

LA REGULACIÓN FISIOLÓGICA PARA EXPLICAR Y APLICAR EN FISIOLÓGÍA DE LA ALTURA

Dr. José Luis San Miguel Simbrón.

Docente-Investigador Emérito y Titular.
Profesor de la Cátedra de Fisiología Humana
Instituto de Investigación en Salud y Desarrollo – IINSAD.
Facultad de Medicina, Enfermería, Nutrición y
Tecnología Médica.

RECIBIDO: 17/05/2017
ACEPTADO: 20/05/2017

La fisiología ha sido definida por el premio Nobel Bernardo A. Houssay como “La ciencia que estudia los fenómenos propios de los seres vivos y las leyes que los rigen”.

Se enfatiza que el estudio de los procesos fisiológicos son desentrañados en el mejor nivel posible, para generar conocimiento científico, acorde a cada individuo, al conjunto de individuos y al medio en cual se desenvuelven, es decir su medio ambiente. En la actualidad se retoma el concepto indicado hace más de un siglo que corresponde al gran Fisiólogo francés, Claude Bernard, quién indicaba que la “Fisiología es la ciencia que investiga sobre los procesos tanto físicos, como químicos que se producen en cada ser vivo, y también entre los seres vivos y su medio ambiente”. En ese entendido, el fisiólogo se interesa en estudiar cómo se mueven diferentes componentes corporales y cómo funcionan los seres vivos acorde al medio ambiente en el cual desarrollan su vida diaria. En última instancia el **proceso fisiológico** debe ser comprendido como fenómenos diferentes que se producen continuamente. El ejemplo de la cascada de oxígeno desde el manejo de la ventilación pulmonar hasta su llegada a la mitocondria requiere de la producción de energía y todo ello responde a un sistema de control. Por lo tanto, cada evento de un proceso fisiológico en la secuencia de sus cambios, y se fundamenta en la regulación fisiológica subyacente que existe en todos los seres vivos.

Los conceptos principales de la fisiología en los seres vivos son la regulación y la integración de funciones corporales. Todos los procesos vitales del organismo se integran para que un organismo viviente pueda interactuar con sus semejantes y con el contexto que lo rodea.

En la fisiología de los pobladores que habitan en altitud, no se han descrito al momento, nuevos sistemas de regulación fisiológica que determinen procesos fisiológicos diferentes a los que se vienen desarrollando en pobladores que residen en forma permanente a nivel del mar. La diferencia está en que aplicando los conceptos de regulación fisiológica universales que operan en el organismo humano, se establece que el organismo concebido, desarrollado y que habita en forma permanente a nivel de altitud, posee parámetros fisiológicos que varían en cuanto a los valores promedios y sus respectivos desvíos estándar descritos para el llano, y por lo tanto llevaría a valores de referencia distintos a los manejados a nivel del mar.

Durante los diferentes estados fisiológicos que le tocan pasar a los seres humanos, como el estado embrionario y fetal intrauterino, el estado neonatal, el estado de lactante, el de preescolar, escolar, adolescente, adulto joven, adulto mayor, y el estado de la vejez, desde ya con diferencias entre varones y mujeres, presentan regulaciones fisiológicas que están de acuerdo al medio en que viven. El ejemplo más frecuente es la

regulación de la producción de la concentración de hemoglobina, que se encuentra incrementada debido al medio ambiente de hipoxia hipobárica en el que se vive a gran altitud.

Así mismo, se establece que realizar investigación científica, en la que se aplica la regulación fisiológica como parte de las hipótesis para generar una teoría en un medio de gran altitud, es producir nuevo conocimiento científico, siendo este uno de los niveles más importantes para definir a un grupo de fisiólogos como tales.

El autor, presenta todos los enunciados anteriores, con el propósito de aportar las bases fisiológicas para comprender y aprender sobre los fundamentos en los que se ha basado para desarrollar conocimiento científico en el campo de la fisiología de altura, principalmente en grupos de poblaciones vulnerables como lo son los niños, niñas y las mujeres.

El tema fisiológico abordado es la fisiología sanguínea, específicamente la producción de hemoglobina. En lo referente a la producción de hemoglobina, se la ha relacionado con el estado patológico de la anemia ferropénica.

Fisiología sanguínea: Producción de la hemoglobina.

El aspecto principal es desarrollar conceptos que tengan directa asociación a la producción de hemoglobina en nuestro contexto de gran altitud, lugar donde se encuentra el altiplano boliviano, zona geográfica amplia donde se encuentran poblaciones tanto rurales como urbanas que corresponden a los departamentos de La Paz, Oruro y Potosí. Corresponde escribir sobre la fisiología de la altura, de las poblaciones de niños (as) y mujeres que habitan estas regiones, debido a que son las más vulnerables a padecer un estado patológico como la anemia ferropénica.

El hierro es un nutriente esencial para todos los organismos vivos, con la excepción de ciertos miembros de los géneros bacterianos *Lactobacillus* y *Bacillus*. En estos organismos, las funciones del hierro son llevadas a cabo por otros metales de transición, especialmente manganeso y cobalto, que residen junto al hierro en la tabla

periódica. En todas las otras formas de vida, el hierro es bien un componente esencial, o bien un cofactor para cientos de proteínas y enzimas.

En ese entendido, el elemento fuente principal para la producción de hemoglobina es la presencia de hierro. La fuente de hierro, está constituida por el hierro de nivel corporal, y por otro lado el hierro que ingerimos con los alimentos de nuestro diario vivir.

El aporte de hierro al organismo está dado por la alimentación diaria y por el reciclaje del hierro proveniente de eritrocitos que son fagocitados por los macrófagos. La pérdida del hierro diaria, debe ser compensada por la ingesta del mismo en la dieta diaria. Si se considera que el aporte y el reciclaje es realizado en forma eficiente, es evidente que el metabolismo del hierro se efectuara en forma adecuada.

Sin embargo, ante la presencia de una alimentación deficiente en hierro en forma diaria, y ante la presencia de infecciones crónicas o subclínicas, se frena el reciclaje del hierro debido a que los macrófagos retienen el hierro recuperado de los eritrocitos viejos para entre otros ejecutar procesos de defensa mediante la inmunidad innata, en consecuencia existirá menor cantidad de hierro disponible para la eritropoyesis y en consecuencia se producirá menor cantidad de hemoglobina, generándose un estado de deficiencia de hierro y posteriormente un estado de anemia ferropénica.

El hierro que ingresa a nuestro organismo, puede tener dos fuentes muy conocidas, como el hierro que proviene de carnes y pescados que nos aportan el hierro denominado hem. Por otro lado el hierro aportado por los vegetales y otros es llamado no-hem. Esta clasificación es de gran importancia debido a que en los niveles moleculares, correspondientes a la absorción del hierro en el intestino delgado, existen receptores y transportadores específicos para los dos tipos de hierro, sea hem y no-hem.

Los pobladores del altiplano, disponen en sus alimentos un contenido de hierro a predominio no-hem, lo anterior fundamentado en encuestas de consumo alimentario diario, como el recordatorio de 24 Horas, las que demuestran que existe un bajo consumo de fuentes de hierro

hem. Lo anterior puede deberse a las condiciones socio económicas bajas o desfavorables, en la mayoría de la población y también en los hábitos y costumbres en el consumo de determinados alimentos como los vegetales de hoja verde oscura.

En este punto, es muy importante reforzar el conocimiento sobre los componentes facilitadores de la absorción de hierro como el caso de la vitamina C, que puede mejorar la absorción hasta un 30%. Por el otro lado están los inhibidores de la absorción de hierro como el té y el café, también los fitatos presentes en cereales generando compuestos insolubles, y también los fosfatos y oxalatos, que disminuyen su absorción hasta en un 20%. En nuestro medio del altiplano, es muy frecuente el consumo de café y té por hábito y costumbre, incluso desde edad muy temprana en los niños (as).

Una vez que se consume un alimento, los procesos de motilidad, digestión, secreción y principalmente absorción se desencadenan con las diferencias que ocurren en cada individuo. La absorción de hierro se produce principalmente en el duodeno, es decir la primer parte del intestino delgado posterior al píloro del estómago.

El hierro ingerido, se presentará en su forma hem y no-hem en directa relación al tipo de consumo de alimentos. En este nivel, es importante el conocimiento de la forma de presentación del hierro, en la mayor parte de la alimentación, el hierro se encuentra en la forma férrica (Fe^{3+}). La forma ferrosa (Fe^{2+}) es en la que se absorbe el hierro. La secreción gástrica disuelve al hierro y logra formar complejos solubles, que es mejorada con la presencia del ácido ascórbico, ya que ayuda a su reducción a ferroso, para facilitar su absorción

El hierro proveniente de los alimentos hem, como las carnes y pescados, son absorbidos por un transportador hem ubicado a nivel del borde en cepillo del enterocito ubicado en duodeno. Se transporta por endocitosis, mediante un receptor denominado proteína transportadora del hem (PTH). El hierro contenido en el hem, es liberado por la acción

de la hemoxigenasa (HO).

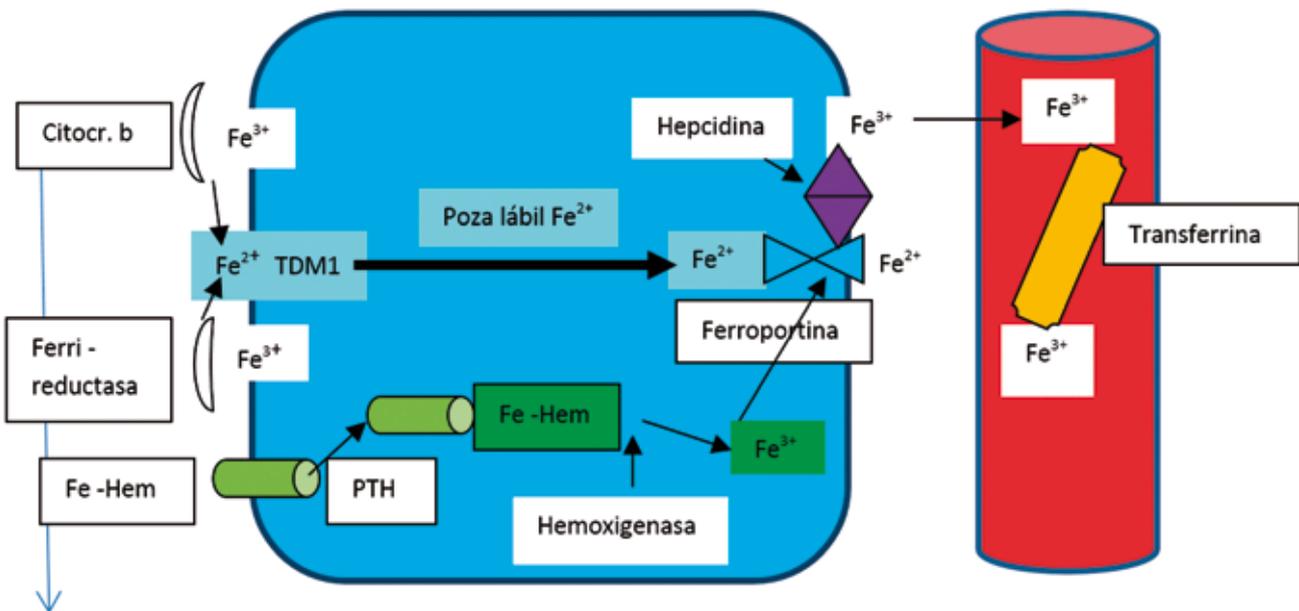
El hierro que ingresa al organismo en otras fuentes, es de tipo férrico, hierro no-hem, y sufre la actividad de la ferri-reductasa y el citocromo b duodenal, que lo transforman en ferroso en la superficie apical del enterocito, siendo transportado al interior del enterocito por el transportador de metal divalente (TMD1).

Ambas formas de hierro ingresan a una poza lábil del hierro en el enterocito. El hierro en su estado ferroso se exporta por la membrana basolateral al intersticio a través de la ferroportina (FPN). Esta ferroportina, es regulada negativamente por la hormona reguladora del hierro denominada hepcidina, misma que es sintetizada en el hígado. Al salir del enterocito, el hierro se une con la proteína sérica transportadora llamada transferrina (Tf), siendo la más activa porque en 24 horas, es recambiada unas 10 veces.

A la hepcidina la identifican como un mediador de la inmunidad innata, siendo el más importante regulador de la homeostasis a nivel sistémico del hierro. Su forma de funcionar es degradando a la ferroportina cuando la concentración de hierro en plasma se encuentra elevada. Con este mecanismo se bloquea la liberación del hierro de los macrófagos, de los enterocitos y de los hepatocitos. Otros autores indican que el TDM1 y el citocromo b duodenal también regulan negativamente a la hepcidina. Por lo tanto la sobreexpresión de estos mecanismos puede producir la anemia por deficiencia de hierro y la subregulación la sobrecarga de hierro. El estado de anemia y la hipoxia suprimen la expresión de la hepcidina. (Fig. 1).

El hierro esta como reserva en el hígado, en el bazo y la medula ósea en forma de ferritina o como hemosiderina. La ferritina es una macromolécula y en su interior se puede almacenar hasta 4500 átomos de hierro. Por lo tanto se afirma que el hepatocito tiene sensores del O_2 , sensores de la cantidad de hierro en suero y sensores para la presencia de microorganismos y todos afectan a la hepcidina

Figura 1. Absorción del hierro a partir de los alimentos.



La saturación de las reservas de hierro en el cuerpo, es la que determina el grado de su absorción. Específicamente se incrementa la velocidad de absorción del hierro a nivel del duodeno cuando las reservas de hierro están disminuidas; a la inversa cuando las reservas están saturadas se disminuye la velocidad de absorción del hierro.

El contenido de hierro en el adulto es de 2 a 5 g; en la mujer es de 2 g y en el varón de 5 g, el 65% está unido a la hemoglobina, y un cuarto del hierro está en forma de depósito en la ferritina y hemosiderina. Tanto la pérdida de hierro como su absorción es de 1 mg/día. El consumo de hierro habitual es de 10 a 20 mg en un día, de esta cantidad se absorbe habitualmente entre un 3 a 15%, ante mayor necesidad se puede absorber hasta un 25%.

Para el proceso de eritropoyesis el hierro necesario se mantiene por el reciclaje diario que es de alrededor de 10 a 20 mg, acorde a la edad y el sexo, siendo mayor en las mujeres, le siguen los niños y luego los hombres.

Aquí es donde se establece la existencia de un "bloqueo mucosal" ante el estado de reserva corporal del hierro, se produce el bloqueo si existen suficientes reservas de hierro y no se produce el bloqueo a nivel de la mucosa si las reservas están disminuidas.

Existen varias causas que producen anemia, una de las más frecuentes, es la ingesta inadecuada de nutrientes esenciales, como la deficiencia de ingesta de hierro, mineral fundamental para la producción del componente "hem" que constituye a la hemoglobina. Sin la presencia de este mineral, aportado principalmente en la dieta cotidiana, la médula ósea está inhibida para sintetizar a la hemoglobina. Por lo tanto, la causa más frecuente de anemia, es por una deficiente síntesis de hemoglobina, generándose la anemia ferropénica. Esta afección también se manifiesta con una menor cantidad de glóbulos rojos. La regulación fisiológica asegura un equilibrio entre la producción de células sanguíneas por la médula ósea y la posterior destrucción de glóbulos rojos por el sistema retículo endotelial de la misma médula ósea.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha establecido como anemias ferropénicas o nutricionales, a un estado de patología en la que el contenido de hemoglobina en la sangre está muy disminuido, debido a la carencia de uno o más nutrientes esenciales que afectan la producción adecuada de la eritropoyesis, cualquiera sea la causa de esta carencia.

Históricamente fue Granik, en 1946, el que propuso la teoría de "bloqueo mucosal" para el control del hierro corporal. Aunque estas

observaciones fundamentales del metabolismo de hierro y su importancia nutricional fueron hechas hace algún tiempo, los mecanismos moleculares involucrados en el metabolismo de hierro están siendo descritos ahora.

Serge Hercberg, y colaboradores, han estudiado en diferentes poblaciones este componente, denominando al proceso de bloqueo mucosal, como el estado de buen respondedor al aporte del hierro, cuando el sujeto al que se le administra el hierro absorbe a mayor velocidad el hierro, ello verificado por la determinación de la concentración de hemoglobina. En un principio se planeaba denominar como "buen respondedor" a un sujeto cuando tras 4 a 6 semanas de aporte de hierro genera un incremento de 1 g/dL de hemoglobina (o su equivalente de 10 g/L de hemoglobina). Posteriormente, en grupos poblacionales, se estableció como aceptable un incremento entre 0.6 a 0.8 g/dL. (Cesni, 1998).

Lo anterior se constituye en una prueba funcional, a la cual es expuesta la persona en estudio para definir, post prueba su estado o no de anemia ferropénica.

Diferentes especialistas de nivel internacional,

establecen que el estudio de una población en cuanto a su estado de hierro corporal, es complejo y costoso, por la variedad y cantidad de pruebas analíticas de nivel sanguíneo que deben realizar para evaluar el estado del hierro, sus reservas, la concentración de hemoglobina y la presencia o no de infecciones. Otro procedimiento que permite evaluar el estado del hierro es la suplementación con hierro y folatos controlada, para identificar retrospectivamente la presencia de anemia ferropénica.

De esta manera, realizar una suplementación, mediante un diseño de Test Diagnóstico, permite encontrar los mejores grados de sensibilidad y especificidad, junto a los valores predictivos positivos y negativos, que al asociarlos a las curvas ROC (sigla en inglés, Curvas de características operativas), se logra obtener un mejor umbral para definir anemia ferropénica en poblaciones residentes permanentes de gran altitud.

Lo explicado previamente, permite comprender porque la suplementación con hierro, permite obtener una distribución de frecuencia de la concentración de hemoglobina, lo más adecuada posible. La suplementación con hierro se convierte en un "Patrón de oro" frente al cual se testea la prueba de hemoglobina.

REFERENCIAS.

1. Silverthorn DU. *Fisiología Humana: Un enfoque integrado*. 3ra. reimpresión, 4ta. ed. , Buenos Aires: Panamericana; 2013.
2. Baker SJ. *Nutritional anemia - a major controllable public health problem*. Update. *WHO Bull* 1978; 56 (5): 659-675.
3. Van Campen, D, Gross, C. *Effect of histidine and certain other amino acids on the absorption of iron-59 by rats*. *Nutr*. 1969;99 :68-74.
4. Granick, S. *Protein apoferritin in iron feeding and absorption*. *Science* 1946;103:1107-13.
5. Silbernagl S, Despopoulos A. *Fisiología, texto y atlas*. 7ma. Ed. Buenos Aires: Panamericana; 2013.
6. Raffin,SB, Woo,CH, Roost, KT, Price, DC, Schmith, R. *Intestinal absorption of hemoglobin hemo iron cleavage mucosal hemo oxygenase*. *J Clin Invest* 1974;54:1344.
7. Raja, KB, Simpson, RJ, Pippard, MJ, Peters, TJ. *In vivo studies on the relationship between intestinal iron (Fe3+) absorption, hypoxia, and erythropoieses in the mouse*. *Br J Haematol* 1988;68:373-84.
8. Hershko, C. *Storage iron kinetics. VI. The effects of inflammation on iron exchange in the rat*. *Br J Haematol* 1977;26:67-75.
9. Tresguerres JA, Ariznavarreta C, Cachafeiro, y col. *Fisiología Humana*. 4ta. ed. México:Mc Graw Hill. 2010.
10. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. 13ra. ed. Barcelona:Elsevier. 2011.
11. Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. *Ganong Fisiología Médica*. 24a. ed. México:McG raw Hill. 2013.
12. Costanzo LS. *Fisiología* 4ta. Ed. Barcelona:Elsevier. 2011.
13. Rhoades RA, Tanner GA. *Fisiología Médica*. Barcelona:Masson Little Brown. 1997.