

ERITROPOYETINA EN CICLISTAS CON ENTRENAMIENTO EN DIFERENTE ALTURA SOBRE EL NIVEL DEL MAR

ERITHROPOIETIN IN CYCLISTS TRAINING AT DIFFERENT ALTITUDES ABOVE SEA LEVEL

Martha Inés Bernal García¹

Shirley Gigiola Cruz Rubio²

Fecha de Recepción: marzo 17 de 2016

Fecha de Aceptación: junio 15 de 2016

Citar como: Bernal-García M & Cruz-Rubio S. (2016). Eritropoyetina en ciclistas con entrenamiento en diferente altura sobre el nivel del mar. *Rev Mov Cient.* 10(1): 8-18.

Citar como: Bernal-García M & Cruz-Rubio S. (2016). Eritropoyetina en ciclistas con entrenamiento en diferente altura sobre el nivel del mar. *Rev Mov Cient.* [en línea] 2016, [fecha de consulta: dd/mm/aaaa]; 10(1): 8-18. Disponible desde: <http://revistas.iberamericana.edu.co/index.php/Rmcientifico/issue/archive>.

RESUMEN

Introducción: el entrenamiento y estancia de deportistas en altitud se constituye en el medio natural y legal de incrementar el aporte de oxígeno tisular, la resistencia y consecuentemente el rendimiento deportivo. En las últimas dos décadas varios estudios expresan como efecto de ello, el aumento en los valores de la eritropoyetina (EPO).

Objetivo: comparar los resultados de los niveles de EPO sérica endógena en dos grupos de deportistas ciclistas de nivel competitivo en diferentes altitudes de entrenamiento sobre el nivel del mar.

Materiales y métodos: descriptivo, transversal, con población de 20 ciclistas de nivel competitivo, 10 que viven y entrenan en baja altura (Villavicencio) y 10 en mediana altura (Tunja). Previo consentimiento informado, fueron sometidos a flebotomía una vez. Las muestras se procesaron con técnica micro ELISA tipo sándwich para EPO.

Resultados: estadísticamente las concentraciones séricas de EPO en las dos alturas presentaron una distribución simétrica, se procesó con la prueba Shapiro-Wil, la variable EPO presentando una distribución no normal, por lo cual se aplicó medida no paramétrica U Man Whitney, con significancia del 5%, no hubo evidencia estadística ($p=0,73$) para afirmar que el promedio en los niveles de EPO son diferentes entre los dos grupos de entrenamiento. **Conclusiones:** el comportamiento fisiológico de los niveles séricos de la EPO en los deportistas nativos de la altura moderada, no siempre aumenta, dado el equilibrio entre la formación y destrucción de los eritrocitos. Así como

¹ Magíster en Pedagogía. Especialista en Docencia Universitaria. Odontóloga. Docente titular, área de Morfología y Fisiología Humana, Universidad de Boyacá. Dirección postal: Carrera 2 este # 64-169, Tunja –Boyacá, Colombia. Código postal: 150003. Correo electrónico: mibernal@uniboyaca.edu.co

² Magíster en Educación. Especialista en Hematología y Manejo de Laboratorios Clínicos. Bacterióloga y Laboratorista Clínico. Docente titular, área de inmuno-hematología, Universidad de Boyacá. Dirección postal: Carrera 2 este # 64-169, Tunja –Boyacá, Colombia. Código postal: 150003. Correo electrónico: gacruzr@uniboyaca.edu.co

los procesos de adaptación, aclimatación y entrenamiento habitual en deportistas con programas de preparación a diferentes altitudes.

Palabras clave: Eritropoyetina, Entrenamiento, Adaptación biológica.

ABSTRACT

Background: Training and staying of athletes in altitude has constituted a natural and lawful environment in order to increase the tissue oxygenation, resistance and consequently sports performance. During the last two decades, several studies have shown as an effect of the aforementioned training, the increase of the values of erythropoietin (EPO).

Objective: To compare the results of the levels of serum endogenous EPO in two groups of competitive-level cyclists, training at different altitudes above sea level.

Materials and methods: In this research was descriptive, transversal, with a sample of 20 competitive cyclists, 10 who live and train at a low altitude (Villavicencio) and 10 at a medium altitude (Tunja). Prior to the informed consent, the participants were subject to a phlebotomy, which was performed only once. The samples were then processed with the Sandwich micro-ELISA for the EPO.

Results: Statistically the serum concentrations of EPO at the two altitudes had a symmetrical distribution, the EPO variable was processed with the Shapiro-Wil test, showing a non-normal distribution, therefore a non-parametric Mann-Whitney U was applied, with a significance of 5%. There was no statistical evidence ($p=0,73$) in order to assert that the mean of the EPO levels is different between the two groups of training. **Conclusions:** The physiological behaviour at the serum levels of the EPO among native athletes at a medium altitude does not always increase, given the balance between the formation and destruction of the erythrocytes, as well as the adaptation, acclimation and regular training at different altitudes in athletes.

Keywords: Erythropoietin, Training, Biological adaptation.

INTRODUCCIÓN

La eritropoyetina (EPO) es una alfa globulina glicosilada, compuesta por 165 aminoácidos y 4 cadenas de carbohidratos; con peso molecular aproximado de 34000 Da (Alegre, García-Sáenz, Giraldo, Remacha & De la Rubia, 2005; Dissypris & Krants Sanford, 1990; Richmond, Chohan & Barber, 2005), es la principal citoquina que actúa inhibiendo la apoptosis en los precursores eritroides por la activación de genes específicos como el Bcl-x_L (Valdivia Acosta & Martínez Sánchez, 2007), estimula la eritropoyesis y la diferenciación del linaje eritroide además de controlar el mantenimiento constante de la masa eritrocitaria circulante; sus niveles están determinados por los cambios en la presión parcial del oxígeno como la hipoxia, que induce la activación transcripcional de los genes de EPO y el incremento en la

producción de eritrocitos (Peñuela & Gómez, 2010; Delanghe, Bollen & Beullens, 2008).

En 1977 fue aislada y purificada por primera vez, en 1985 su gen fue identificado en humanos en el brazo corto del cromosoma 7. Las concentraciones séricas de EPO se expresan en Unidades Internacionales (IU). Como medida de la actividad biológica se considera que 1 IU corresponde a 7,6 ng de EPO. El rango de concentración promedio normal de EPO en individuos sanos es de 10 a 30 mIU/mL (Dissypris & Krants Sanford, 1990; Sherwood, Carmichael & Goldwasser, 1988; Cotes, 1982; Beru, McDonald, Lacombe & Goldwasser, 1986). Su producción inicia durante la vida embrionaria en el saco vitelino, posteriormente pasa a ser síntesis hepática y en el momento del nacimiento aumenta la síntesis renal hasta alcanzar el 90% (Lee, Bithel & Foerster, 1999; Miale, 1985).

Los niveles plasmáticos de EPO, pueden afectarse por alguna de las siguientes dos condiciones (Marsden, Day, Ellis & Marwah, 2006; Castaño Lam, Buchillón Hernández, Nuez Ramos & Castilla Martínez, s.f; Boer, Drayer, Rui & Vellenga, 2000; Marsden, J. 2006):

Aumento en la oxigenación de los tejidos: los niveles altos de hemoglobina, junto con una concentración de oxígeno en el aire ambiente normal, causan inhibición en la síntesis de EPO. La respuesta es una disminución en la concentración sérica de EPO, frenando la producción de glóbulos rojos

Disminución en la oxigenación de los tejidos: se presenta en casos de anemia o hipoxia (por ejemplo, inducida por altitud), ocasiona el aumento de los niveles de EPO y este a su vez, estimula la eritropoyesis para mejorar el aporte de oxígeno. Aquí, se plantea que en la regulación de la producción están implicadas las prostaglandinas PGE-2 y PGE-12, la adenosina y los andrógenos que se elevan en la hipoxia y estimulan a su vez la síntesis de EPO.

La EPO en el organismo actúa de tres formas bien definidas: **la acción endocrina** se inicia en el riñón, donde la hipoxia da lugar a un incremento en la expresión de EPO por la acción del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1); **la actividad paracrina** se evidencia en las neuronas cerebrales, donde las células que producen EPO están en estrecha vecindad con las células receptoras y finalmente, algunas células cerebrales, en determinadas condiciones como la isquemia tisular, producen su propia EPO, lo cual refleja su **acción autocrina** (Ribatti, Vacca, Roccaro, Crivellato & Presta, 2003).

Además de la utilización terapéutica de la EPO, varios estudios demuestran que los deportistas entrenados en altitud pueden mejorar la resistencia, las capacidades aeróbicas y el rendimiento físico (López Chicharro & Fernández Vaquero, 2006; Levine, Stray-Gundersen & Mehta, 2008; Lundby, Millet, Calbet, Bärtsch & Subudhi, 2012; McSharry, 2007; Wilber, 2007; Olivier & Hakim, 2013), por la activación en los mecanismos de autorregulación eritro-

poyetina- eritropoyesis contra consumo máximo de O_2 , aumentando la masa eritrocitaria y por ende la concentración de hemoglobina, como parte de las respuestas fisiológicas a la altura. Por ello la utilización de la hipoxia se ha involucrado como método natural y legal que puede alcanzar el mismo propósito del dopaje con eritropoyetina exógena para mejorar el rendimiento deportivo. Sin embargo, existen controversias en otras publicaciones científicas y persisten los intereses investigativos del tema dada la variabilidad en las respuestas fisiológicas, la aclimatación y la adaptación a la altura (López Calbet, 2013; Wilber, 2007; Bailey & Davies, 1997; Faiss, Olivier & Millet, 2013).

Desde hace más de dos décadas el Comité Olímpico Internacional manifestó la preocupación con respecto a establecer si las variaciones hematológicas de algunos deportistas se debían a la administración de eritropoyetina recombinante humana (rhEPO) (Beullens, Delanghe & Bollen, 2006), por causas fisiológicas del deportista o debidas al entrenamiento en altitud.

La reacción normal de la EPO después de la exposición a la hipoxia comprende inicialmente aumento de sus niveles séricos, seguido por una disminución después de aproximadamente una semana. Por tanto, el mantenimiento de una alta concentración de EPO, no es requisito previo para un aumento sostenido en la formación de eritrocitos a gran altura (Berglund, 1992). Se ha demostrado que el entrenamiento de la resistencia produce adaptaciones a nivel sanguíneo, caracterizadas por un incremento en el volumen sanguíneo que es explicado por una expansión del volumen plasmático y un aumento de los glóbulos rojos (Schmidt, Biermann, Winchenbach, Lison & Bönning, 2000; Shaskey & Green, 2000), pero también se ha reportado ausencia de la expansión del volumen sanguíneo, durante el entrenamiento de resistencia, esto genera confusión para entender los efectos del entrenamiento sobre los componentes sanguíneos (Sawka, Convertino, Eichner, Schnieder & Young, 2; Orrego, 2007). Es necesario destacar que cada deportista responde individualmente por condiciones biológicas o a la

influencia de estímulos externos que lleguen a modificarlas.

Colombia ha venido fortaleciendo su desempeño deportivo de alto rendimiento en las justas internacionales de los ciclos olímpicos, partiendo del ámbito nacional en el cual se seleccionan los representantes a estas, es importante estudiar el comportamiento de la eritropoyetina endógena en consideración a la altitud donde entrenan estos deportistas, teniendo en cuenta los efectos fisiológicos que esta hormona ejerce sobre el recuento de eritrocitos y la concentración de hemoglobina, el efecto generado puede variar los niveles de los parámetros mencionados, lo cual puede dar lugar a la exclusión del deportista conforme a los criterios establecidos para *doping* por los comités olímpicos internacionales.

La trayectoria de los ciclistas colombianos, se ve reflejada en logros de alto nivel, dentro del último lustro; entre los triunfos más destacados se encuentran medallas de oro en juegos panamericanos, suramericanos, centroamericanos y del Caribe, y campeonatos mundiales, en diversidad de pruebas (Medellín, 2014).

La realización de mediciones periódicas de las variables hematológicas, forma parte del seguimiento y control biomédico de los deportistas por su relación con el transporte de oxígeno y por consiguiente con el rendimiento en los deportes de resistencia (Sawka, et al., 2000). Sin embargo, algunas de estas son de rutina y otras de excepción. Así, el propósito del presente estudio fue comparar los resultados de los niveles de EPO sérica endógena en dos grupos de deportistas ciclistas de nivel competitivo en diferentes altitudes de entrenamiento sobre el nivel del mar, para obtener parámetros que permitan una interpretación más precisa de esta variable hematológica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Esta investigación se diseñó desde un enfoque de tipo cuantitativo (descriptivo y transversal) con una muestra no probabilística por conveniencia o inten-

cional de las investigadoras, constituida por 20 deportistas ciclistas de nivel competitivo divididos en dos grupos, 10 pertenecientes a la liga de ciclismo de Boyacá y 10 a la liga ciclismo del Meta, entrenados en dos altitudes diferentes sobre el nivel del mar (Media altura a 2.700 msnm y Baja a 500msnm), con aceptación voluntaria del consentimiento informado y garantía de confidencialidad. Fueron criterios de inclusión, entrenar y vivir en la altura correspondiente, y de exclusión haber recibido transfusión sanguínea en los últimos tres meses, donado sangre en los últimos tres meses, cambiado la altura sobre el nivel del mar en el que vive y/o entrena en los últimos tres meses o no querer participar en el estudio.

Los deportistas participantes fueron sometidos a flebotomía por una sola vez en el antebrazo, bajo estrictas normas de bioseguridad, las muestras sanguíneas se tomaron en reposo y en ayunas antes del entrenamiento rutinario, se procesaron con la técnica micro ELISA tipo sándwich para EPO, las muestras utilizadas fueron de suero libre de hemólisis, la determinación cuantitativa de la concentración sérica de EPO se realizó por inmuno-ensayo (ELISA) de doble anticuerpo tipo sándwich; la cantidad de color generada es directamente proporcional a la concentración de EPO en la muestra, se midió la absorbancia cada muestra, los controles y estándares, y se generó la curva, en la cual se extrapolaron los valores de la densidad óptica de las muestras a partir de la curva estándar.

Para el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21.0; a las variables cualitativas se le hallaron frecuencias absolutas y porcentajes, a las variables cuantitativas medianas promedios y desviaciones estándar. Para la evaluación estadística, se utilizó la prueba Shapiro-Wilk en la variable EPO y se proyectó el uso de la medida no paramétrica U Man Whitney.

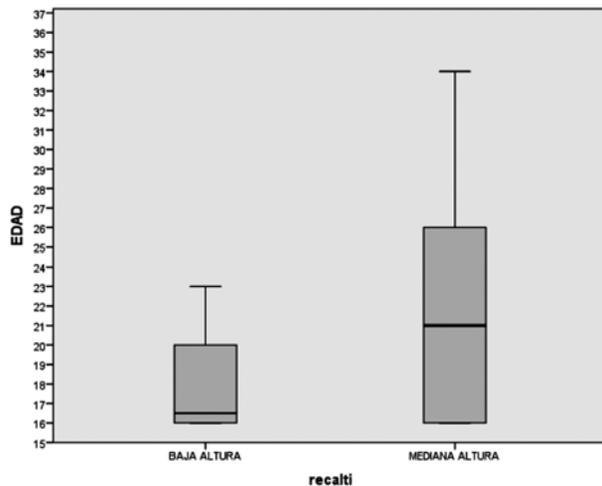
RESULTADOS

Al realizar la descripción estadística de la distribución de la población de estudio se encontró que el 75% fueron hombres, la edad tuvo un promedio de

20 años con una DS de 4.88; el peso corporal de los individuos presentó un promedio de 59.9 kg con una DS de 6.6; con respecto a la talla el promedio fue de 169 cm con una DS de 5.6; según las horas de entrenamiento de los participantes en el estudio el promedio fue de 3.85 hs con una DS de 0.67.

Con respecto a la distribución de la población estudio según la edad y la altura en la cual se encuentra, fue asimétrica (Ver Gráfica 1), presentó una media de edad en baja altura de 19 años con una DS de 3.5, el comportamiento en mediana altura fue de 21,5 años y DS de 3.5; el peso corporal presentó distribución simétrica, es decir hubo similitud en los valores tanto en altura baja como en media (Ver Gráfica 2); la talla de los participantes con respecto a la altura fue asimetría y un valor extremo en altura baja de 156cm (Ver Gráfica 3); las horas de entrenamiento de los deportistas participantes tanto en altura baja como en media presentó un rango de 2 horas (Ver Gráfica 4).

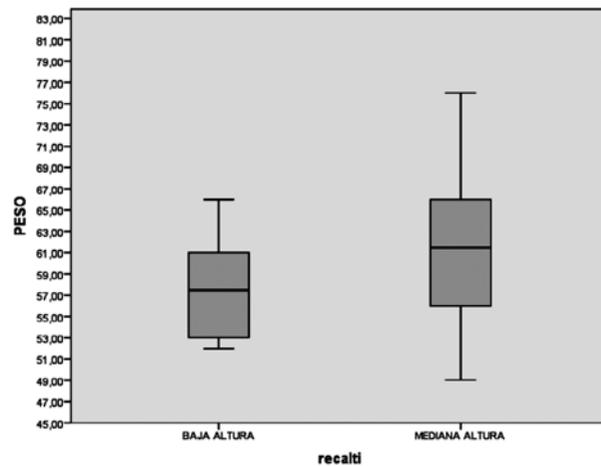
Gráfica 1. Distribución de la población según edad y altura



Fuente: elaboración propia, 2015

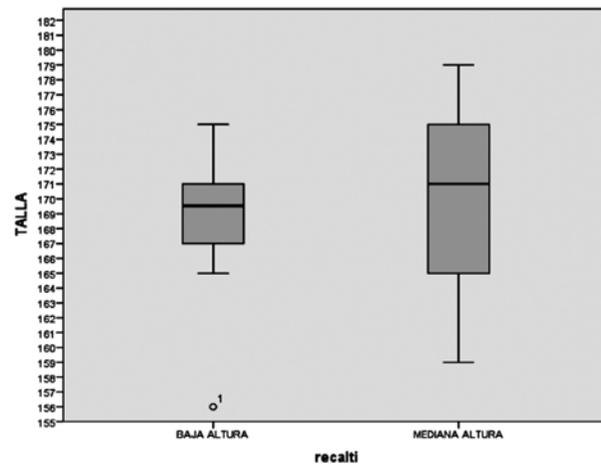
Al evaluar las concentraciones de EPO en altura baja y media se encontró la distribución simétrica, se observó que en las dos alturas hay un valor extremo en el límite superior del valor de EPO; la media de EPO en baja altura fue de 5.9 con una DS de 3.5; en mediana altura la media fue de 6.4 con una DS de 5.6 (Ver Gráfica 5).

Gráfica 2. Distribución de la población según peso corporal



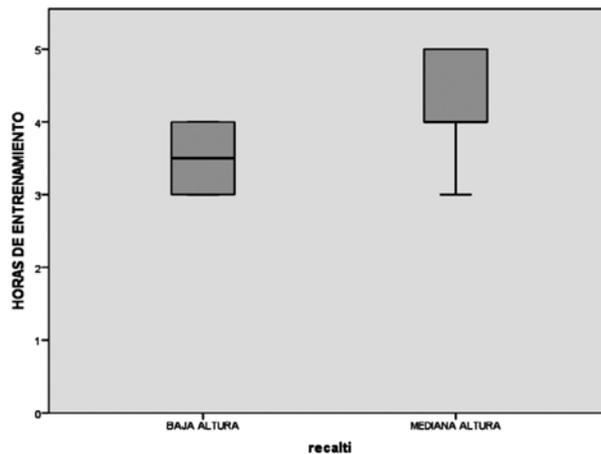
Fuente: elaboración propia, 2015

Gráfica 3. Distribución de la población según talla corporal



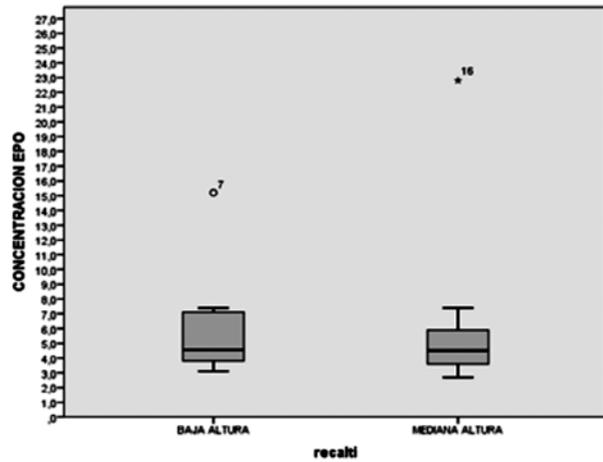
Fuente: elaboración propia, 2015

Gráfica 4. Distribución de la población según horas de entrenamiento



Fuente: elaboración propia, 2015

Gráfica 5. Distribución de la población estudio según la concentración de EPO y la altura



Fuente: elaboración propia, 2015

En la evaluación estadística con la prueba Shapiro-Wilk de la variable EPO, se observó una distribución no normal (Ver Tabla 1), por lo cual se procedió al uso de la medida no paramétrico U Man Whitney, con el propósito de identificar una diferencia de promedios estadísticamente significativa (Ver Tabla 2).

Tabla 1. Prueba de normalidad de la EPO (prueba de Shapiro-Wilk)

	Recalti Estadístico	Shapiro-Wilk	
		gl	Sig.
Baja altura	Concentración epo	,710	10 ,001
Mediana altura	Concentración epo	,575	10 ,000

Fuente: elaboración propia, 2015

Tabla 2. Comparación del resultado Concentración sérica EPO mIU/mL

Grupo	n	Media	D. e	U Man Whitney	Valor p
Villavicencio	10	5,920	3,5471	45,500	0,733

Fuente: elaboración propia, 2015

Al efectuar la prueba estadística U Man Whitney, con los datos de la muestra y con una significancia del 5%, sin variaciones en estos niveles, comparados con los referentes universales de la EPO, no se en-

contraron diferencias estadísticamente significativas en concentración sérica ($p=0,73$) para afirmar que el promedio en los niveles de EPO es diferente entre el grupo de entrenamiento en altura media con respecto al de altura baja.

DISCUSIÓN

En publicaciones pertinentes al entrenamiento en altitud, se señala una clasificación de altitud con base en los criterios biológicos: baja altitud hasta 1.000msnm, media altitud hasta 2.000msnm, alta altitud hasta 5.500msnm y muy alta altitud por encima de 5.500msnm. En medios deportivos se concreta más señalando como altitud moderada a la situada entre 1.500 y 3.000msnm (alrededor de 2000msnm como altura ideal), objeto de la mayoría de estudios sobre el entrenamiento en altitud (Terrados, 1994), incluyendo el presente trabajo de investigación que coincide así mismo con otros consultados (Faulkner, Daniels & Balke, 1967; Terrados, Mizuno, & Andersen, 1985; Burtscher, Nachbauer, Baumgartl & Philadelphia, 1996; Levine & Stray-Gundersen, 1997; Bailey, et al., 1998; Weston, Mackenzie, Tufts & Mars, 2001; Rodríguez Marroyo, et al., 2002; Aguilera & Gómez, 2004; Elgueta Zúñiga & Martínez Domínguez, 2004; Venegas Pérez, 2007; Clark, et al., 2007; Gore, McSharry, Hewitt & Saunders, 2008; Álvarez-Herms, Sánchez, Aritz Urdampilleta & Ginés, 2013; Casals, 2013; Bohner, 2015; Garvican-Lewis, 2015), en donde el término y concepto dominante es el de altitud/altura moderada.

Siendo la Eritropoyetina un marcador biológico del sistema hematológico, no siempre se considera un criterio biológico, para los deportistas de alto rendimiento, excepto por investigaciones delictivas o valores de sangre dudosos registrados en el pasaporte biológico de los deportistas para combatir el dopaje especialmente olímpico. La mayoría de las publicaciones han centrado su atención en el método de entrenamiento en altitud como efectivo para el rendimiento deportivo (Schmidt, Spielvogel, Eckardt, Quintela & Peñaloza, 1992; Savourey, 1996; Chapman, Stray-Gundersen & Levine, 2010; Wilber, Stray-Gundersen & Levine, 2007; Chapman,

Stray-Gundersen. & Levine, 1998; Ri-Li Ge, 2002; Bonetti & Will, 2009; Stray-Gundersen, Chapman & Levine, 2001; Swain, Kirby & Altschuld, 2010; Abellán, 2005; Allan & Christopher, 2001). Son escasos los trabajos que presentan una comparación de los valores séricos de la EPO en deportistas nativos, o que residen por varios años en alturas moderadas y bajas sobre el nivel del mar.

Biológicamente, la producción de EPO es estimulada principalmente por la hipoxia, la activación del factor inducible de la hipoxia estimula el HIF-1 α se transloca al núcleo, donde, unido al HIF-1 β , actúa como factor transcripcional de genes con elementos de respuesta hipóxica que regula la síntesis de diversas proteínas hormonas entre ellas la EPO (Ratcliffe, 2007), en estado de normoxia la subunidad α del HIF-1 es modificada por las hidrolasas induciendo el catabolismo y degradación de este así evitando la activación del gen que codifica para síntesis de la EPO y así limitando la supervivencia, proliferación y diferenciación de progenitores hematopoyéticos, de esta forma manteniendo constante los niveles EPO y la masa eritrocitaria circulante, lo que sucede fisiológicamente en estos deportistas del presente estudio.

Además, se encuentra que el mayor tiempo de permanencia de los tibetanos en la altura ha permitido el desarrollo de adaptaciones genéticas que generan respuestas orgánicas a la hipoxia altitudinal, no relacionadas directamente con las variables sanguíneas tradicionales y reflejadas en la adaptación fenotípica de la población, esto explicaría el nivel sérico de la EPO en la población que hizo parte de este estudio (Rojas, 2002). En un trabajo publicado por Xin *et al* (2010) reportaron adaptación hereditaria a gran altura en residentes del Tíbet, otros estudios como los de Marshall, R. P *et al* (2002) y Rupert, J. L., *et al* (2003), parecen indicar que algunas mutaciones o polimorfismos encontrados para genes de la enzima convertidor de angiotensina y del fibrinógeno pueden favorecer la adaptación a la hipoxia altitudinal; sería importante realizar estudios genéticos que permitan evidenciar si población nativa de mediana altura ha realizado proceso de adaptación genética a la hipoxia.

CONCLUSIONES

El comportamiento fisiológico, en relación a los niveles séricos de la EPO en los deportistas nativos de la altura moderada, no siempre aumenta dado el equilibrio que el individuo presenta entre la formación y destrucción de los eritrocitos. De la misma manera el aumento en la concentración sérica de EPO tampoco se refleja directamente en el aumento del volumen total de glóbulos rojos, por el mecanismo de la eritropoyesis efectora a la altitud y un aporte eficiente de hierro.

Respecto la valoración de la EPO en la fisiología de la altura, no es clara en la literatura consultada en relación al margen de umbral hipóxico en mujeres, a partir del cual se presente la respuesta eritropoyética compensatoria al descenso de la PIO₂; habría que considerar otros estudios que incluyan mayor número de mujeres jóvenes para valorar este parámetro importante.

Con el fin de obtener mayor información del proceso de adaptación a la altura y respuesta hematopoyética en deportistas se considera importante la valoración de otros biomarcadores que indiquen la tasa de producción medular, como el índice de reticulocitos corregidos y la efectividad en el consumo de hierro, por la medición del receptor soluble de la transferrina, la vitamina B12 e indicadores hormonales como la testosterona y el estradiol, en mayores agrupaciones de deportistas.

Finalmente se recomienda evaluar el rendimiento deportivo en diferentes alturas sobre el nivel del mar de los deportistas entrenados por tiempos no menores a tres meses para expresar la diferencia en los potenciales beneficios del entrenamiento en altura moderada, mas no con procesos o mecanismos inducibles a la hipoxia de respuesta a la estimulación eritropoyética, de la misma manera considerar otras variables como el origen poblacional.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras expresan sus agradecimientos a la Universidad de Boyacá, INDEPORTES BOYACA e

INDERMETA, y sus respectivas ligas de ciclismo, a cada uno de los deportistas participantes y a los asesores estadísticos Magísteres Edgar Antonio Ibáñez Pinilla y Carolina Sandoval Cuellar.

REFERENCIAS

- Abellán R, Remacha A.F, Ventura R, Sardà M.P, Segura J & Rodríguez F.A. (2005). Hematologic response to four weeks of intermittent hypobaric hypoxia in highly trained athletes. *Hematological*, 90, 126-127.
- Aguilera S.M & Gómez P.R. (2004). Consumo máximo de oxígeno en respuesta a la exposición a una altura moderada. Efecto del entrenamiento previo. Tesis Licenciado en Kinesiología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Recuperada el 04 de enero de 2016, de http://www.tesis.uchile.cl/tesis/uchile/2004/miranda_s/sources/miranda_s.pdf
- Alegre A, García-Sáenz R, Giraldo P, Remacha A & De la Rubia J.S. (2005). *Eritropoyetina en hematología*. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Allan G.H & Christopher J. (2001). Gore The Effect of Altitude on Cycling Performance A Challenge to Traditional Concepts. *Sports Medicine*, 31(7), 533-557. 0112-1642/01/0007-0533
- Álvarez-Hermsa J, Sánchez S.J, Aritz Urdampilletab F.C & Ginés V. (2013). Potenciales aplicaciones del entrenamiento de hipoxia en el fútbol. *Apunts: Medicina L Esport*, 48(179), 103-8. DOI: 10.1016/j.apunts.2012.03.002
- Bailey D & Davies B. (1997). Physiological implications of altitude training for endurance performance at sea level: A review. *British Journal of Sports Medicine*, 31, 183-90. Recuperado el 21 de septiembre de 2015.
- Bailey D.M, Davies B, Romer L, Castell L, News-holme E & Gandy G. (1998). Implications of moderate altitude training for sea-level endurance in elite distance runners. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 78(4), 360-368.
- Berglund B. (1992). High-altitude training. Aspects of haematological adaptation. *Sports Medicine*, 14(5), 289-303. Recuperado el 16 de enero de 2016.
- Beru N, McDonald J, Lacombe C & Goldwasser E. (1986). Expression of the erythropoietin gene. *Molecular Cell Biology*, 6, 2571-5.
- Beullens M, Delanghe J.R & Bollen M. (2006). False-positive detection of recombinant human erythropoietin in urine following strenuous physical exercise. *Blood*, 107, 4711-3.
- Boer A.K, Drayer A.L, Rui H & Vellenga E. (2000). Prostaglandin-E2 enhances EPO-mediated STAT5 transcriptional activity by serine phosphorylation of CREB. *Blood*, 100, 467-73. Recuperado el 26 de julio de 2015, de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12091337>.
- Bohner J.D, Hoffman J.R, McCormack W.P, Scanlon T.C, *et al.* (2015). Moderate Altitude Affects High Intensity Running Performance in a Collegiate Women's Soccer Game. *Journal of Human Kinetics*, 47, 147-54. doi: 10.1515/hukin-2015-0070.
- Bonetti D & Will G. (2009). Sea-level exercise performance following adaptation to hypoxia. *Sports Medicine*, 39, 107-27.
- Burtscher M, Nachbauer W, Baumgartl P & Philadelphia M. (1996). Benefits of training at moderate altitude versus sea level training in amateur runners. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 74(6), 558-563.
- Casals C, Gómez S.N, López Contreras G, Rosillo S, *et al.* (2013). La exposición aguda a altitud previene el estrés oxidativo por una movilización del α -tocoferol plasmático. *Archivos de Medicina del Deporte*, 30(3), 145-149.
- Castaño Lam I.C, Buchillón Hernández J.R, Nuez Ramos E & Castilla Martínez M. (s.f). *La eritropoyetina humana. Funciones generales sobre nuestro organismo: Producción, regulación y uso terapéutico*. Recuperado el 15 de julio de 2015 de, http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol8_02_02/revisio-nes/r2_v8_0202.htm

- Chapman R.F, Stray-Gundersen J & Levine B.D. (1998). Individual variation in response to altitude training. *American Physiological Society*. Recuperado el 26 de octubre de 2013, de <http://jap.physiology.org/content/jap/85/4/1448.full.pdf>
- Chapman R.F, Stray-Gundersen J & Levine B.D. (2010). Epo production at altitude in elite endurance athletes is not associated with the sea level hypoxic ventilatory response. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 13(6), 624-629. Recuperada el 12 de julio de 2015, de: http://ac.els-cdn.com/S1440244010000356/1-s2.0-S1440244010000356-main.pdf?_tid=0f475352-ebae-11e5-83e1-00000aacb361&acdnat=1458157031_3304d0dabc2b5a8b1f8bf1086cc14433
- Clark S.A, Bourdon P, Schmidt W, Singh B, Cable G., *et al.* (2007). The effect of acute simulated moderate altitude on power, performance and pacing strategies in well-trained cyclists. *European Journal of Applied Physiology*, 102, 45–55.
- Cotes P.M. (1982). Inmunoreactive eritropoietin in serum. I. Evidence for the validity of the assay method and the physiologic relevance of estimates. *British Journal of Hematology*, 50, 427-38.
- Delanghe J, Bollen M & Beullens M. (2008). Testing for recombinant erythropoietin. *American Journal of Hematology*, 83, 237-41.
- Dissypri E & Krants Sanford B. (1990). Erythropoietin: Regulation of erythropoiesis and clinical use. En: Thomas AJ. *Advances in pharmacology*. San Diego, California: Academic Press.
- Elgueta Zúñiga M & Martínez Domínguez C. (2004). *Entrenamiento en altura, modalidad vivir arriba y entrenar abajo, y su efecto sobre la capacidad de trabajo anaeróbico en ciclistas de montaña*. Tesis Licenciado en Kinesiología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Recuperada el 04 de enero de 2016, de http://www.tesis.uchile.cl/tesis/uchile/2004/elgueta_m/sources/elgueta_m.pdf
- Faiss R, Olivier G & Millet G.P. (2013). Advancing hypoxic training in team sports: from intermittent hypoxic training to repeated sprint training in hypoxia. *British Journal of Sports Medicine*, 47, i45–i50. doi:10.1136/bjsports-2013-092741. Recuperado el 10 de enero de 2014, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903143/pdf/bjsports-2013-092741.pdf>
- Faulkner J.A, Daniels J.T & Balke B. (1967). Effects of training at moderate altitude on physical performance capacity. *Journal of Applied Physiology*, 23, 85–89.
- Garvican-Lewis L.A, Clark B, Martin D.T, Schumacher Y.O, McDonald W, *et al* (2015). Impact of Altitude on Power Output during Cycling Stage Racing. *PLoS One*, 10(12), e0143028. Recuperado el 10 de enero de 2014, <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0143028>
- Gore C, McSharry P, Hewitt A & Saunders P. (2008). Preparation for football competition at moderate to high altitude. *Scandinavian Journal of Medicine and Science Sports*, 18, 85–95. Recuperado el 11 de enero de 2014, de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0838.2008.00836.x/full>
- Lee R, Bithel L & Foerster T. (1999). *Wintrobe. Hematología clínica*. Buenos Aires: Intermédica.
- Levine B.D & Stray-Gundersen J. (1997). Living high-training low: effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *Journal Applied Physiology*, 83, 102-112.
- Levine B.D, Stray-Gundersen J & Mehta R.D. (2008). Effect of altitude on football performance. *Scandinavian Journal of Medicine Science Sports*, 18(Suppl.1), 76-84.
- López Calbet J.A. (2013). Entrenamiento en altura: ¿la moto mejor vendida de la historia de la fisiología del ejercicio? Catálogo General de Publicaciones Oficiales – Entrenamiento para ambientes extremos. Recuperado el 05 de enero de 2016, de http://pilarmartinescudero.es/dic13/entrenamiento_ambientes_extremos_lopezmojares.pdf#page=51
- López Chicharro J & Fernández Vaquero A. (2006). *Fisiología del ejercicio*. Buenos Aires: Médica Panamericana.
- Lundby C, Millet G.P, Calbet J.A, Bärtsch P & Subudhi A.W. (2012). Does ‘altitude training’ in-

- crease exercise performance in elite athletes? *British Journal of Sports Medicine*, 46, 792-5. doi: 10.1136/bjsports-2012-091231.
- Marsden J. (2006). Erythropoietin measurement and clinical applications. *Annals of Clinical Biochemistry*. Recuperado el 26 de julio de 2015, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16536911>
- Marsden J.T, Day P, Ellis R & Marwah S. (2006). A sample distribution programme for erythropoietin. *Annals of Clinical Biochemistry*, Recuperado el 10 de julio de 2015 de, http://www.researchgate.net/publication/7241496_Erythropoietin_-_Measurement_and_clinical_applications
- Marshall R.P, Webb S, Bellingan G.J, Montgomery H.E, et al. (2002). Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism Is Associated with Susceptibility and Outcome in Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 166(5), 646-650. Recuperado el 2 de febrero de 2016, de <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.2108086#.VuQs2fnhCUl>.
- McSharry P.E. (2007). Effect of altitude on physiological performance: a statistical analysis using results of international football games. *BMJ*, 335(7633), 1278-1281. Recuperado el 10 de septiembre de 2013, de doi: 10.1136/bmj.39393.451516. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2151172/>
- Medellín J.P. (2014). Caracterización dermatoglífica de las ciclistas colombianas de pista de altos logros en pruebas de semifondo. *Revista U.D.C.A Actualidad & Divulgación Científica*, 17(1), 45-52.
- Miale J. (1985). Hematology: Laboratory medicine. Barcelona: Reverté.
- Olivier G & Hakim C. (2013). Could altitude training benefit team-sport athletes? *British Journal of Sports Medicine*, 47(Suppl 1), i4-i5. Recuperado el 10 de enero de 2014, de doi: 10.1136/bjsports-2013-092807. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903308/pdf/bjsports-2013-092807.pdf>
- Orrego M.L. (2007, diciembre). Valores de hematocrito y de hemoglobina en deportistas evaluados en Instituto de Deportes de Medellín (Colombia). *Acta Médica Colombiana*, 32(4), 196-205. Recuperado el 16 de enero de 2016 de, http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482007000400002&lng=en
- Peñuela B.O & Gómez R.L. (2010). Eritropoyetina: más allá de la proliferación y maduración eritroide. *Revista Médica*, 18(1), 67-76. Recuperado el 12 de septiembre de 2013, de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-52562010000100007&script=sci_arttext
- Ratcliffe P.J. (2007). HIF-1 and HIF-2: Working alone or together in hypoxia?. *The Journal of Clinical Investigation*. Recuperado el 4 de marzo de 2016, de: <http://www.jci.org/articles/view/31750/pdf> <http://dx.doi.org/10.1172/JCI31750>.
- Ribatti D, Vacca A, Roccaro A.M, Crivellato E & Presta M. (2003). Erythropoietin as an Angiogenic Factor. *European Journal of Clinical Investigation*, 33(10), 891-896
- Richmond T, Chohan M & Barber D. (2005). Turning cells red: Signal transduction mediated by erythropoietin. *Trends Cell Biology*, 15, 146-55.
- Ge RL, Witkowski S, Zhang Y, Alfrey C., et al. (2002). Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia. *Journal of Applied Physiology*, 92(6), 2361-2367. DOI: 10.1152/jappphysiol.00684.2001
- Rodríguez Marroyo J.A, García López J, Ávila C, Jiménez F, Córdova A & Villa Vicente J.G. (2002). Influencia de la altitud moderada en el esfuerzo realizado por ciclistas profesionales. *Archivos de Medicina del Deporte*, 14(90), 289-295.
- Rojas J.A. (2002). Aspectos fisiológicos en la adaptación a la hipoxia altitudinal. *Acta Biológica Colombiana*, 7(2). Recuperado el 4 de marzo de 2016, de <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/actabiol/article/view/26067/28581>
- Rupert J.L, Kidd K.K, Norman L.E, Monsalve M.V, Hochachka P.W & Devine D.V. (2003). Genetic Polymorphisms in the Renin-Angiotensin System in High-Altitude and Low-Altitude Native American Populations. *Annals of Human*

- Genetics*, 67, 17–25. Recuperado el 17 de febrero de 2016, de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1469-1809.2003.00004.x/full>
- Savourey G, García N, Besnard Y, Guinet A, Han-niquet A.M & Bittel J. (1996). Pre-adaptation, adaptation and de-adaptation to high altitude in humans: Cardio-ventilatory and haematological changes. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 73, 529-35.
- Sawka M.N, Convertino V.A, Eichner E.R, Schnieder S.M & Young A.J. (2000). Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 32, 332-48.
- Schmidt W, Biermann B, Winchenbach P, Lison S & Bönning D. (2000). How valid is the determination of hematocrit values to detect blood manipulations? *International Journal of Sports Medicine*, 21, 133-8
- Schmidt W, Spielvogel H, Eckardt K.U, Quintela A & Peñaloza R. (1992). Effects of exercise on plasma erythropoietin in natives living permanently at high altitude. *Pathophysiology and Pharmacology of Erythropoietin*, 125-132.
- Shaskey D.J & Green G.A. (2000). Sports Haematology. *Sports Medicine*, 29, 27-38
- Sherwood J.B, Carmichael L.D & Goldwasser E. (1988). The heterogeneity of circulating human serum erythropoietin. *Endocrinology (Baltimore)*, 122, 1472-5.
- Stray-Gundersen J, Chapman R.F & Levine B.D. (2001). Living high-training low” altitude training improves sea level performance in male and female elite runners. *Journal of Applied Physiology*, 91(3), 1113-20.
- Swain C.B, Kirby T.E & Altschuld J.W. (2010). Simulated Altitude via Re-Breathing Improves Performance in Well-Trained Cyclists. *JEPonline*, 13(6), 21-34.
- Terrados N. (1994). El entrenamiento en altitud. *Infocoes*, 1(1), 96:26
- Terrados N, Mizuno M & Andersen H. (1985). Efecto de altitudes moderadas (900, 1.200 y 1.500 m. sobre el nivel del mar) en el consumo máximo de oxígeno. *Apunts Medicina de l' Esport (Castellano)*, 22(086), 97-101.
- Valdivia Acosta A & Martínez Sánchez G. (2007). La eritropoyetina un neuroprotector potencial. *Revista Cubana de Farmacia*, 41(2). Recuperado el 9 de julio de 2015, de: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=51776&id_seccion=742&id_ejemplar=5242&id_revista=59.
- Venegas Pérez P. (2007). Bases biológicas del entrenamiento en altitud. 5to. *Congreso Virtual de Cardiología*. Buenos Aires: Federación Argentina de Cardiología. Recuperada el 04 de enero de 2016, de <http://www.fac.org.ar/qcvc/llave/c143e/venegasp.pdf>
- Weston A.R, Mackenzie G, Tufts M.A & Mars M. (2001). Optimal time of arrival for performance at moderate altitude (1700 m). *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33(2), 298-302.
- Wilber R.L. (2007). Application of altitude/hypoxic training by elite athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(9), 1610-24. Recuperado el 3 de julio de 2013, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17805095>
- Wilber R.L, Stray-Gundersen J & Levine B.D. (2007). Effect of hypoxic “dose” on physiological responses and sea-level performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(9), 1590-1599.10.1249/mss.0b013e3180de49bd
- Xin Y. (2010). Sequencing of 50 Human Exomes Reveals Adaptation to High Altitude. *Science*. Recuperado el 2 de febrero de 2016, de: <http://www.ib.usp.br/genevol/images/papers/Science-2010-Yi-75-8.pdf> doi: 10.1126/science.1189406.