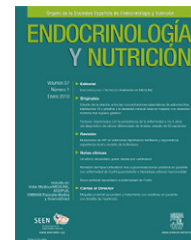




ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



ORIGINAL

Asociación de los diferentes niveles de hipoxemia en la altura con el perfil lipídico y la glucemia en varones y mujeres a 4.100 m de altitud en los Andes Centrales del Perú

Gustavo F. Gonzales^{a,b,*} y Vilma Tapia^b

^a Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

^b Unidad de Reproducción, Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

Recibido el 22 de febrero de 2012; aceptado el 11 de junio de 2012

Disponible en Internet el 25 de agosto de 2012

PALABRAS CLAVE

Perfil lipídico;
Hemoglobina;
Andes centrales;
Dislipidemias;
Diabetes mellitus;
Glucemia

Resumen

Antecedentes y objetivos: A una misma altitud, las personas con mayor hipoxemia tendrían mayores niveles de hemoglobina (Hb) que aquellos menos hipoxémicos. No se conoce si los mayores grados de hipoxemia (medidos por mayores niveles de Hb) afectan la glucemia basal y perfil lipídico a una altura 4.100 m (Carhuamayo y Junín).

Materiales y métodos: Se evaluaron las concentraciones de glucosa, perfil lipídico, hemoglobina, y el índice de masa corporal (IMC) en 158 varones y 348 mujeres de 35 a 75 años de edad. Se evaluó también la asociación entre las concentraciones de lípidos y de glucosa con la presión arterial sistólica y diastólica (PAD). Los resultados se analizaron con la prueba t de student, prueba del chi cuadrado, análisis de varianza, correlaciones y análisis multivariados lineales ajustados por edad, sexo, IMC, hábito de fumar y educación.

Resultados: Los mayores niveles de hemoglobina estuvieron asociados directamente con mayores concentraciones de colesterol total ($P < 0,001$), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad ($P < 0,002$), colesterol-no de las lipoproteínas de alta densidad (no-HDL) ($P < 0,01$) y triglicéridos ($P < 0,01$). No se observó asociación de hemoglobina con la glucemia ($P > 0,05$). Las concentraciones del colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos, y de lipoproteínas de muy baja densidad y glucemia estuvieron asociados directamente con la PAD.

Conclusiones: En las habitantes de altura (4.100 m), la fracción de colesterol no-HDL y los triglicéridos se asocian directamente con el valor de hemoglobina, y los incrementos en estos se asocian a su vez con mayor PAD.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gustavo.gonzales@upch.pe (G.F. Gonzales).

KEYWORDS

Lipid profile;
Hemoglobin;
central Andes;
Dyslipidemia;
Diabetes mellitus;
Blood glucose

Association of high altitude-induced hypoxemia to lipid profile and glycemia in men and women living at 4,100 m in the Peruvian Central Andes

Abstract

Background and objectives: At a same altitude, people with greater hypoxemia would have higher hemoglobin (Hb) levels than less hypoxemic patients. It is not known whether higher hypoxemia levels (as measured by higher Hb values) affect basal glucose and lipid profile at an altitude of 4,100 mg (Carhuamayo and Junín).

Materials and methods: Glucose, lipid, and hemoglobin levels and body mass index (BMI) were assessed in 158 males and 348 females aged 35 to 75 years. Association of lipid and glucose levels with systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) was also assessed. Results were analyzed using Student's t test, Chi-square test, analysis of variance, correlations, and linear multivariate analyses adjusted for age, sex, BMI, smoking, and education.

Results: Higher hemoglobin levels were directly associated to higher levels of total cholesterol ($P < 0.001$), low density lipoprotein cholesterol ($P < 0.002$), non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDL) ($P < 0.01$), and triglycerides ($P < 0.01$). No association was found between hemoglobin and glucose ($P > 0.05$). Levels of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein cholesterol, and blood glucose were directly associated to DBP.

Conclusions: In people living at high altitude (4100m), the non-HDL cholesterol fraction and triglycerides are directly associated to hemoglobin value, and increases in them are in turn associated to higher DBP.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La vida en las grandes alturas (> 3.000 m) implica vivir con mayor demanda energética que parece ser compensada a costa de diferencias morfológicas y funcionales respecto a lo observado en habitantes a nivel del mar¹.

El vivir en altura se asocia con menor presión parcial de oxígeno ambiental que conduce a hipoxemia (disminución de la presión parcial de oxígeno arterial). Esta hipoxemia conduce a una hipoxia tisular que a su vez es un potente estimulador de la eritropoyesis. A mayor grado de hipoxemia, la eritropoyesis puede llegar a ser excesiva (concentración de hemoglobina superior a 2 desviaciones estándar por encima de la media) y, por lo tanto, patológica, contribuyendo con ello al desarrollo del mal de montaña crónico, o la falta de adaptación a la altura². Las poblaciones más adaptadas a la altura presentan menores concentraciones de hemoglobina que las menos adaptadas^{2,3}. Por ello en una misma población, y basado en las mediciones de hemoglobina, podemos evaluar personas que presentan diferentes grados de hipoxemia y, por lo tanto, diferentes grados de adaptación a la altura.

Desde hace mucho, se sabe que en altura hay bajas prevalencias de hipertensión arterial⁴, diabetes mellitus⁵, y dislipidemia⁶. Cabe destacar que una dislipidemia y una elevación en las concentraciones de glucosa se constituyen en factores de riesgos asociados a la hipertensión⁷. Sin embargo, los patrones lipídicos y de glucemia parecen haberse modificado ya que estudios recientes refieren tasas de dislipidemia⁸ y de síndrome metabólico⁹ más altas en las poblaciones de altura del Perú que las descritas en el pasado^{5,6}. Esto ocurre en diferentes poblaciones y en las alturas del Tíbet (en Lhasa) también se observan altas prevalencias de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y de

concentraciones bajas del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)¹⁰. Los tibetanos se consideran como adaptados a la altura debido a que residen allí desde hace más de 25.000 años¹¹. Estas altas tasas de dislipidemias en el Tíbet han sido asociadas con valores altos de la relación perímetro abdominal/cadera¹⁰, lo que indicaría que el patrón alimentario puede estar modificando los efectos que la altura en las concentraciones de lípidos.

En poblaciones del Perú de más de 3.000 metros de altitud, se han descrito tasas ligeramente más bajas de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, de HDL bajo, y de hiperglucemia (≥ 126 mg/dl) que a baja altitud¹². Estos datos demuestran que si bien la altura aún es protectora, las diferencias se están haciendo menores respecto a lo observado a bajas altitudes, y con lo observado en estudios anteriores⁴⁻⁶.

No se conoce en este momento si en una misma población de altura, en sujetos con diferentes grados de hipoxemia, se observan diferentes patrones en los niveles de glucemia y del perfil lipídico, y como estos se afectan según el índice de masa corporal (IMC). Por tanto, resulta importante conocer la asociación de las diferentes concentraciones de hemoglobina en la altura con el perfil lipídico y la glucemia. El presente estudio se diseñó para determinar el efecto de la hipoxemia en varones y mujeres de 2 zonas de los Andes centrales del Perú. Para ello, se utilizó el nivel de hemoglobina como un marcador del nivel de hipoxemia¹³.

Material y métodos

El estudio corresponde a un diseño de corte transversal en el distrito de Carhuamayo (4.100 m de altitud) en el segundo semestre de 2009 y en el distrito de Junín (4.100 m) en el

segundo semestre del 2010. Ambos pertenecen a la provincia de Junín (Meseta del Bombón), Perú. Según el último censo poblacional en Perú (2007), Carhuamayo tiene una población de 8.386 habitantes (4.048 varones y 4.338 mujeres), y el distrito de Junín una población de 12.088 habitantes (5.593 varones y 6.495 mujeres). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

El muestreo fue simple aleatorio. El tamaño de muestra se calculó teniendo en cuenta la hipótesis de que a mayores concentraciones de hemoglobina en la altura se observarán mayores concentraciones de los lípidos séricos y de glucemia. Para el cálculo se utilizó los resultados de un estudio previo que comparaba poblaciones a diferentes alturas¹². Se utilizó la fórmula de tamaño de muestra para 2 medias: $N = 2 * [Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}]^2 * S^2 / e^2$, donde: $Z_{\alpha/2} = 95\% = 1,96$ y $Z_{\beta} = 20\% = 0,84$ (S = desviación estándar, y e = valor de la diferencia [20 mg/dL] entre los grupos que se desea detectar). Los datos para el cálculo de la muestra fueron obtenidos de un estudio previo que comparaba 3 altitudes¹². La variable que requiere mayor tamaño muestral fueron los triglicéridos. Bajo el supuesto que el cuartil 1 de hemoglobina se asemeja a la población (valor de hb) de baja altitud, se utilizó datos de colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad), triglicéridos, y glucemia. El tamaño de muestra mínimo requerido para el estudio usando los triglicéridos como variable principal fue de 157 sujetos por sexo. La tasa de HDL bajo en mujeres es el doble que en varones¹², y por ello se duplicó el número en mujeres. La muestra final cumpliendo estos requisitos fue de 158 varones y 348 mujeres de 35 a 75 años de edad, nativos de estas zonas de altura y residentes en el lugar desde hacía más de 10 años.

Reclutamiento de los sujetos de estudio

Se determinó el marco muestral en base a todas las manzanas del distrito. De forma aleatoria, se seleccionaron las manzanas y, las viviendas (unidades muestrales) de forma sistemática ($k, k+3, \dots$). Si en la vivienda seleccionada no se podía realizar la entrevista por estar deshabitada o no hubo ningún adulto presente, se continuó con la siguiente vivienda seleccionada. Las viviendas conformadas por 2 o más familias, se consideraron como una familia y se entrevistó al varón o mujer que se encontró presente en el momento del estudio. En lo posible, se evaluó en una casa a un hombre y/o mujer de 35 a 75 años de edad. Se invitó a los sujetos seleccionados a participar voluntariamente en la investigación y todos firmaron el consentimiento informado.

Se aplicó a cada voluntario un cuestionario con preguntas prefijadas sobre las características socio-demográficas. Se obtuvieron datos de lugar de nacimiento, tiempo de residencia en la zona, edad, nivel de educación, ocupación, talla, peso, hábito de fumar y de consumo de alcohol.

Determinación de glucemia

A cada persona se le extrajo una muestra de sangre venosa de 15 mL tras ayuno de al menos 12 h. La

muestra se tomó entre las 07:00 y las 09:00 h. La medición de hemoglobina se realizó con el sistema portátil HemoCue (HemoCue Hb 201 analyzer, HemoCue, Angelholm, Suecia). Esta prueba ya ha sido usada satisfactoriamente en poblaciones de alturas mayores de 4.000 m. Asimismo, se ha encontrado un coeficiente de correlación de 0,999, entre la medición de hemoglobina por HemoCue, y la medición del hematocrito por el método del microhematocrito en una población de varones de Cerro de Pasco ubicado a 4.340 metros, cercana al lugar de nuestro estudio¹⁴.

Con el paciente en ayunas, se procedió a una punción capilar en un dedo de la mano izquierda y se colocó una gota de sangre en la tira reactiva adherida a un glucómetro Accu-Chek (Roche, EE. UU.). Este método se basa en la actividad de la enzima glucosa oxidasa. Se consideró normal los valores ≤ 126 mg/dL. Las concentraciones de glucosa con este glucómetro en alturas moderadas no fueron diferentes a las observadas con el método de referencia en el laboratorio¹⁵. La determinación de glucosa por sangre capilar ha mostrado ser tan eficiente como aquella obtenida en sangre total o en plasma¹⁶. Las concentraciones de glucemia capilar tienden a ser un 8% superiores que las observadas en plasma¹⁷, lo cual debe ser considerado cuando se comparan diferentes estudios.

El resto de muestra de sangre se centrifugó a 3.000 RPM y el suero fue guardado a -20°C hasta su procesamiento.

Colesterol y triglicéridos

Las concentraciones de colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos fueron medidos en suero a través de la técnica de Seca en «Slide» o tecnología química en fase sólida (Vitros 250; Johnson & Johnson, Clinical Diagnostics). El colesterol LDL se calculó usando la ecuación de Friedewald. Cuando los triglicéridos fueron mayores de 400 mg/dL se utilizó el método analítico para obtener los valores de colesterol LDL. El colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se definió como la concentración de triglicéridos séricos/5. El colesterol no-HDL se definió como la concentración de colesterol total menos la concentración de colesterol HDL¹⁸.

Los rangos de normalidad y anormalidad fueron definidos de acuerdo a la guía de ATP III (Adult Treatment Panel III)¹⁸. Para el colesterol total, los valores < 200 mg/dL fueron considerados como deseables, y el límite alto fue considerado como 200-239 mg/dL, y alto (hipercolesterolemia) como ≥ 240 mg/dL. En el presente trabajo se calculó la tasa de colesterol total ≥ 200 mg/dL. Para el colesterol LDL, se consideró como óptimo una concentración < 100 mg/dL, cercano al óptimo: 100-129 mg/dL, y límite superior a valores de 130-159 mg/dL; como valores altos se consideró concentraciones entre 160-189 mg/dL, y muy alto a los valores de colesterol LDL de ≥ 190 mg/dL. En este estudio se calculó la tasa de colesterol LDL ≥ 160 mg/dL. Según las guías ATP III se considera como valores bajos de colesterol HDL a cifras < 40 mg/dL, y concentraciones altas cuando eran ≥ 60 mg/dL. Los triglicéridos se consideraron normales cuando los valores eran < 150 mg/dL. Se calculó la tasa de hipertrigliceridemia como valores de triglicéridos ≥ 150 mg/dL.

Presión arterial

La medición de la presión arterial se realizó con un esfigmomanómetro (APLK2, Tokio, Japón). La medición se realizó en la posición sentada y en el brazo izquierdo. Los valores normales se consideraron como una presión sistólica (PAS) < 140 mm Hg y presión diastólica (PAD) < 90 mm Hg¹⁹.

Perímetro abdominal

El perímetro abdominal se midió utilizando una cinta métrica (Butterfly BRAND, China). Para la medición se visualiza el abdomen libre de la camisa o blusa; si usa cinturón este debe ser aflojado. Se colocó la cinta métrica pasando exactamente por el ombligo, y se tomó la medida cuando el sujeto estaba en espiración. El perímetro abdominal fue utilizado como un marcador de la obesidad visceral²⁰.

Índice de masa corporal

El peso y la talla se midieron estando los sujetos con la menor ropa posible, utilizando una balanza calibrada de pie con tallímetro (SORES, Perú). En base a estos datos se calculó el IMC cuyos resultados se expresaron como peso en kilogramos/talla en metros al cuadrado. Según los resultados se clasificaron a las personas en delgadas (IMC < 18,5 kg/m²), normopeso (IMC ≥ 18,5 a < 25 kg/m²), sobrepeso (IMC ≥ 25 a < 30 kg/m²) y obeso (IMC ≥ 30 kg/m²).

Saturación arterial de oxígeno

La saturación arterial de oxígeno se midió en el segundo dedo de la mano izquierda con un pulsioxímetro (Nellcor N-20, Pleasanton, EE. UU.). Este equipo también provee las pulsaciones por minuto. Los resultados fueron expresados en porcentajes de saturación (%). Todas las medidas fueron tomadas en el ambiente del laboratorio.

Análisis estadístico

Los datos fueron incluidos en una base de datos del programa Excel y procesados usando el programa estadístico STATA versión 10 (Stata, College Station, EE. UU.). Los datos son presentados como medias ± desviación estándar y también como tasas o prevalencias. Para comparar los promedios de las variables evaluadas entre varones y mujeres se utilizó la prueba t de Student. Previamente, se realizó un análisis de homogeneidad de varianzas (test de Bartlett); si la variable no estaba distribuida normalmente se procedió a su transformación. De manera referencial se comparan los resultados de perfil lipídico en varones y mujeres en la altura con lo observado en el estudio CARMELA para una población a nivel del mar (Lima, Perú)²¹. Para comparar tasas se utilizó la prueba de chi cuadrado. Se hicieron correlaciones entre la hemoglobina con cada parámetro lipídico y la glucemia, tanto en varones como en mujeres. Igualmente, se realizaron análisis de regresión múltiple con la finalidad de determinar factores asociados a los valores del colesterol y sus fracciones, de triglicéridos y de glucosa. Como el IMC es una variable que se asocia también a la glucemia y el perfil

lipídico, en este caso el efecto del IMC fue controlado en el análisis. Se consideró un valor $p < 0,05$ como significativo.

Resultados

En la [tabla 1](#), se aprecian las características de la población estudiada. La edad, PAS, PAD, hemoglobina, peso, talla, y perímetro abdominal fueron mayores en varones que en mujeres. El IMC fue significativamente mayor en mujeres que en varones ($P < 0,01$). No se observaron diferencias entre sexos en los valores de saturación arterial de oxígeno ($P > 0,05$), y la frecuencia cardíaca. Los niveles de glucemia y lípidos en la provincia de Junín fueron similares en varones y mujeres ($P > 0,05$). Las medias de las concentraciones de triglicéridos en varones y mujeres supera el punto de corte para la normalidad (150 mg/dl). Los valores medios de colesterol HDL en varones y mujeres fueron menores que el punto de corte para definir normalidad (40 mg/dl). La tasa de fumadores fue de 6,72%.

Comparando con datos a nivel del mar²¹, los varones en la altura presentaban concentraciones más altas de triglicéridos, colesterol no-HDL y colesterol HDL, en tanto que las mujeres presentaron concentraciones más altas de colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL.

Comparados con datos de la población a nivel del mar del Perú del estudio multicéntrico CARMELA en 1.652 personas²¹, se aprecia que el colesterol total, colesterol LDL y colesterol no-HDL fueron menores en ambos sexos en la altura que a nivel del mar; en cambio, las concentraciones de triglicéridos fueron mayores en la altura que a nivel del mar en ambos sexos. El colesterol HDL no fue diferente entre varones de Lima y de altura ($p > 0,05$), en tanto que en mujeres fueron menores en la altura ($p < 0,01$). La concentración de colesterol HDL fue menor en varones de altura y mayor en mujeres de altura ($p < 0,05$). Un menor valor del colesterol HDL en mujeres de altura se asoció inversamente con el IMC ($r = -0,12$; $p < 0,05$). El menor valor de colesterol HDL en mujeres de la altura se asocia a un mayor IMC. En efecto, los niveles de colesterol HDL fueron menores en mujeres con sobrepeso (IMC > 25 kg/m²) que en aquellas con IMC normal. Las mujeres con sobrepeso también tuvieron mayores concentraciones de colesterol LDL, triglicéridos y colesterol no-HDL ($p < 0,05$) (datos no mostrados).

La edad cronológica, el IMC, el perímetro abdominal, la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la hemoglobina mostraron una correlación directa con el colesterol total. No se observó asociación del colesterol total con el sexo (varón o mujer), hábito de fumar o tomar alcohol, educación y concentración de glucosa en sangre capilar ($p > 0,05$) (datos no mostrados).

La tasa de sujetos con concentraciones elevadas de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos séricos, glucemia capilar y valores bajos de colesterol HDL, se muestra en la [tabla 2](#). No hubo diferencia significativa entre hombres y mujeres en cada una de estas variables.

La tasa de colesterol ≥ 200 mg/dL fue de 26,6%, de colesterol LDL ≥ 160 mg/dL fue de 9%, HDL < 40 mg/dL de 64,3%, triglicéridos ≥ 150 mg/dL de 67,9% y de glucemia ≥ 126 mg/dL de 4,6%.

Teniendo en cuenta que los valores altos de hemoglobina se convierten en característica del nativo no adaptado

Tabla 1 Características de la población estudiada según sexo procedente de Carhuamayo y Junín (4.100 m) en los Andes centrales del Perú

Variable	Varones (n = 158)media ± (DE)	Mujeres (n = 348)media ± (DE)	Valor p
Edad (años)	54,9 ± 0,9	50,4 ± 0,6	<0,01
PAS (mm Hg)	117,0 ± 11,8	114,3 ± 12,3	<0,05
PAD (mm Hg)	74,2 ± 10,9	72,3 ± 10,9	<0,05
Hemoglobina (g/dl)	19,3 ± 1,99	16,3 ± 1,84	<0,001
IMC (kg/m ²)	25,9 ± 3,08	27,3 ± 4,57	<0,01
P Abdominal (cm)	91,3 ± 9,72	89,3 ± 10,3	<0,05
Glucosa (mg/dl)	92,1 ± 16,3	95,1 ± 25,9	>0,05
Triglicéridos (mg/dl)	183,8 ± 90	182,1 ± 104,0	>0,05
Colesterol (mg/dl)	168,8 ± 45,7	170,8 ± 56,5	>0,05
Colesterol LDL (mg/dl)	100,9 ± 35,0	103,4 ± 40,8	>0,05
Colesterol HDL (mg/dl)	36,2 ± 10,0	36,8 ± 12,8	>0,05
Colesterol No-HDL (mg/dl)	132,6 ± 44,2	133,4 ± 52,1	>0,05
Col/HDL	4,9 ± 1,54	5,0 ± 1,73	>0,05

Los datos se expresan como media ± desviación estándar (DS). Col: colesterol; HDL: lipoproteína de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; P. Abdominal: perímetro abdominal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

a la altura, se analizó la correlación de la hemoglobina con cada componente del perfil lipídico y con la glucemia antes de desarrollar el análisis multivariante. Los valores altos de colesterol total, VLDL, colesterol LDL y no-HDL se asociaron a concentraciones altas de hemoglobina. El colesterol HDL, la relación colesterol/HDL y los niveles de glucosa en sangre no correlacionaron con el nivel de hemoglobina ($P > 0,05$).

En la [tabla 3](#), se observan las diferentes variables evaluadas en función del cuartil del valor de hemoglobina de la población en la altura. Se asocian significativamente con los cuartiles más altos de hemoglobina (tercer y cuarto cuartiles de hemoglobina), una mayor edad cronológica, mayor tasa de varones, mayor porcentaje de fumadores, mayor presión arterial sistólica y diastólica, mayores niveles de colesterol, colesterol LDL, colesterol no-HDL, colesterol VLDL y triglicéridos.

En la [tabla 4](#), se observan los resultados de 6 modelos de análisis multivariante para asociar la hemoglobina con el nivel de colesterol (modelo 1), colesterol LDL (modelo 2), colesterol HDL (modelo 3), colesterol no-HDL (modelo 4), triglicéridos (modelo 5) y glucemia (modelo 6) en suero después de controlar cada modelo por el nivel de educación, la edad, el sexo, IMC y el hábito de fumar. Las concentraciones

de hemoglobina se asociaron de manera directa con los valores de colesterol total, colesterol no-HDL y triglicéridos. La hemoglobina no se asoció en el análisis multivariante con la glucemia. En resumen, la hemoglobina se asocia de manera directa con los niveles de colesterol total, colesterol no-HDL y triglicéridos.

Ninguna de las variables del perfil lipídico ni la glucemia se asoció a la presión arterial sistólica ($P > 0,05$) (datos no mostrados). La edad y el IMC fueron variables que se asociaron significativamente con la presión arterial sistólica ($P = 0,0001$).

Las concentraciones de colesterol total, HDL y no-HDL se asociaron significativamente, y de manera directa, a la presión arterial diastólica ($P < 0,05$) (datos no mostrados). Los niveles de glucemia, pero no VLDL ni triglicéridos, se asocian directamente a la presión arterial diastólica (datos no mostrados).

Discusión

Los resultados del estudio demuestran que a niveles más altos de hemoglobina, que se observan en los pobladores menos adaptados a la altura^{2,3,13,14}, se asocian mayores

Tabla 2 Distribución de varones y mujeres de Carhuamayo y Junín según concentraciones elevadas de colesterol total (≥ 200 mg/dl), colesterol LDL (≥ 160 mg/dl), triglicéridos (≥ 150 mg/dl) y glucemia (≥ 126 mg/dl) y concentraciones bajas de colesterol HDL (< 40 mg/dl)

Variable	VaronesN (%)	MujeresN (%)	Probabilidad
Colesterol ≥ 200 mg/dl	39 (25,3)	91 (27,2)	>0,05
Colesterol LDL ≥ 160 mg/dl	14 (9,15)	29 (8,8)	>0,05
Colesterol HDL < 40 mg/dl	103 (66,9)	211 (63,2)	>0,05
Triglicéridos ≥ 150 mg/dl	93 (60,4)	189 (66,8)	>0,05
Glicemia ≥ 126 mg/dl	6 (5,4)	10 (4,3)	>0,05

HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; N: número de sujetos con la característica evaluada. Entre paréntesis el valor porcentual (%).

Prueba de Chi cuadrado $P > 0,05$ entre varones y mujeres para cada variable evaluada.

Tabla 3 Características de la población estudiada en Carhuamayo y Junín (4.100 m) en función del sexo según cuartiles del valor de la hemoglobina

Características	Hb 1 < 15,8 g/dl (n = 121)	Hb 2 15,8–16,9 g/dl (n = 119)	Hb 3 17–18,8 g/dl (n = 140)	Hb 4 > 18,8 g/dl (n = 126)	Probabilidad
Edad (años)	48 ± 10,6	49,3 ± 11,1	54,4 ± 11,3	54,9 ± 11,7	<0,001
Sexo (varón) (%)	4,13	7,56	34,3	76,2	<0,001
Fuma (%)	4,13	4,20	5,04	13,4	<0,001
PAS (mm Hg)	112 ± 9,7	111 ± 12	118 ± 13	118 ± 11	<0,001
PAD (mm Hg)	70 ± 10	71 ± 10	75 ± 11	74 ± 10	<0,001
P. Abdominal (cm)	88,8 ± 10	87,8 ± 10	90,7 ± 9,9	91,9 ± 9,6	<0,08
IMC (kg/m ²)	26,6 ± 4,76	26,6 ± 4,18	27,3 ± 4,17	26,8 ± 3,71	0,532
Glucemia (mg/dl)	96,6 ± 33,5	91,4 ± 13,5	95,2 ± 23,2	93,1 ± 17	0,470
Colesterol (mg/dl)	157,5 ± 55,8	164,5 ± 48,7	184,0 ± 52,6	171,6 ± 52,7	<0,001
LDL (mg/dl)	93,8 ± 39	100,5 ± 36,6	112,4 ± 38,4	101,8 ± 40,3	0,002
HDL (mg/dl)	35,4 ± 12,2	37,3 ± 12,7	37,8 ± 12,6	35,7 ± 10,3	0,312
No-HDL (mg/dl)	122,3 ± 50,3	127,2 ± 45,2	146,2 ± 49,4	135,8 ± 50	<0,01
Triglicéridos (mg/dl)	160,2 ± 90,3	170,0 ± 91,5	201,8 ± 116,7	193,2 ± 89,1	<0,01
VLDL (mg/dl)	32,0 ± 18,0	34,0 ± 18,3	40,36 ± 23,3	38,6 ± 17,8	<0,01

Hb: hemoglobina; HDL: lipoproteína de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad; No-HDL: no lipoproteína de alta densidad; P. abdominal: perímetro abdominal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; Valor p: significancia estadística en la prueba de análisis de varianza (ANOVA).

Los valores de hemoglobina se encuentran distribuidos en cuartiles.

Los valores de triglicéridos, glucemia y VLDL fueron transformados.

Edad, PAS, PAD, p < 0,001 entre: Hb1 vs Hb3; Hb1 vs Hb4.

P. abdominal p < 0,01 Hb2 vs Hb4.

Colesterol, LDL, triglicéridos, VLDL, p < 0,01 en Hb1 vs Hb3.

No-HDL p < 0,01 en Hb1 vs Hb3, y en Hb2 vs Hb3.

concentraciones de colesterol sérico, colesterol no-HDL y triglicéridos. Esto se ha demostrado controlando variables confusoras como el IMC, un marcador del estado nutricional antropométrico. Ello indicaría que la hipoxemia *per se* tiene un impacto sobre el perfil lipídico, particularmente la fracción no-HDL, lo que se contrapone a lo sugerido por otros autores que refieren que la tasa de hipercolesterolemia no tendría relación con la hipoxemia de altura^{12,22}.

El hábito de fumar produce también hipoxemia que, a su vez, puede incrementar la concentración de hemoglobina²³. En el presente estudio, se ha demostrado efectivamente

que los cuartiles más altos de hemoglobina se asocian con mayor porcentaje de fumadores, por lo cual el fumar en la altura debería ser una contraindicación particularmente para aquellas personas con niveles más altos de hemoglobina.

Igualmente, en Junín a 4.100 m de altitud se observan datos que muestran que el patrón lipídico (colesterol, colesterol LDL, colesterol no-HDL) sería diferente en la altura cuando se comparan con datos a nivel del mar obtenidos del estudio CARMELA²¹; sin embargo la concentración de triglicéridos parecería ser mayor y el colesterol HDL similar o menor que a nivel del mar. Esto contrasta con estudios

Tabla 4 Análisis de regresión múltiple para determinar la asociación de los niveles de hemoglobina e índice de masa corporal (variables independientes) con los valores de colesterol (mg/dl), colesterol LDL (mg/dl), colesterol HDL (mg/dl), colesterol no-HDL (mg/dl), triglicéridos (mg/dl) y de glucemia (mg/dl) en varones y mujeres de Junín y Carhuamayo en los Andes centrales del Perú

Variable dependiente	Variable independiente	Beta ± EE	Probabilidad	IC al 95%
Colesterol	Hemoglobina	2,90 ± 1,28	0,024	0,38 5,42
Colesterol LDL	Hemoglobina	1,52 ± 0,95	0,111	–0,34 3,39
Colesterol HDL	Hemoglobina	0,27 ± 0,29	0,377	–0,31 0,83
Colesterol No-HDL	Hemoglobina	2,64 ± 1,18	0,027	0,30 4,97
Triglicéridos	Hemoglobina	6,04 ± 2,29	0,009	1,53 10,50
Glucemia	Hemoglobina	–0,67 ± 0,64	0,313	–1,92 0,62

Beta: coeficiente de regresión; EE: error estándar; HDL: lipoproteína de alta densidad; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteína de baja densidad. Cada línea de la tabla representa un modelo de regresión múltiple donde se ha controlado por edad, sexo, IMC y educación. Las variables colesterol, colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol no-HDL y triglicéridos constituyen la variable dependiente en cada modelo. Las variables independientes hemoglobina y el IMC son variables continuas.

previos en los que se demuestra que el colesterol HDL es más alto en la altura que a nivel del mar⁶. Un aspecto a resaltar es que los niveles de colesterol HDL en Junín son similares en mujeres que en hombres cuando es conocido, en poblaciones a nivel del mar, que el colesterol HDL es más alto en el sexo femenino²¹. Esto puede deberse al hecho de que el IMC fue significativamente mayor en mujeres de Junín que en varones, lo cual es inusual en otras poblaciones. Para demostrar estas diferencias será necesario estudiar poblaciones de altura y al nivel de mar dentro de un mismo marco temporal y con los mismos métodos.

Un análisis de la literatura muestra que es más frecuente observar tasas altas de bajo colesterol HDL en la altura^{8,10,24}. El presente estudio no muestra asociación entre el mayor cuartil de hemoglobina y la concentración de colesterol HDL, lo que descarta la hipótesis de que la hipoxia de altura favorece el tener niveles más altos de HDL. Más bien, este estudio demuestra que a mayor IMC menores son los valores de colesterol HDL. Esto quiere decir que los menores valores de colesterol HDL observados en las poblaciones que habitan en las alturas de Carhuamayo/Junín se deberían más al efecto del peso, medido como IMC, que al efecto de la hipoxemia. Esto confirma hallazgos previos en la altura^{8,25} y a nivel del mar²⁶. Cabe también preguntarse si hay algún factor racial en las diferencias. En el estudio CAR-MELA, sobre dislipidemias en América Latina, se demuestra que la población de Lima (Perú) a nivel de mar tienen las concentraciones de colesterol HDL más bajas que en otras 6 ciudades estudiadas²¹.

La población estudiada en la altura del Perú muestra un patrón de dislipidemia *sui generis* en el que las elevadas frecuencia de HDL <40 mg/dL se asocia con tasa bajas de LDL \geq 160 mg/dL y tasas altas de triglicéridos. Medina et al.²⁷ encontraron también una alta prevalencia de hipertrigliceridemia y una tasa baja de sujetos con colesterol LDL \geq 160 mg/dL. El hecho de observar un alta frecuencia de triglicéridos elevados en diferentes poblaciones de altura tanto del Perú como en el Himalaya⁸⁻¹⁰ y 7 ciudades de América Latina ubicadas en la altura (Bogotá: 23,2%, Quito: 23,8%, México DF: 32,5%) comparadas al 9,8% observado en Buenos Aires y 19,5% en Lima²¹, ambos a nivel del mar, sugiere que el tener concentraciones altas de triglicéridos parece ser una característica del residente en zonas de altura.

El presente estudio es importante ya que demuestra que a mayor concentración de hemoglobina mayor concentración de lípidos. En poblaciones a nivel del mar también se encuentra una asociación de la hemoglobina con los niveles de colesterol²⁸. En relación a los mecanismos de acción de la hemoglobina, se sabe que la microcirculación es regulada por gradientes de oxígeno y por liberación endotelial de óxido nítrico, que puede reaccionar con hemoglobina para formar derivados S-nitroso. La hemoglobina está inversamente relacionada con el óxido nítrico, siendo la hemoglobina el mayor transportador y tampón del óxido nítrico²⁹. Además, la función endotelial se asocia inversamente con las concentraciones de hemoglobina en la diabetes mellitus³⁰. La hemoglobina, que está relacionada con el metabolismo del hierro, es un oxidante extremadamente activo, y la met-hemoglobina ejerce su actividad oxidativa sobre la LDL vía la transferencia de heme, que sirve como un vehículo para la inserción de hierro en la

LDL³¹. Del mismo modo, la hemoglobina es un determinante de los niveles de CD40L, una citoquina proinflamatoria³². Los sujetos con concentraciones altas de hemoglobina muestran concentraciones bajas de colesterol HDL y valores altos de presión arterial sistólica y diastólica asociados con valores altos de CD-40L³².

Comparados con los valores a nivel del mar en que la media de colesterol es 188,4 mg/dL, colesterol LDL 121,5 mg/dL, colesterol HDL 49,2 mg/dL y de triglicéridos 140,3 mg/dL²¹, los presentes resultados muestran que si bien las concentraciones de colesterol y colesterol LDL son menores en la altura que a nivel del mar, las de HDL y triglicéridos han sufrido un cambio sustancial, de tal manera que en la actualidad las de HDL son menores y las de triglicéridos mayores en la altura que a nivel del mar.

Dado que valores más altos de hemoglobina se asocian a mayores alteraciones en las concentraciones de lípidos en sangre, los datos sugieren que las poblaciones menos adaptadas a la altura y, por lo tanto, con mayores concentraciones de hemoglobina estarían más predisuestas a la hipertensión diastólica.

En conclusión, en las poblaciones de los Andes centrales, la fracción colesterol no HDL-colesterol y los triglicéridos se asocian directamente con los niveles de hemoglobina y, por lo tanto, al grado de hipoxemia, y que los incrementos en estos se asocian a su vez con la mayor presión arterial diastólica. Hay que resaltar la alta prevalencia de dislipidemia en pobladores que viven a 4.100 m, y que es necesario adoptar, con mayor énfasis, medidas de salud pública.

Financiación

NIH Research Grant # 5-D43TW005746-04 del Fogarty International Center, National Institutes on Environmental Health Services, National Institute for Occupational Safety and Health y Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos el generoso apoyo en las diferentes visitas a Junín y Carhuamayo por parte de Manuel Gasco, Ana Lucía Chirinos, Narda Malpartida, Carmen Maldonado, Jessica Nieto, Ana Huambachano y al personal de los centros de salud y hospitalario en Carhuamayo y Junín.

Bibliografía

1. Gonzales GF. Metabolismo en las grandes alturas. Acta Andina. 2001;1.2:29-43.
2. Reeves JT, León-Velarde F. Chronic mountain sickness: recent studies of the relationship between hemoglobin concentration and oxygen transport. High Alt Med Biol. 2004;5:147-55.
3. Wu T, Kayser B. High altitude adaptation in Tibetans. High Alt Med Biol. 2006;7:193-208.
4. Ruiz L, Peñaloza D. Altitude and hypertension. Mayo Clinic Proc. 1977;52:442.

5. Solís J, Guerra-García R. Prevalencia de diabetes mellitus en hospitalizados de las grandes Alturas. *Arch Biol Andina*. 1979;9:21–30.
6. Piedra A, Marticorena E, Muro M, Diaz C, Picon-Reátegui E, Liñan A, et al. Lípidos en individuos normales de altura y de nivel del mar a propósito del proceso de envejecimiento en la altura. *Arch Biol Andina*. 1981;11:20–5.
7. Campana EM, Brandão AA, Pozzan R, França Mde F, Fonseca FL, Pizzi OL, et al. Blood pressure in young individuals as a cardiovascular risk marker. The Rio de Janeiro study. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:608–15, 657–65.
8. Mohanna S, Baracco R, Seclen S. lipid profile, waist circumference, and body mass index in a high altitude population. *High Alt Med Biol*. 2006;7:245–55.
9. Baracco R, Mohanna S, Seclen S. A comparison of the prevalence of metabolic syndrome and its components in high and low altitude populations in Peru. *Metab Syndr Relat Disord*. 2006;4:1–6.
10. Sherpa LY, Deji, Stigum H, Chongsuvivatwong V, Luobu O, Thelle DS, et al. Lipid profile and its association with risk factors for coronary heart disease in the highlanders of Lhasa, Tibet. *High Alt Med Biol*. 2011;12:57–63.
11. Wu T, Wang X, Wei C, Cheng H, Wang X, Li Y, et al. Hemoglobin levels in Qinghai-Tibet: different effects of gender for Tibetans vs Han. *J Appl Physiol*. 2005;98:598–604.
12. Pajuelo Ramírez J, Sánchez-Abanto J, Arbañil-Huamán H. Las enfermedades crónicas no transmisibles en el Perú y su relación con la altitud. *Rev Soc Per Med Int*. 2010;23:45–53.
13. Gonzales GF. Hemoglobina y Testosterona: Importancia en la aclimatación y adaptación a la altura. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2011;28:92–100.
14. Gonzales GF, Gasco M, Tapia V, Gonzales-Castañeda C. High serum testosterone levels are associated with excessive erythrocytosis of chronic mountain sickness in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296:E1319–25.
15. Bilen H, Kilicasian A, Akcay G, Albayrak F. Performance of glucose dehydrogenase (GDH) based and glucose oxidase (GOX) based blood glucose meter Systems at moderately high altitude. *J Med Eng Technol*. 2007;31:152–6.
16. Haeckel R, Raber R, Wosniok W. Prevalence-dependent decision limits for the early detection of type 2 diabetes mellitus in venous blood, venous plasma and capillary blood during glucose challenge. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44:1462–71.
17. Foss-Freitas MC, de Andrade RC, Figueiredo RC, Pace AE, Martinez EZ, Dal Fabro AL, et al. Comparison of venous plasma glycemia and capillary glycemia for the screening of type 2 diabetes mellitus in the Japanese-Brazilian community of Mombuca (Guataparà-SP). *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:6.
18. National Cholesterol Education Program (NCEP). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–421.
19. Fagard R. Reappraisal of the European guidelines on hypertension management: the European Society of Hypertension Task Force document: a short review. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120:31–5. Review.
20. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report on a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1–253.
21. Vinuesa R, Boissonnet CP, Acevedo M, Uriza F, Benitez FJ, Silva H, et al. CARMELA Study Investigators. Dyslipidemia in seven Latin American cities: CARMELA study. *Prev Med*. 2010;50:106–11.
22. Segura L, Agusti R, Parodi J, Investigadores del estudio TORNASOL. Factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares en el Perú (Estudio TORNASOL). *Rev Per Cardiol*. 2006;32:82–128.
23. Milman N, Pedersen AN. Blood haemoglobin concentrations are higher in smokers and heavy alcohol consumers than in non-smokers and abstainers: should we adjust the reference range? *Ann Hematol*. 2009;88:687–94. Epub 2008 Nov 29.
24. Bellido D, Barragán M, Aguilar M, Colque N. Perfil lipídico de la población de Viacha. *Acta Andina*. 1993;2:28–9.
25. Domínguez Coello S, Cabrera De León A, Bosa Ojeda F, Pérez Méndez LI, Díaz González L, Aguirre-Jaime AJ. High density lipoprotein cholesterol increases with living altitude. *Int J Epidemiol*. 2000;29:65–70.
26. Schröder H, Marrugat J, Elosua R, Covas MI, REGICOR Investigators. Relationship between body mass index, serum cholesterol, leisure-time physical activity, and diet in a Mediterranean Southern-Europe population. *Br J Nutr*. 2003;90:431–9.
27. Medina J, Chirinos J, Zea H, Morey O, Bolaños JF, Corrales F, et al. Estimaciones del Riesgo Cardiovascular Global en la Población Adulta de Arequipa Metropolitana: Resultados del Estudio PREVENCIÓN. *Rev Per Cardiol*. 2006;32:129–44.
28. Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, Miki T, Kusunoki T, Takayama S, et al. Hemoglobin is Associated with Serum High Molecular Weight Adiponectin in Japanese Community-Dwelling Persons. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18:182–9.
29. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Gulec M, Kilic S, Eyileten T, et al. Hemoglobina is inversely related to flow-mediated dilatation in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009;75:1316–21.
30. Sonmez A, Yilmaz MI, Saglam M, Kilic S, Eyilitin T, Uckaya G, et al. The relationship between hemoglobin levels and endothelial function in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:45–50.
31. Grinshtein N, Bamm VV, Tsemakhovich VA, Shakali N. Mechanism of low density lipoprotein oxidation by hemoglobin-derived iron. *Biochemistry*. 2003;42:6977–85.
32. Kutlu M, Sonmez A, Genc H, Erdem G, Tapan S, Celebi G, et al. Relationship between hemoglobin and CD40 ligand in prediabetes. *Clin Invest Med*. 2009;32:E244.