



ARTÍCULOS ORIGINALES

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO Y PRONÓSTICO DE LAS ERITROCITOSIS PATOLÓGICAS EN LA ALTURA

RISK STRATIFICATION AND PROGNOSIS IN PATHOLOGICAL ERYTHROCYTOSIS AT HIGH ALTITUDE

Amaru Ricardo^{1,2}, Mancilla Emma³, Patón Daniela¹, Amaru Eddy², Mamani Luis Felipe¹, Carrasco Mireya²

RECIBIDO: 05/11/ 2022

APROBADO: 18/11/2022

RESUMEN

Introducción. Las eritrocitosis patológicas en la altura afectan al 10 % de la población constituyéndose una causa importante de morbilidad por enfermedades no transmisibles. Suscita emergente categorizar la severidad de estas eritrocitosis para estimar su evolución y tratamientos adecuados.

Objetivo. Estratificar el riesgo de las eritrocitosis patológicas en la altura considerando parámetros de severidad que sean de utilidad clínica en el pronóstico y tratamiento.

Material y métodos. Estudio transversal retrospectivo de 283 historias clínicas de pacientes con eritrocitosis patológica de altura (EPA) o eritrocitosis secundaria (ES), residentes en altura (>3600 m s. n. m) y diagnosticados entre gestiones 2000 a 2021. Se identificó características clínico-laboratoriales diferenciales respecto del diagnóstico, respuesta al tratamiento y evolución de pacientes. Se planteó 3 niveles de estratificación de riesgo (bajo, intermedio, alto) considerando variaciones en síntomas de hiperviscosidad, eritropoyetina, complicaciones y comorbilidades.

Resultados. 194 pacientes correspondieron al grupo de riesgo bajo, 67 al riesgo intermedio y 22 al riesgo alto. Riesgo bajo conllevó Epo <30 mUI/ml, tratamiento con atorvastatina-aspirina, respuesta completa y pronóstico favorable, agrupando mayormente pacientes con EPA. Riesgo intermedio albergó Epo >30 mUI/ml (30-100 mUI/ml), tratamiento con atorvastatina-aspirina, respuestas parciales y pronóstico regular, concerniendo pacientes con ES asociada a patologías pulmonares leves. Riesgo alto reflejó Epo >100 mUI/ml, inclusión de hidroxiurea al tratamiento con atorvastatina, menor respuesta y pronóstico desfavorable, incumbiendo pacientes >60 años con ES asociada a patologías pulmonares crónicas severas o complicaciones por eritrocitosis.

Conclusiones. Contar con niveles de riesgo para las eritrocitosis patológicas permite conjeturar su pronóstico y optimizar decisiones terapéuticas.

Palabras clave: eritrocitosis; estratificación; severidad; pronóstico; tratamiento

1. Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés.
2. Instituto de Oncohematología Paolo Belli, La Paz, Bolivia.
3. Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, Universidad Mayor de San Andrés.

Correspondencia:

Ricardo Amaru

Email: amaru.ricardo@icloud.com

Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

ABSTRACT

Introduction. Pathological erythrocytoses at altitude affect 10% of the population, representing an important cause of morbidity from non-communicable diseases. Categorizing the severity of such erythrocytoses to estimate their evolution and suitable treatments becomes emergent.

Objective. To stratify the risk of the pathological erythrocytoses at high altitude considering severity parameters useful for prognosis and treatment.

Material and methods. Retrospective cross-sectional study that included 283 medical records of patients with Chronic Mountain Sickness-erythrocytosis (CMS-e) or Secondary Erythrocytosis (SE), inhabitants at high altitude (>3600 m a. s. l.) diagnosed between 2000 to 2021. Differential clinical-laboratory characteristics regarding the diagnosis, response to treatment and evolution of patients were identified. Three risk groups (low, intermediate, high) were raised, considering variations about hyperviscosity symptoms, erythropoietin levels, complications, and comorbidities.

Results. 194 patients corresponded to the low-risk group, 67 to the intermediate-risk and 22 to the high-risk. Low-risk group involved Epo <30 mIU/ml, treatment with atorvastatin-aspirin, complete response and a favorable prognosis, grouping mostly CMS-e patients. Intermediate-risk showed Epo >30 mIU/ml (30-100 mIU/ml), treatment with atorvastatin-aspirin, partial responses and favorable prognosis, concerning patients with SE attributed to mild lung diseases. High-risk reflected Epo >100 mIU/ml, inclusion of hydroxyurea to the treatment with atorvastatin, poor response and unfavorable prognosis, involving patients >60 years of age with SE attributed to severe and chronic lung diseases or complications due to erythrocytosis.

Conclusion. Counting on a risk stratification for pathological erythrocytosis at high altitude allows to assess the prognosis and optimize therapeutic decisions.

Keywords: erythrocytosis; risk-stratification; severity; prognosis; treatment

INTRODUCCIÓN

La eritrocitosis se caracteriza por el incremento patológico de la masa eritrocitaria en la sangre circulante, está asociada con el aumento de la hemoglobina y el hematocrito por encima del límite normal establecido en cada región⁽¹⁾. En las ciudades de La Paz y El Alto, a una altura de 3650 y 4150 m.s.n.m. respectivamente, las eritrocitosis patológicas afectan aproximadamente al 10 % de la población adulta constituyéndose en una de las principales causas de morbilidad por enfermedades no transmisibles. Las principales eritrocitosis de importancia clínica en la altura son la Eritrocitosis Patológica de Altura (EPA), la Eritrocitosis Secundaria (ES) y la Policitemia Vera (PV), mismas que cuentan con protocolos de tratamiento descritos⁽²⁻⁴⁾.

El tratamiento de la PV, una eritrocitosis primaria, conlleva estratificar el riesgo de la enfermedad considerando variables como edad, leucocitosis y presencia de eventos tromboticos, las acciones terapéuticas están dirigidas, según corresponda, a pacientes de bajo riesgo (mediana de supervivencia 26 años), de riesgo intermedio (mediana de supervivencia 15 años) y pacientes de alto riesgo (mediana de supervivencia 8 años)⁽⁵⁾. Asimismo, se debe tomar en cuenta que el riesgo de trombosis se incrementa con la edad ⁽⁶⁾, lo cual es relevante para planificar estrategias de tratamiento y conductas clínicas adicionales.

Considerando lo anterior, la estratificación del riesgo es útil para clasificar la gravedad de la enfermedad y, a través de ello, conjeturar el pronóstico y orientar el tratamiento ⁽⁷⁾. Consiste en

un proceso continuo de identificación y evaluación de variables riesgo que permiten jerarquizar distintos estratos de riesgo para posteriormente seleccionar y aplicar intervenciones diferenciadas en estos ⁽⁸⁾. En consonancia, el pronóstico permite predecir el curso clínico de un padecimiento una vez que la enfermedad está presente y la identificación de factores que intervienen en la prevención la prevención secundaria y terciaria. En la práctica clínica, conocer del pronóstico permite planificar la toma de decisiones respecto al tratamiento y estimar los modos de evolución de la enfermedad de un paciente determinado ⁽⁹⁾.

Ahora bien, respecto de una estratificación de riesgo de otras eritrocitosis, estudios reportan sobre parámetros de gravedad de la eritrocitosis secundaria a patología pulmonar relacionados con el pronóstico de la enfermedad ⁽¹⁰⁾.

Precisamente, la concatenación de los factores pronósticos de los pacientes se agrupan en escalas, lo cual permite establecer o estratificar grupos de riesgo y hacer posible el tratamiento según estratificación de riesgo con el respectivo seguimiento de los pacientes⁽⁶⁾. De ahí, la relevancia de contar con una estratificación de riesgo de las eritrocitosis patológicas que sea de importancia clínica en el pronóstico y tratamiento.

Es por ello que, concierne al estudio descrito en este documento plantear de forma sucinta una clasificación de la gravedad de las eritrocitosis patológicas en la altura haciendo énfasis en aquellas de aplicación práctica para la toma de decisiones terapéuticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal con carácter retrospectivo. Se analizó las historias clínicas de 283 pacientes con eritrocitosis patológicas, EPA o ES, diagnosticados durante los años 2000 a 2021. Pacientes residentes en las ciudades de La Paz y El Alto a 3650 y 4150 m s. n. m. respectivamente.

Los pacientes con PV fueron excluidos de este estudio.

Se examinó los datos demográficos, clínicos y laboratoriales correspondientes a los momentos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento; subsiguientemente, se identificó las características clínicas y biológicas diferenciales respecto de la respuesta al tratamiento y evolución de los pacientes.

Se corroboró que los pacientes fueron diagnosticados de acuerdo con la concentración de hemoglobina (Hb >18 g/dl para las mujeres y >19 g/dl para los varones) y presencia o no de síntomas de hiperviscosidad sanguínea. Las características sobresalientemente relevantes tuvieron que ver con variaciones referidas a síntomas de hiperviscosidad, niveles de eritropoyetina, complicaciones y comorbilidades. Esto dio lugar a valorar una categorización de la gravedad o severidad de las eritrocitosis patológicas (EPA, ES) en razón de los siguientes eventos o variables:

- Presencia o no de síntomas de hiperviscosidad sanguínea (Cefalea, disnea, parestesia y tinnitus).
- Concentración de eritropoyetina normal o elevada. Se consideró normal a una concentración menor a 30 mUI/ml, elevada a concentración mayor a 30 mUI/ml y muy elevada a concentraciones mayores a 100 UI/ml.
- Presencia o no de complicaciones por eritrocitosis (Hipertensión Arterial Sistémica, Trombosis Venosa e Hipertensión Arterial Pulmonar severa).
- Presencia o no de enfermedad pulmonar crónica (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, fibrosis pulmonar, enfisema).

Conjuntamente, se planteó 3 niveles de estratificación del riesgo de las eritrocitosis: riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto (Cuadro 1). Para ello, se aplicó un análisis de

conglomerados jerárquicos ascendente considerando todas las variables, cuyo resultado permitió la clasificación en 3 grupos (*clusters*) homogéneos al interior (distancia mínima y dendograma) y características de heterogeneidad entre ellos —descritas en la sección de resultados—. Las variables o

características de mayor peso, que constituyeron los parámetros de categorización según estratos, son la eritropoyetina (mUI/ml) y características comunes en cada *cluster* como complicaciones asociadas a cada grupo.

Cuadro 1. Parámetros de riesgo de

las eritrocitosis patológicas según estratificación

| Riesgo | Eritropoyetina < 30 mU/ml | Eritropoyetina ≥ 30 mU/ml | Eritropoyetina ≥ 100 mU/ml |
|------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Bajo | Si | No | No |
| Intermedio | No | Si | No |
| Alto | No | No | Si |

RESULTADOS

Del total de datos analizados correspondientes a 283 pacientes con eritrocitosis patológicas (EPA o ES), 194 pacientes (169 varones y 25 mujeres, edad media 56 años) concernieron al grupo de riesgo bajo; 67 pacientes (52 varones y 15 mujeres, edad media 61 años) al grupo de riesgo intermedio; y, 22 pacientes (15 varones y 7 mujeres, edad media 58 años) al grupo de riesgo alto.

Se observó que, el grupo de riesgo bajo abarcó a pacientes con EPA, el grupo de riesgo intermedio a pacientes con ES asociada a patologías pulmonares leves y, consiguientemente, el grupo de riesgo alto contuvo a pacientes con

ES asociada a patologías pulmonares crónicas severas (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, fibrosis pulmonar, enfisema), o complicaciones por eritrocitosis (Hipertensión Arterial Sistémica, Trombosis Venosa, Hipertensión Arterial Pulmonar severa).

Niveles eritropoyetina sérica para determinar la estratificación de riesgo

Se evidenció que, los niveles séricos de eritropoyetina (Epo) fueron estadísticamente diferentes entre los 3 grupos de riesgo propuestos; a su vez, fue el factor interviniente sobresaliente frente a las otras variables donde tampoco se observó diferencias estadísticas (Cuadro 2).

Cuadro 2. Características clínico-laboratoriales de los pacientes por grupos de riesgo

| Variables | Riesgo bajo n=194 | Riesgo intermedio n=67 | Riesgo alto n=22 |
|---------------------------------|-------------------|------------------------|------------------|
| Edad (años) | 56 ± 13 | 61 ± 13 | 58 ± 11 |
| Hemoglobina (g/dl) | 19.8 ± 1.5 | 19.8 ± 1.8 | 20.7 ± 2.4 |
| VCM (fl) | 90 ± 7 | 87 ± 13 | 82 ± 10 |
| Leucocitos (/ul) | 6286 ± 1706 | 6386 ± 1762 | 5890 ± 1704 |
| Plaquetas (10 ³ /ul) | 170 ± 45 | 152 ± 46 | 157 ± 51 |
| Eritropoyetina mUI/ml | 15 ± 6 | 51 ± 16 | 358 ± 252 |

| Variables | Riesgo bajo n=194 | Riesgo intermedio n=67 | Riesgo alto n=22 |
|-------------------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------|
| Trombosis (%) | 4 | 4 | 18 |
| Sangrías (1er año) | 1.9 ± 1.3 | 2.3 ± 1.6 | 3.0 ± 1.9 |
| Tratamiento ATV-ASA (%) | 94 | 81 | 64 |
| Tratamiento ATV-HU-ASA (%) | 6 | 19 | 36 |
| Tipo de Eritrocitosis | EPA | ES | ES |
| Enfermedad pulmonar | No | Leve a moderada | Severa |
| Complicaciones por eritrocitosis | No | No | Si |

Datos expresados en media aritmética y desviación estándar. **VCM**: volumen corpuscular medio; **ATV**: atorvastatina; **HU**: hidroxiurea.

También se pudo advertir que los pacientes del grupo de bajo riesgo requirieron menos sangrías terapéuticas en relación con los otros grupos, sobre todo los del grupo de riesgo alto que requirieron más sangrías. Respecto del número requerido de sangrías, el grupo de riesgo bajo requirió 2 sangrías al año, mientras que en el de riesgo alto fue de hasta 5 sangrías al año. Adicionalmente, se observó que los pacientes de riesgo alto requirieron tratamiento con ATV y HU (Cuadro 2).

Relación de los grupos de riesgo con el pronóstico de la eritrocitosis

Respecto de la respuesta al tratamiento y la evolución clínica de la enfermedad, los pacientes del grupo de riesgo bajo reflejaron una evolución satisfactoria concatenando un buen pronóstico. Mientras tanto, los pacientes del grupo de riesgo alto reflejaron una evolución no satisfactoria y durante su evolución requirieron tratamiento suplementario, es decir, la inclusión de la administración de hidroxiurea.

Tratamiento diferencial según grupos de riesgo

Se pudo evidenciar que, tanto los pacientes del grupo de riesgo bajo (94 %) como los de riesgo intermedio (81%) se estabilizaron con el tratamiento con ATV y ASA; mientras que, en los pacientes de riesgo alto se requirió incluir la administración de hidroxiurea (HU) (Cuadro 2). Adicionalmente, en aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se requirió la administración de teofilina.

Tasas de remisión completa según grupos de riesgo

Considerando los datos obtenidos, se pudo valorar la tasa de Remisión Completa (RC), Remisión Parcial (RP) y No Respuesta (NR) en cada uno de los grupos de riesgo. Se observó mayor porcentaje de RC en el grupo de riesgo bajo (58 %) y el menor porcentaje de RC correspondió al grupo de riesgo alto (36 %). Cuadro 3.

Cuadro 3. Tasa de respuesta clínica según grupos de riesgo

| Riesgo | n= | Tasa de RC | Tasa de RP | Tasa de NR |
|-----------------------|-----|------------|------------|------------|
| Bajo ≤ 30 | 194 | 113 (58%) | 54 (28%) | 27 (14%) |
| Intermedio ≤ 100 | 67 | 38 (57%) | 20 (30%) | 9 (13%) |
| Alto >100 | 22 | 8 (36%) | 6 (28%) | 8 (36%) |

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, NR: no respuesta.

DISCUSIÓN

El diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento son inmutables en la práctica médica, así como, las determinantes frente a un caso clínico. Posterior al diagnóstico de una enfermedad, es necesario establecer el pronóstico de la misma para estimar las probabilidades de los diversos modos de evolución, pues esto permite decidir tanto el tratamiento a seguir como las actividades terapéuticas y preventivas para modificar la evolución de una enfermedad⁽⁹⁾. En ello, contar con una estratificación de la gravedad emerge relevante, sobre todo en enfermedades crónicas, porque permite plantear y optimizar estrategias de tratamiento^(5, 11, 12).

Mediante el presente estudio, se plantea de manera preliminar una estratificación de riesgo de las eritrocitosis patológicas en la altura, considerando 3 niveles de riesgo (bajo, intermedio, alto) en los cuales cada uno alberga características diferenciales referidas en esencia al tratamiento, respuesta al tratamiento y su relación con el pronóstico.

Las características perceptibles dentro del estrato de riesgo bajo conllevan concentraciones de Epo <30 mUI/ml, tratamiento con ATV y ASA, respuesta completa y pronóstico favorable. Este nivel de riesgo agrupa preponderantemente a pacientes con Eritrocitosis Patológica de Altura (EPA). Así también, un factor de reversibilidad de la enfermedad es perceptible en aquellos pacientes cuyas historias clínicas reflejaron remisión de sintomatología, aludiendo a pacientes que reportaron trasladados a regiones de alturas más bajas (altura a nivel del mar) o aquellos que bajaron de peso.

El estrato de riesgo intermedio se caracteriza por albergar niveles de Epo >30 mUI/ml, oscilantes entre 30 a 100 mUI/ml, tratamiento con ATV y ASA, respuestas entre completas o parciales y pronóstico regular. Este grupo atañe preferentemente a pacientes con eritrocitosis secundaria (ES) asociada a patologías pulmonares leves.

Al estrato de riesgo alto, por su parte, se le atribuyen niveles de Epo >100 mUI/ml, inserción de la HU al tratamiento con ATV y ASA, menor respuesta y un pronóstico desfavorable o reservado. A este grupo corresponden relevantemente pacientes con eritrocitosis secundaria (ES) asociada a patologías pulmonares crónicas o severas, (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, fibrosis pulmonar, enfisema), pero también aquellos que presentan complicaciones por eritrocitosis, tales como Hipertensión Arterial Sistémica, Trombosis Venosa e Hipertensión Arterial Pulmonar severa. Adicionalmente, otro aspecto a notar en este grupo es la edad de los pacientes, mayores de 60 años.

Ahora bien, uno de los factores de interés recae en la eritropoyetina sérica (Epo) constituyéndose como una variable riesgo por su propiedad determinante en la estratificación. La Epo es una citocina pleotrópica que regula la eritropoyesis, angiogénesis, citoprotección y proliferación⁽¹³⁻¹⁵⁾; está asociada de forma independiente y significativa con la hipertensión arterial pulmonar (HAP)⁽¹⁶⁻¹⁸⁾, la hipertensión arterial sistémica (HAS)⁽¹⁹⁻²¹⁾ y el incremento mismo de la eritropoyesis^(19, 22).

Así, por ejemplo, la Epo al estar relacionada con un incremento de la HAP⁽²³⁾ constituye un factor de

pronóstico pobre en pacientes con otros tumores⁽²⁴⁾. La mortalidad que conlleva la HAP es bien conocida⁽²⁵⁾. Respecto de la HAS, esta puede desarrollarse debido al aumento del gasto cardíaco, la resistencia sistémica y el aumento del nivel de endotelina-1 y prostanoides constrictores⁽²⁶⁾; no obstante, la Epo también induce HAS por un incremento de la masa eritrocitaria. Por ello, una mala respuesta al tratamiento se incrementa de manera lineal con los valores aumentados de eritropoyetina sérica.

Adicionalmente, la presencia de complicaciones por eritrocitosis patológica tales como Hipertensión Arterial Sistémica^(27, 28), Trombosis Venosa^(29, 30) e Hipertensión Arterial Pulmonar^(23, 31) o la presencia de enfermedades pulmonares crónicas como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, fibrosis pulmonar y enfisema pueden dificultar el manejo

del paciente con eritrocitosis, dado que están asociadas con el incremento de la Epo sérica y repercuten dificultando la respuesta al tratamiento.

De esta forma, este estudio representa un encauce para continuar evaluando la gravedad de las eritrocitosis patológicas en la altura ya que por su gran heterogeneidad representan un desafío en la práctica clínica. Será necesario también desarrollar diversos *scores* para establecer la gravedad y evaluar la eficacia de los tratamientos. Estudios posteriores deben considerar superar limitaciones en el tamaño muestral, contar con bases de datos completas y valoración constante de factores pronóstico. Todo esto también para contar con información pertinente sobre tasas de respuesta, remisiones, complicaciones, supervivencia y letalidad sobre las eritrocitosis en nuestro contexto.

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 Lucana R, Vera Carrasco O. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las eritrocitosis patológicas en la altura. *Revista Médica La Paz*. 2016;22(2):70-77.
3. Amaru A, Carrasco M, Paton D, Vera O, Amaru R. Hydroxyurea for secondary erythrocytosis treatment in old patients with contraindications for phlebotomy. *Revista de Hematología*. 2020;21(2):77-85.
4. Saavedra MAC, Mejía CR. Policitemia vera: presentación clínica, diagnóstico y nuevos abordajes terapéuticos. *Archivos de Medicina (Manizales)*. 2018;18(2):421-431.
5. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi A, Rodeghiero F, Randi M, Vaidya R, Cazzola M, Rambaldi A. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-1881.
6. Kvasnicka HM, Thiele J. The impact of clinicopathological studies on staging and survival in essential thrombocythemia, chronic idiopathic myelofibrosis, and polycythemia rubra vera. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2006. Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...; 362-371 p. (vol. 32 no. 04).
7. Oriol A, Motlló C. Nuevos fármacos en el tratamiento del mieloma múltiple. *Medicina Clínica*. 2014;143(6):268-274.
8. García Pérez C, Alfonso Aguilar P. Estratificación epidemiológica de riesgo. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. 2013;17(6):121-128.
9. Pita Fernández S, Valdés Cañedo F. Determinación de factores pronósticos. *Cad Aten Primaria*. 1997;4:26-29.
10. Galindo Pedraza JL. Eritrocitosis secundaria a hipoxemia como factor pronóstico en pacientes con neumopatía crónica exacerbada. *Fundación Hospital San Carlos. Bogotá DC, Colombia. Facultad de Medicina*. 2012.
11. Pérez Catalán I, Roig Martí C, Cubides Montenegro Á, Cardenal Álvarez A, Guerrero Jiménez F, Albiol Viñals P, Usó Blasco J. Utilidad pronóstica de la escala qSOFA en pacientes ingresados en un servicio de Medicina Interna por enfermedades infecciosas. *Revista chilena de infectología*. 2021;38(1):31-36.

12. González Díaz M, Hernández Rivas JM. Genética molecular en la leucemia linfoblástica aguda del adulto. Utilidad diagnóstica y pronóstica. *Med clín (Ed impr)*. 2007;29-35.
13. Mocini D, Leone T, Tubaro M, Santini M, Penzo M. Structure, production and function of erythropoietin: implications for therapeutic use in cardiovascular disease. *Current medicinal chemistry*. 2007;14(21):2278-2287.
14. Foley RN. Erythropoietin: physiology and molecular mechanisms. *Heart failure reviews*. 2008;13(4):405-414.
15. Glaspy JA. Erythropoietin in cancer patients. *Annual review of medicine*. 2009;60:181-192.
16. Sultan F, Singh TU, Kumar T, Rungsung S, Rabha DJ, Vishwakarma A, Sukumaran SV, Kandasamy A, Parida S. Short-term exposure of erythropoietin impairs endothelial function through inhibition of nitric oxide production and eNOS mRNA expression in the rat pulmonary artery. *Pharmacol Rep*. 2017 Aug;69(4):658-665. eng. Epub 20170204. doi:10.1016/j.pharep.2017.02.003. Cited in: Pubmed; PMID 28527876.
17. Karamanian VA, Harhay M, Grant GR, Palevsky HI, Grizzle WE, Zamanian RT, Ihida-Stansbury K, Taichman DB, Kawut SM, Jones PL. Erythropoietin upregulation in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2014 Jun;4(2):269-79. eng. doi:10.1086/675990. Cited in: Pubmed; PMID 25006446.
18. Agarwal R. Mechanisms and mediators of hypertension induced by erythropoietin and related molecules. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(10):1690-1698.
19. Vaziri ND. Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. *American journal of kidney diseases*. 1999;33(5):821-828.
20. Krapf R, Hulter HN. Arterial hypertension induced by erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents (ESA). *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(2):470-480.
21. Sun P, Kumar N, Tin A, Zhao J, Brown MR, Lin Z, Yang M-L, Zheng Q, Jia J, Bielak LF. Epidemiologic and Genetic Associations of Erythropoietin With Blood Pressure, Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Hypertension*. 2021;78(5):1555-1566.
22. Chen T-L, Chiang Y-W, Lin G-L, Chang H-H, Lien T-S, Sheh M-H, Sun D-S. Different effects of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin on erythropoiesis. *Stem Cell Research & Therapy*. 2018;9(1):1-9.
23. 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.
24. Ke S, Chen S, Dong Z, Hong CS, Zhang Q, Tang L, Yang P, Zhai J, Yan H, Shen F. Erythrocytosis in hepatocellular carcinoma portends poor prognosis by respiratory dysfunction secondary to mitochondrial DNA mutations. *Hepatology*. 2017;65(1):134-151.
25. Emmons-Bell S, Johnson C, Boon-Dooley A, Corris PA, Leary PJ, Rich S, Yacoub M, Roth GA. Prevalence, incidence, and survival of pulmonary arterial hypertension: A systematic review for the global burden of disease 2020 study. *Pulmonary Circulation*. 2022;12(1):e12020.
26. Brar SK, Perveen S, Chaudhry MR, AlBabtain S, Amreen S, Khan S. Erythropoietin-Induced Hypertension: A Review of Pathogenesis, Treatment, and Role of Blood Viscosity. *Cureus*. 2021;13(1).
27. Calaforra Juan Ó. Valor pronóstico de los cambios en la rigidez arterial en la hipertensión arterial esencial. 2020.
28. en Guadalajara SS. L hipertensión arterial sistémica (HAS) es un problema de salud pública mundial y nacional que ocupa los primeros lugares en morbilidad y mortalidad en la población adulta. *Rev Méd Chile*. 2007;135:1125-1131.
29. Cabrera-Rayó A, Nellen-Hummel H. Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa. *Gaceta Médica de México*. 2007;143(S1):3-5.
30. Fernández Canal MC. Epidemiología descriptiva de la enfermedad tromboembólica venosa. Factores de riesgo adquiridos de mortalidad a los doce meses. 2009.
31. Herrera AA, Herrera LF, Alvarez AC, Rodríguez GF, Bravet KP. Factores asociados a la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hipertensión pulmonar en el postoperatorio de la cirugía cardíaca.