

Variaciones eritrocitarias en poblaciones residentes a diferentes niveles altitudinales (Provincia de Jujuy)

Erythrocyte variations in resident populations at different altitudinal levels (Jujuy Province)

Buys MC, GuerraL, Bejarano I

INBIAL-UNJu

bejarano699@yahoo.com.ar



POLIGLOBULIAS
NO CLONALES

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 371-379
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: variaciones eritrocitarias, nivel altitudinal, poblaciones jujeñas.

Keywords: erythrocyte variations altitudinal level Jujuy populations

Introducción

Más de 200 millones de personas en el mundo habitan en ambientes de altura por encima de los 2500 msnm, de las cuales 3 millones lo hacen en la Argentina⁽¹⁾. De acuerdo a registros censales para la provincia de Jujuy, el 9% de su población habita en este ambiente en particular, la cual representa un factor evolutivo de gran importancia debido a la permanencia de su acción sobre las poblaciones expuestas a ella y al hecho de que ninguna adaptación cultural o tecnológica permite disminuir o superar sus efectos⁽²⁾.

Las poblaciones más antiguas que viven en ambientes de altura son las radicadas en el Tibet y en las

zonas altas de Etiopía⁽³⁾. Con tiempo intermedio de antigüedad se encuentran las poblaciones andinas y de menor antigüedad zonas altas de Norte América y recientemente, se ha estudiado en China, a la etnia Han que habita en el Tibet⁽⁴⁾.

El hábitat de estas poblaciones se caracterizan por estar expuestas a diferentes condicionantes como ser hipoxia, gran amplitud térmica, baja humedad relativa, escaso aporte nutricional y alta radiación cósmica⁽⁵⁻⁶⁾ que se asocian al ambiente de la altura como un complejo fijo de tensiones. Por consiguiente, la evaluación de las poblaciones expuestas a ella genera inicialmente compensaciones fenotípicas y

post, varias generaciones, adaptación genotípica.

En este marco de situación se produce una elevación del número de glóbulos rojos y de la concentración de hemoglobina (Hb), los cuales se incrementan con la altitud, produciendo una eritrocitosis excesiva que es desventajosa para la adaptación⁽⁷⁾. Por ello resulta importante conocer cómo se regula la aparición de la eritrocitosis excesiva (EE).

En busca de ampliar este conocimiento se estudió que la eritropoyetina (Epo) es una hormona producida a mayor nivel por el riñón. Efectivamente, los niveles de Epo en suero están aumentados en los nativos de altura, sin embargo, en los casos con eritrocitosis excesiva los niveles de Epo no son diferentes a los nativos de altura que no tiene este exceso⁽⁸⁻⁹⁾, otros factores participarían en la EE como lo demuestra otro estudio⁽¹⁰⁾ que muestra que la EE estaría asociada con la disminución plasmática del receptor soluble de eritropoyetina (sEpoR).

En nuestro caso, la provincia de Jujuy presenta una marcada particularidad, ya que las poblaciones que habitan su territorio se distribuyen en cuatro áreas geográficas bien diferenciadas comprendidas entre los 500 y los 3700 msnm. Esta característica hace que las poblaciones humanas difieren entre sí respecto a la variables auxológicas y hematológicas⁽¹¹⁾. Estas diferencias obedecen a un vasto rango de factores ambientales y genéticos al estar en presencia de un componente multifactorial.

En este sentido existen numerosos antecedentes bibliográficos sobre el análisis de las diferencias interpopulacionales atribuidas a la preponderancia de alguna de las partes del binomio genético-ambiental⁽¹²⁾. Las poblaciones jujeñas, localizadas sobre un gradiente altitudinal, se encuentran sometidas al efecto de un factor ambiental de gran importancia, representado por la altura geográfica y los factores asociados a la misma (socioeconómicos, sanitarios, climáticos, etc.).

Se han establecido algunos rasgos que caracterizan al crecimiento y desarrollo de las poblaciones de altura respecto a otras, de relativa similitud socioeconómica, situadas más próximas al nivel del mar. Entre estos rasgos podemos mencionar: crecimiento lento en períodos más prolongados, retraso del brote puberal del crecimiento en talla, aumento del volumen torácico, alargamiento del tronco con relación a la talla total con predominancia de la parte torácica sobre la abdominal⁽¹³⁾, maduración ósea y sexual

tardía⁽¹⁴⁻¹⁵⁾ y reducción del peso al nacimiento⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Menos estudiadas han sido las características hematológicas, aunque la tradición científica de este tipo de estudios para la provincia de Jujuy permite plantearnos que desde el año 1960, el Instituto de Biología de la Altura (INBIAL) de la Universidad Nacional de Jujuy comienza a reportar investigaciones sobre valores hematológicos en poblaciones de altura jujeñas.

De esta manera Scaro y col.⁽¹⁹⁾ realizaron determinaciones sobre la actividad eritropoyética en extractos alcohólicos de orina de sujetos residentes en diferentes niveles de altura, y otra demostración en el plasma de sujetos (que vivían permanentemente) a 3400 msnm.

Otros estudios realizados por Buys y col.⁽²⁰⁾ referidos a valores hemáticos maternos y de recién nacidos residentes a diferentes niveles de altitud (1200 y 3480 msnm) permitieron observar en los mismos el ajuste que impone la mayor altura, expresada en valores de hematocrito y actividad eritropoyética observada en bioensayos. Este estudio da cuenta de que la presión atmosférica y, por consiguiente, la presión de los gases, están influenciadas por la altitud sobre el nivel del mar, las condiciones geográficas, la temperatura, la densidad del aire, la cantidad de vapor de agua (humedad), radiaciones ionizantes, la presencia de nubes y la velocidad del viento (ocasionada por los cambios de temperaturas) que son parte de este complejo ecológico andino.

Así el hombre que habita en estos ambientes en particular, se convierte en un atractivo modelo de investigación que revela cómo responden los diferentes órganos y sistemas operando de manera armoniosa e integrada para vivir adecuadamente a lo que el medio ambiente le propone, situación inviolable e inmodificable por el hombre.

En la presente ponencia nos proponemos evaluar la respuesta hematopoyética en el habitante de altura. Nos referimos específicamente a la respuesta eritropoyética en el organismo, teniendo en cuenta que al momento de definir anemia, según altura sobre el nivel del mar, debe diferenciarse entre "eritrocitosis fisiológica" (EF) de "eritrocitosis excesiva" (EE), definiendo esta última como el valor que corresponde a más de dos desvíos estándar del valor medio de la hemoglobina, como sucede en algunas anomalías genéticas o somáticas, como por ejemplo en la mutación de receptores de eritropoyetina⁽²¹⁾.

Marco conceptual

Podemos definir a la hipoxia como la disminución de la cantidad de oxígeno suministrado por la sangre a los órganos, es una consecuencia de la hipoxemia que es la disminución de la cantidad de oxígeno transportado por los glóbulos rojos.

La hipoxia ocurre en todos los órganos y sistemas; se puede presentar como:

1. *Hipoxia hipóxica: incluye todos los tipos donde no hay suficiente oxígeno en el alvéolo, se asocia con PaO₂ baja.*
2. *Hipoxia anémica: cursa con cantidades disminuidas de Hb oxigenada.*
3. *Hipoxia isquémica: cursa con menor flujo sanguíneo como en la insuficiencia cardíaca y la isquemia renal.*
4. *Hipoxia histotóxica: la célula sin capacidad para utilizar oxígeno.*

La altitud genera la “hipoxia-hipóxica” y es a la que nos referiremos en esta presentación. La hipoxia hipobárica y la disminución de la presión parcial del oxígeno atmosférico, se incrementan en relación inversa a la altitud.

La Sociedad Panamericana de la Salud en Lima, Perú, noviembre del 2011, en reunión de expertos, coinciden que por cada 1.000 m que se asciende, la concentración de hemoglobina aumenta en 1,52 g/dl⁽²²⁾ y acuerdan la siguiente clasificación de “altitud”, según msnm:

- a. Baja : ≤ de 2.500 msnm
- b. Moderada entre 2.500-3.999 msnm, donde algunos signos de hipoxia comienzan a detectarse.
- c. Gran altitud ≥ 4.000 msnm, donde las respuestas a los efectos de la severidad del ambiente convierte a sus habitantes en un modelo interesante de capacidad humana en tolerar la menor presión de oxígeno en el aire inspirado para estudiar respuestas de adaptación⁽²³⁻²⁴⁾.

Surgen así patrones exitosos en el organismo que ejercitan su capacidad para tolerar esta situación, transitando por etapas de: “acomodación”, respuesta inicial a la exposición aguda a la hipoxia, con una respuesta cardio-respiratoria (aumento de la ventilación y la frecuencia cardíaca); “aclimatación”, individuos expuestos temporalmente a la altura, que les permite tolerar la misma, incrementando la eritropoyesis; incrementa la concentración de he-

moglobina mejorando la capacidad de transporte de O₂ y “adaptación”, proceso de aclimatación natural que se encuentra en el hombre andino que permite a los individuos nacer, crecer y reproducirse sin dificultad, esto requiere el paso de muchas generaciones donde entran en juego probables variaciones genéticas⁽⁸⁾.

Efectos sobre los componentes de la sangre

Sobre el hematocrito (Hto): la exposición aguda a la altitud ocasiona el incremento del Hto principalmente por la modificación del volumen plasmático. La exposición prolongada genera una respuesta que tiende a incrementar la cantidad de glóbulos rojos (GR) como una forma de adaptación a la hipoxia. Probablemente la hipoxia favorezca a una respuesta adecuada en la producción de GR implicada con la disponibilidad de hierro. El incremento del Hto muestra correlación lineal con la disminución de la PO₂. El número de GR es una consecuencia del incremento en la producción de EPO, que además estimula la expresión de enzimas glicolíticas, de transportadores de membrana de glucosa e inhibe la apoptosis de los GR.

Se ha asumido que el cambio en la entrega de oxígeno al tejido renal es el factor clave para la producción de EPO en la altitud, aún no confirmada en estudios humanos. La entrega de oxígeno al riñón está regulada no sólo por el flujo sanguíneo renal y por el contenido arterial de oxígeno, sino que además depende del gasto cardíaco, de la afinidad de la Hb por el oxígeno, de la diferencia entre el contenido y la utilización del oxígeno por las células renales, lo cual no necesariamente está relacionado con la saturación arterial de oxígeno⁽²⁵⁾. Los mecanismos genéticos adaptativos en diferentes poblaciones del Himalaya, tiene mayor efecto en la respuesta ventilatoria y menos consecuencias en el hematocrito, a diferencia de las poblaciones estudiadas en los Andes⁽²⁶⁾.

Sobre la concentración de hemoglobina (Hb): la exposición a la altitud genera incremento de la Hb como un estadio de compensación a la altura el cual puede ser incompleto. El hombre andino y miembros de la familia Han posee niveles de Hb más elevados, que los nativos del Himalaya a la misma altitud⁽²⁷⁾.

También se han documentado diferencias entre poblaciones de la misma altitud, lo que hace suponer que las distintas respuestas estén relacionadas con el tiem-

po de estancia y con factores como el mayor o menor mestizaje⁽²⁸⁾. Mientras la Hb es un componente clave para el transporte de oxígeno, su utilidad como marcador de adaptación a la altitud todavía no es clara⁽²⁹⁾. Sobre el volumen sanguíneo y volumen plasmático: el ajuste hematológico más importante durante la exposición a la altura es el incremento de la capacidad sanguínea para transportar oxígeno. Los factores que cuentan para esta adaptación son: la disminución inicial del volumen plasmático y el ulterior incremento en la síntesis de Hb y eritrocitos. Los cambios dependen del tipo de exposición, así como del tiempo de las mismas.

La exposición a la altura se asocia con cambios en la distribución de los fluidos dentro de los diferentes compartimientos. La disminución del volumen plasmático tiene como consecuencia el incremento en la concentración de eritrocitos, hemoconcentración.

Adaptación humana al medio ambiente altitudinal

Con el profesor Carlos Monge⁽²⁵⁾, hace más de 70 años, se conoce el primer modelo “andino de adaptación en altura”, la “eritrocitosis”, para satisfacer un incremento en el transporte de oxígeno a todas las células del organismo, y compensar la hipoxia tisular⁽³⁰⁾.

Este modelo andino se mantuvo universal hasta los últimos diez años, cuando grupos de investigadores de continentes diferentes informan que la respuesta del hombre a la “hipoxia hipobárica o ambiental” no siempre se satisface con aumento de eritrocitos y/o hipoxia tisular, existiendo otros mecanismos no hematológicos que, de alguna manera, contribuyen con el transporte de oxígeno^(26,27,31).

De acuerdo al análisis de una serie de estudios, se concluye que los hombres andinos, a diferencia de aquéllos del Himalaya, tienen una capacidad limitada para la adaptación a la altura. Esto se basa, entre otros, en que los valores del hematocrito y de la hemoglobina son menores en los nativos de los Himalayas (sherpas) que en los andinos viviendo a una misma altitud. Es probable que diferencias genéticas, como la antigüedad de la población humana en los Himalayas, favorezca la adaptación a la altura⁽³⁾. La población tibetana responde a altitudes superiores a 4000 msnm aumentando la concentración de hemoglobina, mientras que la población andina, aunque de manera moderada, ya responde a elevaciones de 1600 m, es decir que los tibetanos requieren un estímulo más fuerte y obtienen una respuesta menor. Otro rasgo es el porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina, parámetro que también se utiliza en la evaluación del estrés hipóxico⁽³²⁾.

Otra área de gran altitud, Etiopía en África Oriental, sería un tercer patrón de adaptación, respondiendo a la hipoxia hipobárica de manera diferente a los andinos y tibetanos. Esta última se asemeja a los etíopes en exhibir una leve eritrocitosis, pero se diferencian en que no presentan hipoxemia arterial⁽³³⁾.

Los andinos y tibetanos tienen una menor saturación de oxígeno. Los resultados en Etiopía son únicos debido a que la saturación media de oxígeno está dentro de rangos normales para el nivel del mar, transfiriendo oxígeno suficiente a la sangre arterial, evitando la hipoxemia en un ambiente de hipoxia hipobárica. Por lo tanto la colonización humana de los tres altiplanos presentaría respuestas biológicas diferentes (**Tabla 1**).

Tabla 1. Tres patrones de adaptación a gran altitud hipoxia se identifican mediante la comparación de la presencia (+) o ausencia (-) de la hipoxemia arterial y eritrocitosis

	Presión parcial de oxígeno inspirado, % del nivel del mar	Eritrocitosis	Hipoxemia arterial
Nivel del mar	100	-	-
Etíope	64	-	-
Tibetano	60	-	+
Andino	60	+	+

Existen numerosos antecedentes que abordan el tema. Así, por ejemplo, estudios realizados por Buys y col.⁽³⁴⁾, referidos a valores hemáticos materno y de recién nacidos residentes a diferentes niveles de altitud (1200 y 3480 msnm), observan en los mismos el ajuste que impone la mayor altura expresadas en valores de hematocrito y actividad eritropoyética observada en bioensayos.

La prevalencia de anemia y deficiencia de hierro en embarazadas y sus recién nacidos a 1200 msnm es el resultado de otro estudio de Buys y col.⁽²³⁾. Estos estudios reportan la prevalencia de anemia en embarazadas a término en un 67% y en sus recién nacidos en un 46% resultando la reservas de hierro en éste último independientes de las maternas.

Bejarano y col.⁽³²⁾ a través del hematocrito analizan la prevalencia de anemia en escolares jujeños en dos grupos etáreos de 4-6 años y entre 11 y 14 años a 1200 msnm, siendo la misma baja en ambos sexos y grupos de edad. Por su parte Buys y col.⁽³⁴⁾ determinaron la prevalencia de anemia y deficiencia de hierro en un población de escolares de 12 años residentes a 1200 msnm. En esta población el porcentaje de anemia está por debajo del 4,95, valor que, de acuerdo a la categorización establecida por la OMS⁽³⁵⁾ en estudios poblacionales, se encontrarían fuera del riesgo poblacional de anemia. Sin embargo la deficiencia de hierro es considerable en estas poblaciones.

Factor inducido por hipoxia

Se tiene evidencia de la existencia de un factor que aumenta la expresividad de múltiples proteínas bajo condiciones de hipoxia, el cual ha sido denominado factor inducido por la hipoxia (HIF), asociado a la expresividad de la EPO. Se trata de un heterodímero constitutivo del cromosoma 14⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Este factor es una proteína conformada por al menos dos subunidades 1- α y 1- β . La subunidad HIF-1- α se inactiva mediante hidroxilación en condiciones de normoxia, pero ante la hipoxia, se dimeriza con la subunidad 1- β para conformar el dímero activo. El dímero se liga al gen de la EPO para facilitar su expresión, estimulando así la eritropoyesis. Es decir que en condiciones de normoxia, el HIF es sintetizado y degradado a la vez, pero en hipoxia es rescatado de la degradación proteasomal, lo que le permite traslocar en el núcleo donde se dimeriza con la HIF constitutiva⁽³⁹⁾.

La exposición a la hipoxia conduce a la expresión del HIF que induce la expresión de la eritropoyetina (EPO), lo que se refleja en incremento de la producción de Hb y glóbulos rojos.

Los nativos de la altitud pueden pues exhibir adaptaciones fenotípicas diferentes. Por tal motivo la respuesta será dependiente de la adaptación adquirida; basándose en la frecuencia ventilatoria o en el incremento del transportador de oxígeno.

Regulación hormonal en el metabolismo del hierro: eritropoyetina, hepcidina y testosterona

Avances en el conocimiento de la fisiología del hierro han puesto en evidencia que se trata de un proceso complejo regulado a través de funciones altamente especializadas por algunos grupos de células y el accionar de múltiples proteínas genéticamente programadas. Estos aportes contribuyen a esclarecer el comportamiento en la regulación de la actividad eritropoyética y el metabolismo del hierro en zonas de altura⁽⁴⁰⁾.

En el año 2001 y de manera simultánea, dos grupos de investigadores, reconocen el aislamiento de una proteína, la hepcidina, como molécula reguladora central en la homeostasis del hierro^(21,22).

Es una hormona sintetizada principalmente en el hígado que circula en el plasma unida a alfa-2 macroglobulina, la que se elimina por orina. La regulación de la expresión de la hepcidina parece realizarse a nivel de la transcripción del gen HAMP, ubicado 19q13, comportándose como un ferrostato en el organismo, accionando positivamente en los procesos inflamatorios y en sobrecarga del hierro.

Recientemente se ha demostrado que la testosterona en humanos inhibe los niveles de hepcidina incrementando con ello la absorción intestinal del hierro⁽³⁰⁾.

Regulación negativa de la síntesis de hepcidina

La regulación de la síntesis de la hepcidina responde a: la ferropenia, la hipoxia y a la regulación hormonal (EPO, testosterona) (**Figura 1**)⁽²⁵⁾.

En la hipoxia: aumenta la actividad de la eritropoyesis por hipobaría (como ocurre en situaciones en las regiones de altura), aparece el factor inducible por hipoxia (HIF) que, por diferentes mecanismos, actúa produciendo la regulación negativa de la hepcidina⁽²⁵⁾.

En condiciones de hipoxia el HIF no es degradado

porque las prolinhidroxilasas están inhibidas y se une al promotor de la hepcidina (gen HAMP) para suprimir expresión de hepcidina.

Regulación hormonal: las hormonas cumplen una función importante en el llamado proceso de adaptación a la altura. En la regulación de la eritropoyesis intervienen dos hormonas: la testosterona y la eritropoyetina⁽²⁵⁾ cuya función es inducir la mayor producción de eritrocitos.

Los efectos eritropoyéticos que ejerce la testosterona son:

- Actuando directamente sobre la médula ósea, a nivel de los eritroblastos policromatófilos.
- A través de la hipoventilación que reduce la saturación arterial de oxígeno produciendo hipoxemia, estimulando la eritropoyesis.
- Otra acción que ejerce la testosterona en los humanos es inhibir los niveles de hepcidina incrementando la mayor absorción del hierro.

En la exposición a la altura el aumento de los niveles de testosterona contribuye a regular la hipoventilación, efecto beneficioso para la exposición transi-

toria o aclimatación, no así para el sujeto residente permanente en la misma. El estímulo a la hipoventilación, si fuera permanente, conduciría a una eritropoyesis excesiva o mal crónico de montaña.

La EPO es una glicoproteína cuya función principal es la regulación de glóbulos rojos en sangre y con ellos en todos los procesos relacionados con la formación de energía por vía aeróbica. Los valores de Epo presentan una cierta variabilidad a lo largo del tiempo, tienen un ritmo circadiano, con valor máximo entre las 4 de la tarde y las 10 de la noche, con valor mínimo en las primeras horas de la mañana. La regulación de la Epo se realiza en base a los cambios que las variaciones del oxígeno producen en el llamado HIF. La hormona es muy sensible a los cambios de disponibilidad de oxígeno en los tejidos (**Figura 2**).

En los nativos de las zonas andinas el nivel de EPO es variable, no habiendo una correlación directa entre los valores de EPO y eritrocitosis excesiva en los nativos de altura al correlacionarlos con aquéllos que viven en la altura sin esa condición⁽²⁴⁾.

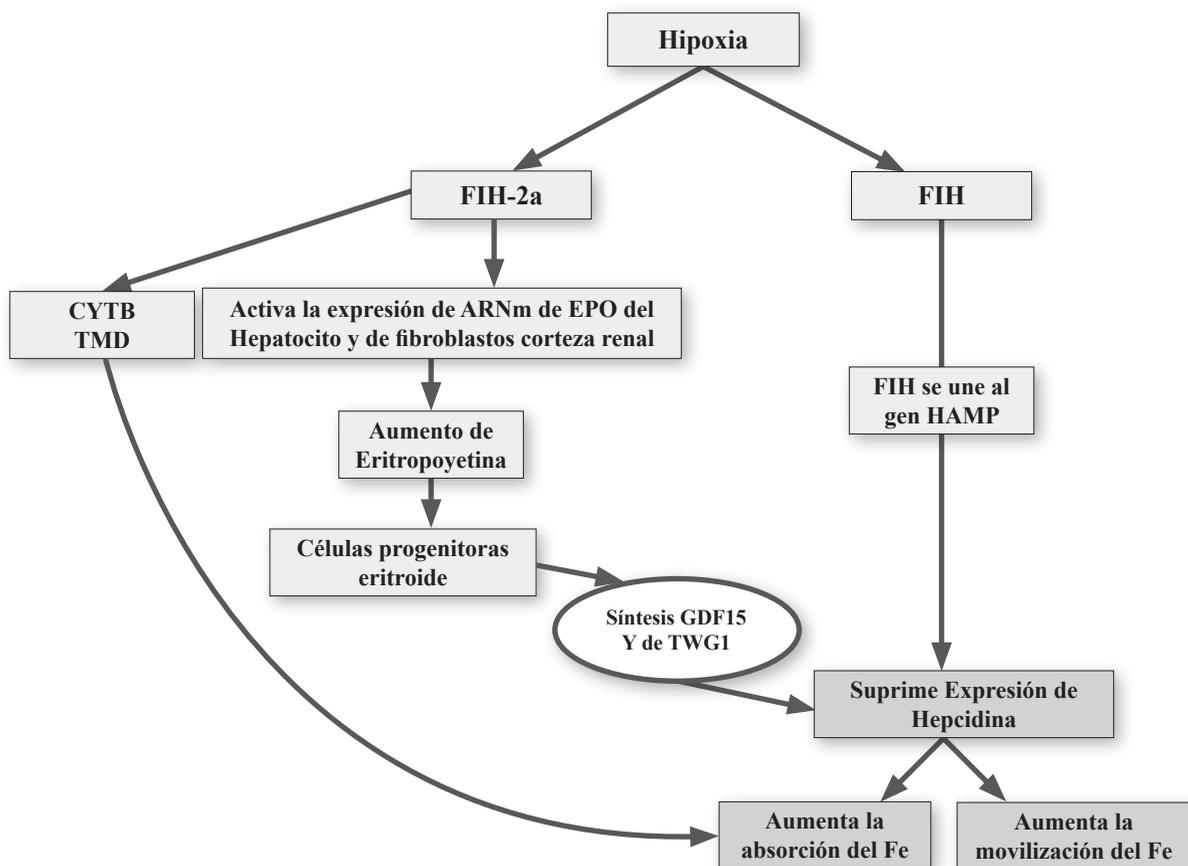


Figura 1. Regulación negativa de la síntesis de hepcidina en la hipoxia

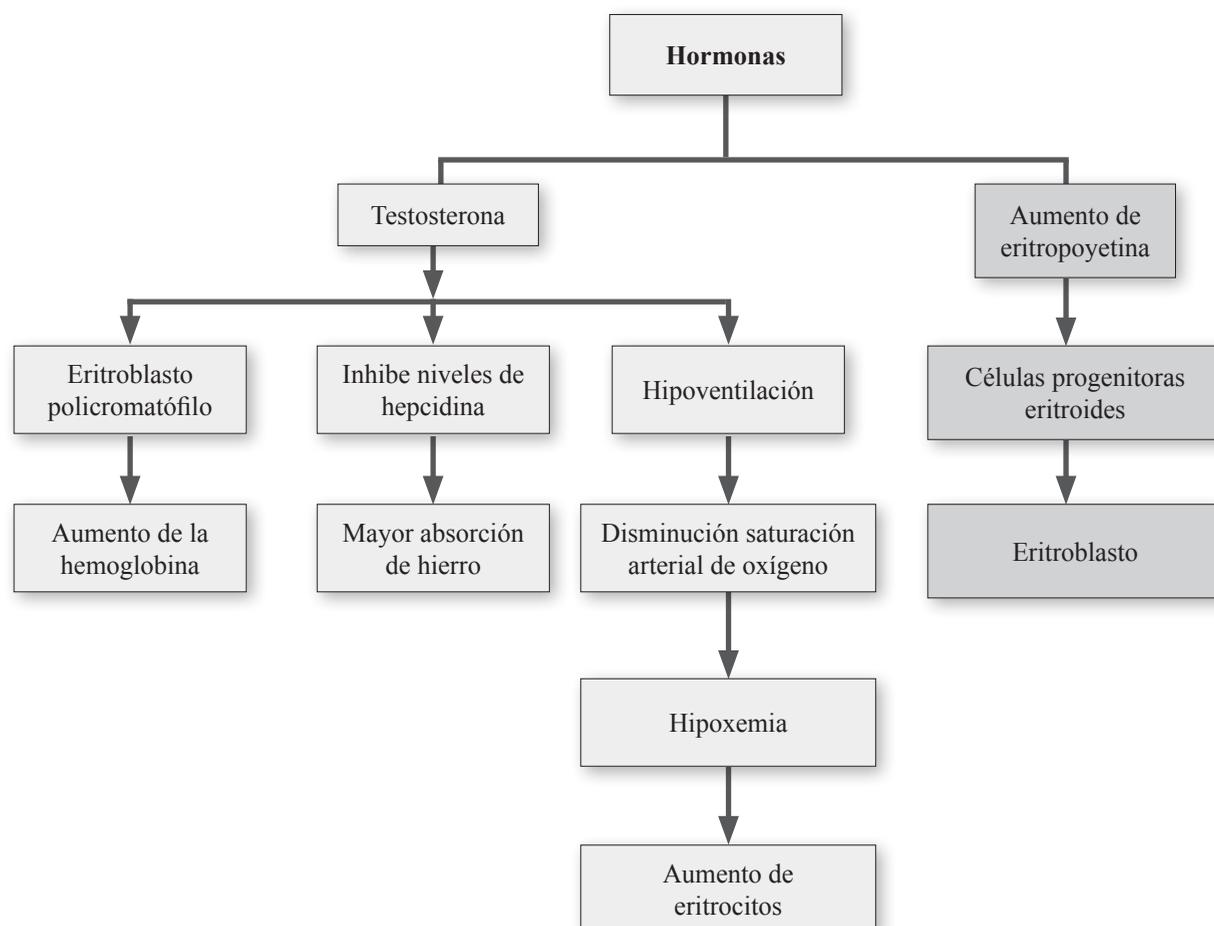


Figura 2. Regulación hormonal y tiempo de exposición

Estos resultados nos permiten mejorar en el ámbito de la salud de manera tal de conocer cómo responde el hombre habitante en altura, para brindarle una atención adecuada en prevención y terapéutica.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés

Bibliografía

1. Donato H, Matus M, Buys C y col. Anemia Ferropénica. Normas de Diagnóstico y Tratamiento. Arch. Argent. Pediatr. 2001; 99(2):162-167.
2. Aunaud J, Larrouy J. L'Altitude. En: Ferembach D, Susanne Ch, Chamla MC: L'homme, son évolution, sa diversité. Manuel de Anthropologie Physique. 1986. Editions du CNRS. Doin Editeurs, Paris.
3. Beall, MC. Andean, Tibetan and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. Integrative and Comparative Biology. 2006; 46(1):18-24.
4. Hartinger S, Tapia V, Carrillo C, Bejarano L, Gonzales G. Birth weight at high altitudes in Peru. International Journal of Gynecology Obstetrics. 2006; 93(3):275-281.
5. Frisancho R, Baker P. Altitude and growth: a study of the patterns of physical growth of a high altitude peruvian Quechua population. Am J Phys Anthropol. 1970; 32:279-292.
6. Dipierri J, Ocampo S, Olguin M, Suárez D. Peso al nacimiento y altura en la Provincia de Jujuy. Cuadernos FHYCS-UNJU. 1992; 3:156-166.

7. León-Velarde F, Gamboa A, Chuquiza J y col. Hematological Parameters in High Altitude Residents Living at 4355, 4660, and 5500 Meters Above Sea Level High Altitude. *Medicine & Biology*. 2000; 1(2):97-104.
8. Gonzales G, Tapia V. Hemoglobina, hematocrito y adaptación a la altura: su relación con los cambios hormonales y el periodo de residencia multigeneracional. *Rev. Med*. 2007; 15(1):80-93.
9. Painschab M, Malpartida G, Dávila-Roman V y col. High Altitude. *Medicine & Biology*. 2015; 16(1):26-33.
10. Villafuerte F, Macarlupú J, Anza-Ramírez C y col. Decreased plasma soluble erythropoietin receptor in high-altitude excessive erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness. *J. Appl. Physiol*. 2014; 117(11):1356-62.
11. World Health Organization. Traditional Practices Affecting the Health of Women and Children, Alexandria. WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean. Technical Publication. 1982; 2(2):1-25.
12. Bogin B. Patterns of Human Growth. *Cambridge Studies in Biological Anthropology* 3. 1988; Cambridge University Press.
13. Malhotra R. Thoracic adaptation to high altitude. *Anthropol Anz*. 1986; 44(4):355-359.
14. Freyre A, ORTIZ M. The effect of altitude on adolescent growth and development. *J. Adolescent Health Care*. 1988; 9(2):144-149.
15. Ocampo S, Dipierri J, Russo A. Efecto de la variación altitudinal en el bajo y muy bajo peso al nacimiento en la provincia de Jujuy (República Argentina). *Rev. Esp. Antrop. Biol*. 1993; 14:9-19.
16. Dipierri, J, Bejarano I, Spione C, Etchenique C, Macias G, Alfaro E. Variación de la talla en escolares de 6 a 9 años de edad en la Provincia de Jujuy. *Arch. Arg. Pediatr*. 1996; 94:369-375.
17. Yip R. Altitude and birth-weight. *J. Pediatric*. 1987; 111(6):869-879.
18. Ocampo S, Dipierri J, Marcellino A. Edad de la menarca en una muestra poblacional de la Provincia de Jujuy (Rep. Argentina) Resúmenes del XXIII Congreso Argentino de Pediatría. 1986; Córdoba.
19. Scaro J. Actividad Eritropoyetia del Extracto Urinario de Sujetos Residentes en la Altura. *Sociedad Argentina de Biología* 1966; 1:1-8.
20. Buys M, Contrini M, Miranda C y col. Valores Hemáticos Maternos y Fetales en la Altura. *Sangre*. 1988; 33(2):97-101.
21. Gonzales F. Contribución Peruana a la Hematología en Poblaciones Nativas de Altura. *Acta Andina*. 1998; 7(2):105-130.
22. Gonzales F. Diferencias en la detección de anemia en la altura según la Organización Mundial de la Salud. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2012; 29(1): 149-67.
23. Buys M, Guerra L, Martin B y col. Deficiencia de Hierro en Mujeres Embarazadas y sus Recién Nacidos. *Arch Argent Pediatr*. 2001; 99(2):392-396.
24. Mercado CM, Toro AP. Hecpídina: su interacción con la hemojuvelina y su aporte en el diagnóstico de las enfermedades relacionadas con el metabolismo del hierro. *Universitas Médicas*. 2012; 53(4): 382-394.
25. Gonzales G. Hemoglobina y Testosterona: Importancia en la Aclimatación y Adaptación a la Altura. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2011; 28(1):92-100.
26. Beall C, Cavalleri G, Deng L y col. Natural selection on EPAS (HIF2a) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *PNAS*. 2010; 107(25):11459-11464.
27. Beall, C. Tibetan and Andean contrasts in adaptation to high altitude hypoxia. *Adv. Exp Med Biol*. 2000; 475:63-74.
28. Gahutu J. Clinical Chemistry Reference Intervals in a Rwandan Population. *British Journal of Medicine & Medical Research*. 2013; 3(3):532-542.
29. Storz J, Moriyama H. High Altitude in population. *Medicine & Biology*. 2008; 9(2):148-157.
30. Bachman E, Feng R, Trivison T y col. Testosterone suppresses hepcidin in men: a potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(10):4743-7.

31. Farías J, Jiménez D, Osorio J y col. Acclimatization to chronic intermittent hypoxia in mine workers: a challenge to mountain medicine in Chile. *Biol Res.* 2013; 46:59-67.
32. Bejarano I, Dipierri J, Alfaro E y col. Valores del Hematocrito y Prevalencia de Anemia en Escolares Jujeños. *Medicina (B Aires).* 2003; 63(4):288-92.
33. Gonzales G. Importancia de la Testosterona en la Adaptación a la Altura. *Int J Med Surg Sci.* 2015; 2(4):689-697.
34. Buys M, Guerra L, Martín B y col. Prevalencia de anemia y deficiencia de hierro en escolares jujeños de 12 años. *Medicina (B. Aires).* 2005; 65(2):126-130.
35. World Health Organization. Iron deficiency anemia; assessment, prevention and control: a guide for programs managers. Department of Nutrition for Health and Development. 2001; Geneva: World Health Organization.
36. Semenza G. Defining the Role of Hypoxia-Inducible Factor 1 in Cancer Biology and Therapeutics. *Oncogene* 2010; 29(5): 625-634.
37. Chowdhury R, McDonough M, Mecinovic J. Hypoxia-Inducible Factor to the Oxygen-Sensing Prolyl Hydroxylases. *Structure.* 2009; 17:981-989.
38. Kaluz S, Kaluzova M, Stanbridge E. Regulation of gene expression by hypoxia: integration of the HIF-transduced hypoxic signal at the hypoxia-responsive element. *Clin Chim Acta.* 2008; 395(1-2):6-13.
39. Semenza G. Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine. *Cell.* 2012; 148:399-408.
40. Buys MC, Contrini M, Miranda C y col. Valores hemáticos maternos y fetales en la altura. *Sangre.* 1988; 33(2):97-101.