



ARTÍCULOS ORIGINALES

ERITROCITOSIS PATOLÓGICAS CON NIVELES DE ERITROPOYETINA BAJA E INCREMENTADA: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y LABORATORIALES

PATHOLOGICAL ERYTHROCYTOSIS WITH LOW AND INCREASED ERYTHROPOIETIN LEVELS: CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS

Amaru Ricardo¹, Mancilla Emma², Patón Daniela¹, Luna Julieta¹, Mancilla Silvia¹, Valencia Juan Carlos¹, Quispe Teddy¹, Carrasco Mireya³,

RECIBIDO: 15/04/2022

ACEPTADO: 16/05/2022

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con eritrocitosis patológicas en la altura, Eritrocitosis Secundaria o Eritrocitosis Patológica de Altura, ocasionalmente suelen presentar niveles de eritropoyetina (EPO) con variaciones notables respecto de los parámetros normales, reflejando ya sea concentraciones muy bajas o muy altas de EPO.

Objetivo: Analizar la prevalencia de las eritrocitosis con EPO disminuida y de las eritrocitosis con EPO incrementada, así como, las características laboratoriales y clínicas inmiscuidas entre ellas.

Material y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal de tipo retrospectivo. Se analizó historias clínicas de 44 pacientes eritrocíticos; de estos, 22 pacientes (5 mujeres, 17 varones) con registros de EPO sérica disminuida (≤ 7 mUI/ml) que constituyeron el Grupo 1 y, 22 (7 mujeres, 15 varones) con registro de EPO incrementada (≥ 100 mUI/ml) que constituyeron el Grupo 2. Todos ellos residentes a una altura >3650 m s. n. m. Se recolectó datos demográficos, clínicos y laboratoriales; asimismo, datos referentes a los tratamientos administrados, seguimiento y respectivas respuestas en ambos grupos.

Resultados: La frecuencia de las eritrocitosis patológicas con EPO disminuida representó 5 % y de aquellas con EPO elevada 5 %.: Se debe considerar estudios específicos en pacientes eritrocíticos con EPO baja para descartar Policitemia Vera, asimismo, los pacientes con EPO incrementada implican mayor complejidad en el manejo médico.

Palabras clave: Eritropoyetina; Eritrocitosis Patológica; Altura; Tratamiento

ABSTRACT

Introduction: Patients with pathological erythrocytosis at high altitude, Secondary Erythrocytosis or High Altitude Pathological Erythrocytosis, occasionally present

1. Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA.
 2. Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA.
 3. Instituto de Oncohematología Paolo Belli, La Paz, Bolivia.
- Referencia: Ricardo Amaru · E-mail: amaru.ricardo@icloud.com

notable variations of erythropoietin (EPO) levels regarding normal parameters, reflecting either very low or very high EPO concentrations.

Objective: To analyze the prevalence of erythrocytosis with decreased EPO and erythrocytosis with increased EPO, as well as the laboratory and clinical characteristics involved between them.

Material and methods: A retrospective cross-sectional descriptive study was conducted. Clinical records of 44 patients with erythrocytosis were analyzed; of these, 22 (5 women, 17 men) with records of decreased serum EPO (≤ 7 mIU/ml) specified as Group 1, and 22 (7 women, 15 men) with records of increased EPO (≥ 100 mIU/ml) specified as Group 2. All of them were high altitude dwellers (>3650 m a. s. l). Demographic, clinical and laboratory data were collected, including data about administered treatments, follow-up and responses in both groups.

Results: Frequency of pathological erythrocytosis with decreased EPO was 5% and with elevated EPO 5%. There were no representative differences between both groups concerning the CBC variables. Patients with increased EPO showed more complications of erythrocytosis (27%) compared to those with decreased EPO (0%). Two types of treatment regimen were evidenced in each group: a) ATV+ASA, and b) ATV+ASA+HU. Erythrocytosis patients with decreased EPO receiving ATV+ASA had higher favorable responses 90% versus those with elevated EPO (80%). The ATV+ASA+HU regimen reflected better applicability in the increased EPO group.

Conclusion: Specific studies should be considered in erythrocytosis patients with decreased EPO to rule out Polycythemia Vera, similarly, patients with increased EPO imply more complexity at medical management.

Keywords: Erythropoietin; Pathological Erythrocytosis; high altitude; treatment

INTRODUCCIÓN

La Eritrocitosis Secundaria (ES) y la Eritrocitosis Patológica de Altura (EPA) son las eritrocitosis patológicas de importancia clínica en la altura. Sus manifestaciones clínicas están representadas por los síntomas de hiperviscosidad sanguínea (cefalea, disnea, parestesias y tinnitus); asimismo, las complicaciones más comunes y principales causas de morbilidad y mortalidad relacionadas con la enfermedad se caracterizan por la presencia de eventos tromboticos, Hipertensión Arterial Sistémica, Hipertensión Arterial Pulmonar y hemorragias^(1, 2). En todo ello, uno de los aspectos a considerar en entre tales eritrocitosis en la altura concierne a los niveles de eritropoyetina (EPO).

La EPO es una citosina glucoproteica importante para la proliferación, diferenciación y supervivencia de la línea eritroide^(3, 4). Esta glucoproteína es producida principalmente en los capilares peritubulares de los riñones (95 %)⁽⁵⁾ y su principal función consiste

en regular la eritropoyesis⁽⁶⁻⁸⁾ para mejorar el transporte de oxígeno en el organismo, en ese proceso regulador su principal estímulo es la hipoxia^(5, 9).

Respecto de la cuantificación de EPO, la medición de eritropoyetina en suero es de gran utilidad para el diagnóstico y determinación de la etiología de las eritrocitosis; así, considerando niveles de eritropoyetina sérica normal de 7 a 15 mIU/mL tanto a nivel del mar como en la altura⁽¹⁰⁻¹²⁾, los niveles de EPO están disminuidos en la Policitemia Vera, normales en la Eritrocitosis Patológica de Altura y aumentados en la Eritrocitosis Secundaria^(1, 13). Sin embargo, ocasionalmente los niveles de EPO en ES y EPA presentan variaciones de relevancia que requieren ser dilucidadas ya que suele observarse una fracción de eritrocitosis patológicas con niveles bajos de EPO, y otra fracción de eritrocitosis patológicas que suelen presentar concentraciones de EPO muy incrementadas.

Es por ello que, resulta relevante analizar la prevalencia de eritrocitosis patológicas

con EPO disminuida, así como, las características clínico patológicas inmiscuidas frente a las eritrocitosis patológicas con EPO incrementada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de tipo retrospectivo. Se analizó las historias clínicas de 450 pacientes con eritrocitosis patológicas (EPA, ES) donde se consideró los historiales de 44 pacientes adultos, de estos 22 con registro de eritropoyetina sérica disminuida igual o menor a 7 mUI/ml -que constituyeron el Grupo 1- y 22 con registro de eritropoyetina igual o mayor a 100 mUI/ml -que constituyeron el Grupo 2- Todas las historias clínicas correspondieron a pacientes residentes de las ciudades de La Paz y El Alto a 3650 y 4000 m s. n. m respectivamente.

Sé corroboró que los diagnósticos de eritrocitosis patológicas, EPA y ES, fueron realizados tomando en cuenta concentraciones de hemoglobina superior a 18 g/dL en mujeres y mayor a 19 g/dL en varones, valores determinados para las eritrocitosis patológicas en la altura de la población andina ⁽¹⁾.

Se recolectó los datos demográficos (edad, sexo), clínicos (síntomas de hiperviscosidad sanguínea, complicaciones) y laboratoriales (hemograma, eritropoyetina sérica y saturación de oxígeno). También, se consideró datos sobre enfermedades de base existentes tales como obesidad, Hipertensión Arterial Sistémica, diabetes y enfermedades crónicas.

Los datos de hemograma correspondieron a registros tanto del momento de diagnóstico como de periodos postratamiento del primer mes, 6 y 12 meses, datos concernientes al seguimiento de los pacientes por consultorio externo y estudios de hemograma (contador hematológico automático Micros 60, *Horiba ABX diagnostics-France*) con base en muestras de sangre venosa periférica.

Asimismo, se recolectó datos referentes a los tratamientos administrados y

sus respectivas respuestas en ambos grupos de pacientes. Respecto de las respuestas al tratamiento, se percibió que estas fueron determinadas considerando una respuesta completa cuando los pacientes reflejaron valores Hb <18 g/dl, una respuesta parcial cuando Hb oscilaba de 18.1 a 20 g/dl y una respuesta nula en Hb > 20.1 g/dl.

RESULTADOS

Se observó que, 5 mujeres y 17 varones correspondieron al Grupo 1, pacientes eritrocíticos con eritropoyetina sérica disminuida (≤ 7 mUI/ml); así mismo, 7 mujeres y 15 varones pertenecieron al Grupo 2, pacientes con eritropoyetina sérica incrementada (≥ 100 mUI/ml). No se observó una diferencia significativa respecto del sexo y edad de los pacientes, ni tampoco presencia de enfermedades de base existentes. Cuadro 1.

Considerando el total de 450 historias clínicas analizadas, la frecuencia de presentación de las eritrocitosis patológicas con niveles bajos de EPO representó el 5 % y de aquellas con niveles incrementados de EPO otros 5 %.

Cuadro N° 1. Características de los pacientes clasificados por grupos

Grupos de estudio	Sexo	Número	Edad (años)
Grupo 1 Epo ≤ 7 mUI/ml	Mujer	5	65 \pm 16
	Varon	17	57 \pm 14
	Total	22	59 \pm 15
Grupo 2 Epo ≥ 100 mUI/ml	Mujer	7	56 \pm 13
	Varon	15	59 \pm 10
	Total	22	58 \pm 11

(\pm) Desviación estándar

Registros de hemograma invariables

La media aritmética obtenida para las variables de hemoglobina (Hb), volumen corpuscular medio (VCM), leucocitos y plaquetas reflejó un comportamiento similar en ambos grupos, es decir, no hubo diferencias estadísticas entre ellos. Cuadro 2.

Cuadro N° 2. Síntesis de datos de hemograma según grupos estudiados

Grupos de estudio	Hb	VCM	Leucocitos	Plaquetas
	(g/dL)	(fL)	(/uL)	(10 ³ /uL)
Grupo 1 Epo ≤ 7 mUI/ml	19.3 ± 1.2	88 ± 5	6745 ± 1793	194 ± 52
Grupo 2 Epo ≥ 100 mUI/ml	20.7 ± 2.3	82 ± 10	5890 ± 1704	156 ± 51

Datos expresados en media aritmética y desviación estándar (±).

Diferencias clínicas

Se observó que, los pacientes del grupo con EPO incrementada (≥100 mUI/ml) reflejaron mayores complicaciones de eritrocitosis patológicas (27 %), sobretodo complicaciones atribuidas a eventos tromboticos; mientras que, el grupo con EPO disminuida (≤7 mUI/ml) no presentó complicaciones (0 %). Cuadro 3.

Cuadro N° 3. Complicaciones clínicas según grupos estudiados

Complicaciones	Grupo 1	Grupo 2
	Epo ≤ 7 mUI/ml	Epo ≥ 100 mUI/ml
HAS	0.0%	4.5%
Trombosis	0.0%	13.6%
Cardiopatía isquémica	0.0%	4.5%
Síndrome convulsivo	0.0%	4.5%
Total	0.0%	27,1 %

Resumen de medidas descriptivas

Administración y respuesta a tratamientos

Se evidenció la administración de dos tipos de tratamientos farmacológicos

en cada grupo, uno de ellos consistió en el empleo de atorvastatina (ATV) 20 mg VO día y aspirina (ASA) 100 mg VO día, y el otro consistió en añadir Hidroxiurea (HU) al régimen inicial, es decir, ATV 20 mg VO día + ASA 100 mg VO día + HU 500 mg VO tres veces por semana (lunes, miércoles y viernes). El tipo de tratamiento más frecuentemente aplicado correspondió al primer régimen (ATV y ASA) tanto en el Grupo 1 (n=19) como en el Grupo 2 (n=15); mientras que, el segundo régimen (ATV, ASA, HU) reflejó mayor aplicabilidad en el Grupo 2 (n=7) comparado con el Grupo 1 (n=3). Cuadro 4.

Los pacientes eritrocíticos del Grupo 1 (EPO disminuida) que recibieron el primer régimen de tratamiento (ATV y ASA) reflejaron una respuesta parcial y completa del 90 % (n=17) en relación con los pacientes del Grupo 2 (EPO elevada) que con el mismo régimen reflejaron una respuesta parcial y completa del 80 % (n=12). Los pacientes de ambos grupos que recibieron el segundo régimen de tratamiento (ATV, ASA, HU) también reflejaron respuestas adecuadas. Cuadro 4.

Cuadro N° 4. Regímenes de tratamiento y grados de respuesta

Grupos de estudio	Tratamiento	n=	Respuesta Nula	Respuesta Parcial	Respuesta Completa
Grupo 1 Epo ≤ 7 mUI/ml	ATV + ASA	19	2	8	9
	ATV + ASA + HU	3	0	1	2
	Total	22	2	9	11
Grupo 2 Epo ≥ 100 mUI/ml	ATV + ASA	15	3	7	5
	ATV + ASA + HU	7	0	3	4
	Total	22	3	10	9

DISCUSIÓN

De un total de 450 pacientes con eritrocitosis patológicas en la altura (Eritrocitosis Patológica de Altura y Eritrocitosis Secundaria), se observó que una fracción de ellos (n=22) presentó niveles de EPO muy elevada (≥ 100 mUI/ml) e inversamente otra fracción (n=22) niveles de EPO muy disminuida (≤ 7 mUI/ml). En este último grupo, el diagnóstico probable de Policitemia Vera fue descartado por los estudios de biología molecular (mutación del gen JAK2^{V617F} ausente), cultivo de Colonias Eritroides Endógenas (ausente) ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ y la clínica misma ^(17, 18).

En nuestro estudio, las variables de hemograma (Hb, VCM, Leucocitos, PLT) no reflejan diferencias estadísticamente representativas entre los dos grupos estudiados. Los pacientes con EPO incrementada (27 %) son más propensos a presentar complicaciones asociadas a las eritrocitosis patológicas de la altura (HAS, Trombosis, HAP, Hemorragias), distinto en relación a los pacientes con Eritrocitosis EPO disminuida quienes no reflejan complicaciones

(0 %). Considerando la respuesta al tratamiento, los eritrocíticos con EPO disminuida tienen mejor respuesta frente aquellos con EPO incrementada; asimismo, se observa que el régimen de tratamiento ATV y ASA tiene mayor aplicabilidad en los pacientes con EPO disminuida, mientras que, la aplicabilidad del régimen ATV, ASA e HU refleja mejor conveniencia en el tratamiento de pacientes con EPO incrementada.

Según lo reportado por otros autores, las eritrocitosis patológicas con EPO baja sin presencia de JAK2^{V617F} mutado reflejan en su lugar (27 %) mutaciones en el exón 12 del Jak2, asimismo que, tales mutaciones no están presentes en las eritrocitosis con EPO normal ⁽¹⁹⁾. Por lo tanto, considerando lo anterior, es importante realizar estudios específicos en pacientes con eritrocitosis patológicas con EPO baja (igual o menor a 7mUI/ml) para descartar Policitemia Vera. Asimismo, otro aspecto a considerar es que, los pacientes con eritrocitosis patológicas asociadas a EPO incrementada son clínicamente más complicados para su manejo médico.

REFERENCIAS

1. Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, Aguilar M, Míguez H, Peñaloza R, Velarde J, Paton D, Ticona J. Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica de altura. *Revista de Hematología*. 2016;17(1):8-20.
2. Amaru R, Vera O, Loza F, Patón D, Carrasco M, Quispe T. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS PATOLÓGICAS. *Revista Médica La Paz*. 2019;25(2):27-35.
3. Bunn HF. Erythropoietin. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2013;3(3):a011619.
4. Jelkmann W. Molecular biology of erythropoietin. *Internal medicine*. 2004;43(8):649-659.
5. Elorza Peregrina A. Papel fisiopatológico del factor de respuesta a hipoxia HIF2'alpha' mediante el control del transportador de aminoácidos SLC7A5 y el regulador de síntesis proteica mTORC1. 2013.
6. de los Ríos-Morales LA, Guevara-Arismendy NM, Vizcaíno-Carruyo JC, Toro-Montoya AI. Eritropoyetina (EPO). *Medicina & Laboratorio*. 2021;24(4):344-347.
7. Ramírez PG, Gutiérrez PV. Protocolo diagnóstico y terapéutico de las poliglobulias. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2020;13(21):1224-1228.
8. Barminko J, Reinholt B, Baron MH. Development and differentiation of the erythroid lineage in mammals. *Developmental & Comparative Immunology*. 2016;58:18-29.
9. Zanguña-Fonseca LF, Peralta-González MA, Cruz-Rubio SG. Eritropoyetina, hipoxia y mal de montaña. 2016.
10. Balestra C, Germonpré P, Poortmans JR, Marroni A. Serum erythropoietin levels in healthy humans after a short period of normobaric and hyperbaric oxygen breathing: the "normobaric oxygen paradox". *Journal of Applied Physiology*. 2006;100(2):512-518.
11. Wojan F, Stray-Gundersen S, Nagel MJ, Lalande S. Short exposure to intermittent hypoxia increases erythropoietin levels in healthy individuals. *Journal of Applied Physiology*. 2021;130(6):1955-1960.

12. Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, Aguilar M, Míguez H, Peñaloza R, Velarde J, Patón D, Ticona J. Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica de altura. *Revista de Hematología*. 2016;17(1):8-20.
13. Marsden JT. Erythropoietin-measurement and clinical applications. *Annals of clinical biochemistry*. 2006;43(2):97-104.
14. Mossuz P, Girodon F, Donnard M, Latger-Cannard V, Dobo I, Boiret N, Lecron JC, Binquet C, Barro C, Hermouet S. Diagnostic value of serum erythropoietin level in patients with absolute erythrocytosis. *haematologica*. 2004;89(10):1194-1198.
15. Lupak O, Han X, Xie P, Mahmood S, Mohammed H, Donthireddy V. The role of a low erythropoietin level for the polycythemia vera diagnosis. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2020;80:102355.
16. Chin-Yee B, Cheong I, Matyashin M, Lazo-Langner A, Chin-Yee I, Bhayana V, Bhai P, Lin H, Sadikovic B, Hsia CC. Serum erythropoietin levels in 696 patients investigated for erythrocytosis with JAK2 mutation analysis. *Am J Hematol*. 2022 Apr;97(4):E150-e153. eng. Epub 20220126. doi:10.1002/ajh.26471. Cited in: Pubmed; PMID 35045195.
17. Amaru R, Velarde J, Mamani R, Carrasco M, Patón D, Amaru A. Tratamiento de la eritrocitosis secundaria en la altura. *Revista Médica La Paz*. 2020;26(2):16-23.
18. Barrios-Ruiz A, Davila-Gonzalez D, Fountain E, Cheng L, Verstovsek S, Rojas-Hernandez CM. Potential limitations of diagnostic standard codes to distinguish polycythemia vera and secondary erythrocytosis. *Scientific Reports*. 2022;12(1):1-6.
19. Percy MJ, Scott LM, Erber WN, Harrison CN, Reilly JT, Jones FG, Green AR, McMullin MF. The frequency of JAK2 exon 12 mutations in idiopathic erythrocytosis patients with low serum erythropoietin levels. *haematologica*. 2007;92(12):1607-1614.