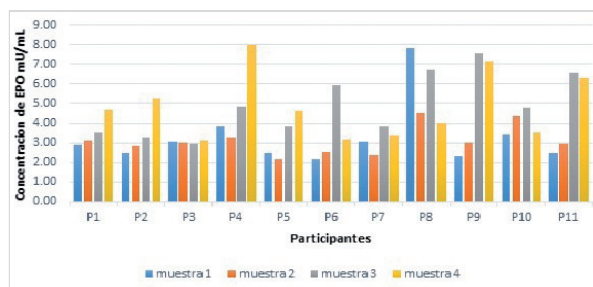


Figura 1. Concentraciones séricas de EPO endógena de migrantes de bajas a medianas alturas

La exposición a la altura genera un proceso hipóxico que el organismo intentará corregir rápidamente, para lo cual es fundamental que la EPO estimule los progenitores eritroides. La hipoxia es una condición fisiológica que consiste en la disminución de la presión parcial de oxígeno en sangre y en tejidos, pudiendo llegar a comprometer la función de órganos⁵.

En siete de los participantes (63,6%), se evidencia en la cuarta muestra un descenso y estabilización en el recuento de reticulocitos, esto probablemente relacionado con la estabilización de la presión parcial de oxígeno en sangre. El recuento de reticulocitos depende además del estímulo proliferativo y anti apoptótico de la EPO, de factores como las concentraciones vitamina B12, hierro y ácido fólico, lo que permite la síntesis de la hemoglobina y el incremento en la capacidad de transporte de oxígeno, con el objetivo de disminuir la sintomatología asociada al MAM.

Es posible observar un comportamiento atípico en los participantes 9 y 10 en los cuales se observa una disminución del recuento de reticulocitos a medida que aumenta el tiempo de exposición del proceso hipóxico, (**Figura 2**).

Con respecto al tiempo de máxima concentración y de estabilización sérica de EPO en mediana altura, el estudio reportado por Friedmann a una altura de 2.500 m. s. n. m, muestra que los participantes comenzaron

con un incremento en la concentración de EPO a partir de las cuatro horas de exposición a la altura y alcanzaron el pico máximo en uno a dos días de exposición. De igual manera Chapman reportó en un estudio en atletas a 2500 m. s. n. m en el cual los dividió en dos grupos (respondedores y no respondedores) en los respondedores observó un aumento en la EPO a partir del segundo día y se mantuvo hasta el día 14, mientras que en los no respondedores se mantuvo una curva plana^{8,9}.

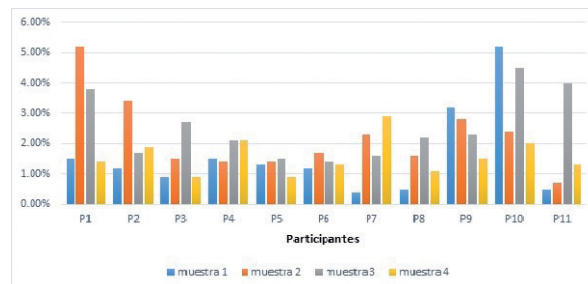


Figura 2. Recuento de reticulocitos en migrantes de bajas a medianas alturas

En el presente estudio no es posible establecer el tiempo de máxima concentración y estabilización de la hormona debido a que se puede observar en algunos participantes un incremento de la hormona aun al día 28 de exposición, esto es explicable debido a que en los estudios mencionados previamente los participantes fueron sometidos a un esfuerzo físico, además de ser deportistas de alto rendimiento.

Como respuesta a los resultados de variabilidad interindividual, Friedmann (2005) 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 durante un periodo de hasta 14 días, después de esto la concentración sérica de EPO disminuye y se puede llegar a encontrar de nuevo valores iguales a los reportados en normoxia⁹.

La hipoxia es una respuesta a varios factores como el tabaquismo, la inhalación de gases o la exposición a medianas o altas alturas, debido a que esta conlleva a una serie de respuestas que terminan con el incremento en la producción de eritrocitos; existiendo hipoxia transitoria durante el ejercicio, en sepsis o en tejidos traumatizados e hipoxia crónica en la altura o en zonas tisulares menos oxigenadas¹⁰. Los niveles de EPO se mantuvieron dentro de la variabilidad biológica y se puede evidenciar un incremento de la concentración sérica de EPO en la mayoría de los participantes.

Con relación a las concentraciones séricas de EPO endógena y el recuento de reticulocitos con el cambio de altitud, la eritropoyesis es un proceso que se realiza a partir de células madre pluripotentes en condiciones de normalidad en la médula ósea en el adulto, donde las células progenitoras morfológicamente indiferenciadas y las células precursoras ya diferenciadas dan origen a los eritrocitos^{11,12}.

En deportistas se ha encontrado que el entrenamiento a alturas medias durante un corto periodo de tiempo, logra incrementar considerablemente la EPO, sin embargo, aunque los atletas practiquen el mismo deporte, un grupo de estos pueden llegar a variar los niveles de EPO 4, siendo múltiples las causas de esta variación, como la complejidad y el tiempo de ejercicio, la altitud a la que se realiza, puede constituir factores externos que se pueden controlar⁸.

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 hormona¹³, 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^{11,14}, permitiendo la liberación de grandes cantidades de EPO.

Conclusiones

La respuesta eritropoyética no solo depende del incremento de la concentración sérica de EPO, sino del aporte de oligoelementos (vitamina B12, hierro, ácido fólico) y la respuesta individual es un factor que influye directamente en los resultados debido a que no todas las personas e incluso no todas las poblaciones responden de igual forma a la exposición a la altura¹⁵.

El comportamiento fisiológico de los niveles séricos de EPO y la subsecuente respuesta eritropoyética depende de la variación interindividual e incluso de la no respuesta como es el caso de uno de los participantes en el presente estudio, así como reporta Chapman¹³ en su estudio, donde pese a la exposición a la altura el individuo no presenta modificación en la curva de concentración sérica de EPO; lo anterior se explica parcialmente por factores fisiológicos, como los que reflejan la distribución de O₂ en los tejidos productores de eritropoyetina¹⁶. La sobreproducción de Epo se relaciona directamente con eritrocitosis y la deficiencia es la causa primaria de anemia en la enfermedad renal crónica y un factor que contribuye en las anemias de la inflamación crónica y el cáncer¹⁷.

Recomendaciones

Continuar con el estudio llevando a seis o más el número de tomas de muestra en la población de estudio puesto que en el presente estudio no fue posible establecer el tiempo de estabilización sérica de la EPO.

Formular proyectos donde se determine los niveles séricos de vitamina B12, hierro, ácido fólico como predictores del comportamiento eritropoyético en migrantes de bajas a medianas alturas.

Ampliar la población participante en el estudio con el fin de obtener datos estadísticamente significativos.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a la Universidad de Boyacá y cada uno de los participantes en el estudio.

Consideraciones éticas

Las participantes diligenciaron consentimiento informado y el trabajo contó con el aval del comité de bioética de la Facultad de ciencias de la salud.

Conflicto de interés

Los autores no declaran ningún conflicto de interés

Referencias

1. Marsden JT. Erythropoietin- measurement and clinical applications. *Ann Clin Biochem.* 2006; 43(Pt 2): 97-104. DOI: 10.1258/000456306776021553.
2. Aguilera JC. Eritropoyetina humana recombinante. Departamento de investigación y Desarrollo. laboratorios CILAG, S.A. Vol. 7, Biseden. 1988; 5-10.
3. Jelkman W. The disparate roles of cobalt in erythropoiesis and doping relevance. *O J Hematol.* 2012; 3: 3-6. DOI: 10.13055/ojhmt_3_1_6.121211 .
4. Wagner P. El factor HIF-1 inducido por la hipoxia y la sensibilidad al oxígeno. Rol del hierro intracelular. *Acta Méd. Peruana.* 2011; 28(3).
5. Cabrera García L, Ruíz Antorán B, Sancho López A. Eritropoyetina: revisión de indicaciones. *Inf Ter Sist Nac salud.* 2009; 33: 3-9.
6. Ira Stuart. *Fisiología Humana.* 12ª edición. ISBN: 978-607-15-0607-8 Igarss: 1-810. 2014.
7. Calderon Velez JC. El Factor Inducible Por la hipoxia y la actividad física. *Iatreia.* 2007; 20(2): 160-166.

8. Vargas Pinilla OC. Exercise and training at altitudes: physiological effects and protocols. *Rev Cienc Salud*. 2014; 115-130.
9. Wagner Grau P. El factor HIF-1 inducido por la hipoxia y la sensibilidad al oxígeno. Rol del hierro intracelular. *Act Méd Peruana* 28(3): 8-163.
10. 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): E380-385.
11. García MB, Rubio SC. Interacción fisiológica de la hormona eritropoyetina, relacionada con el ejercicio físico en altitud moderada y alta. *Rev Investig Salud Univ Boyacá*. 2016; 1(1): 73-96.
12. Cardenas DG. Fisiología de las grandes alturas. *Fisiol Ren Altura*. 2011; 7-14.
13. Chapman RF, Stray-Gundersen J, Levine BD. Individual variation in response to altitude training. *J Appl Physiol*. 1998; 85(4): 1448-1456.
14. Friedmann-Bette B. Classical altitude training. *Scand J Med Sci Sports*. 2008; 18(1): 11-20. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2008.00828.
15. Tobergte DR, Curtis S. Fisiología medica. *J Chem Inf Modeling*. 2013; 53: 1689-1699.
16. 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.
17. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*. 2011; 589(6): 1251-1258. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.195057.