

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

Caracterización clínica de pacientes con diagnóstico de Eritrocitosis Secundaria atendidos en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, en el periodo de enero a diciembre del 2018.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Autor de la disertación

Céspedes Ribadeneira Adriana Paulina

Director de Tesis

José Isidro Páez Espín

Asesor Metodológico

Mauricio Valencia Calvo

Quito, 2020

AGRADECIMIENTO

Gracias a Dios por permitirme tener y disfrutar a mi familia, gracias a la vida porque cada día me demuestra lo hermosa que es y lo justa que puede llegar a ser, gracias a mi familia por apoyarme en cada decisión y proyecto, gracias por permitirme cumplir con excelencia el desarrollo de esta tesis. Gracias por creer en mí.

No ha sido sencillo el camino hasta ahora, pero gracias a sus aportes, a su amor, a su inmensa bondad y apoyo incondicional, lo complicado de culminar una meta se ha hecho más liviana.

Les agradezco y hago presente mi gran afecto hacia ustedes, mi hermosa familia.

Gracias a todas las personas que me apoyaron y creyeron en la realización de esta tesis, quiero exaltar la labor de mis maestros y amigos, todos aquellos que estuvieron presentes durante toda o la mayor parte de la realización y desarrollo de esta tesis, gracias a aquellos que con respeto y dedicación realizaron aportes, gracias a todos.

DEDICATORIA

Tu afecto y tu cariño son los detonantes de mi completa felicidad, de mi esfuerzo, de mis ganas de buscar lo mejor para ti. Aun a tu corta edad me has enseñado y me sigues enseñando muchas cosas de esta hermosa vida a tu lado.

Fuiste mi motivación más grande para concluir con éxito este proyecto de tesis.

Todos mis esfuerzos y mis éxitos te los dedico siempre a ti.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO	2
DEDICATORIA	3
ÍNDICE	4
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
CAPÍTULO I	9
INTRODUCCIÓN	9
JUSTIFICACIÓN	13
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	15
Planteamiento del Problema y Pregunta de Investigación	15
OBJETIVOS	17
Objetivo General	17
Objetivos Específicos	17
HIPÓTESIS	17
CAPITULO II	18
MARCO TEÓRICO	18
2.1. Epidemiología	18
2.2. Causas	20
2.2.1. Causas para eritrocitosis primaria	20
2.2.2. Causas para eritrocitosis secundaria	21
2.2.2.1. Eritrocitosis con producción adecuada de eritropoyetina	21
2.2.2.1.1. Eritrocitosis debido a la altura	21
2.2.2.1.2. Eritrocitosis debido a hipoxemia por cardiopatías	22
2.2.2.1.3. Eritrocitosis debido a neumopatías	22
2.2.2.1.4. Eritrocitosis debido al incremento de afinidad de la hemoglobina por el oxígeno	23
2.2.2.2. Eritrocitosis con producción inadecuada de eritropoyetina	24
2.2.2.2.1. Eritrocitosis debido al incremento de afinidad de la hemoglobina por el oxígeno	24
2.3. Fisiopatología (Eritrocitosis primaria)	25
2.3.1. Fisiopatología de la eritrocitosis con niveles de eritropoyetina baja	25
2.3.2. Fisiopatología de la eritrocitosis con niveles de eritropoyetina alta	26
2.4. Factores de Riesgo	26
2.5. Diagnóstico	30
CAPÍTULO III	32
MATERIALES Y MÉTODOS	32
3.1. Operacionalización de variables	32

3.2. Tipo y Diseño de Investigación	37
3.3. Población del Estudio y Muestra Poblacional	37
3.4. Criterios de Inclusión	38
3.5. Criterios de Exclusión	39
3.6. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Muestra	39
3.6.1. Procedimientos para recolección de la información	39
3.6.1.1. Recolección y organización de datos	39
3.6.1.2. Procedimientos de diagnóstico e intervención	40
3.7. Aspectos Bioéticos	40
3.7.1. Propósito	41
3.7.2. Procedimiento	41
3.7.3. Confidencialidad	41
3.7.4. Consentimiento Informado	41
3.8. Plan de Análisis de Datos	42
3.8.1. Estadística descriptiva	42
3.8.2. Estadística inferencial	42
CAPÍTULO IV	44
RESULTADOS	44
CAPÍTULO V	60
DISCUSIÓN	60
CAPÍTULO VI	66
CONCLUSIONES	66
RECOMENDACIONES	68
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y SOCIOECONÓMICAS DE PACIENTES CON ERITROCITOSIS PRIMARIA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERIODO DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2018	45
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y SOCIOECONÓMICAS DE PACIENTES CON ERITROCITOSIS SECUNDARIA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERIODO DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2018	47
TABLA 3. COMORBILIDADES EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS PRIMARIA, ATENDIDOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERIODO DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2018.....	49
TABLA 4. COMORBILIDADES EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS SECUNDARIA, ATENDIDOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERIODO DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2018.....	50
TABLA 5. PATOLOGÍAS SECUNDARIAS EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS SECUNDARIA, ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA, DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN, EN EL PERIODO ENERO A DICIEMBRE DEL 2018	51
TABLA 6. CRITERIOS DE POLICITEMIA VERA EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN EN EL PERIODO DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2018	58
TABLA 7. FACTORES DE RIESGO DEMOGRÁFICO Y OCUPACIONAL EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS SECUNDARIA ATENDIDO EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN, EN EL PERIODO DE ENERO A DICIEMBRE 2018	59
TABLA 8. FACTORES DE RIESGO ASOCIADO A COMORBILIDADES EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS SECUNDARIA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN, EN EL PERIODO DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2018	59

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS (IMC) EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS	48
GRÁFICO 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS.....	54
GRÁFICO 3. CUANTIFICACIÓN DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS55	
GRÁFICO 4. CUANTIFICACIÓN DE HEMATOCRITO EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS56	
GRÁFICO 5. CUANTIFICACIÓN DE VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS	57

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	74
--	----

RESUMEN

Introducción: La eritrocitosis es una de las patologías más consultadas a nivel mundial, en especial en servicios de Hematología. Dada la variedad de manifestaciones clínicas y características epidemiológicas, su descripción es variable entre cada región, por lo cual, su caracterización es necesaria. **Objetivo:** Determinar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con Eritrocitosis Secundaria que son evaluados en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo de enero a diciembre del 2018. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo de corte transversal. Se incluyeron 259 pacientes con diagnóstico de eritrocitosis. Las variables cualitativas fueron analizadas con frecuencias relativas y absolutas. Las variables cuantitativas fueron analizadas con medidas de tendencia central y dispersión. El test de Chi Cuadrado de Pearson fue aplicado para variables categóricas. El test T de Student fue aplicado para establecer diferencia de medias entre los parámetros de laboratorio. Se usaron gráficas de barras y box plots para definir frecuencias y comparaciones de medias. Se diseñaron modelos de regresión logística binaria para establecer factores asociados a eritrocitosis secundaria. El valor de $p < 0.05$, fue asumido para significancia estadística. **Resultados:** La media de edad fue 66.8 años (DE $\pm$: 12.84 años). El estatus ocupacional de jubilado fue el más frecuente en pacientes con eritrocitosis secundaria (20.7%), la exposición a químicos e hidrocarburos fue observada en el 17.3% y 14.8%. El índice de masa corporal fue significativamente mayor en pacientes con eritrocitosis secundaria que en primaria (31.12 vs 25.82 kg/m², $p=0.001$). Las neumopatías más frecuentes en pacientes con eritrocitosis secundaria fueron la EPOC y SAOS ((33.3% y 16.5% respectivamente). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron disnea (29.70%), cianosis periférica (12.38%) y plétora (12.13%). No hubo diferencias significativas en las medias de hemoglobina en pacientes con eritrocitosis secundaria y primaria (18.58 vs 18.18 g/dL, $p=0.320$), tampoco en las medias hematocrito (55.78% vs 55.66%, $p=0.923$). La exposición a químicos y polvos inorgánicos fueron significativos como factor de riesgo ocupacional (OR: 2.344, IC95%: 0.529 – 10.393, $p=0.036$), en tanto que, las comorbilidades como la obesidad (OR: 5.870, IC95%: 1.692 – 20.366, $p=0.005$), EPOC (OR: 10.5, IC95%: 1.387 – 79.484, $p=0.023$) son los principales factores de riesgo para eritrocitosis secundaria. **Conclusiones:** Las medias de hemoglobina y hematocrito fueron menores a las reportadas por poblaciones de altura a nivel internacional. Los factores de riesgo ocupacional de exposición a químicos, polvos inorgánicos e hidrocarburos, fueron significativos para eritrocitosis secundaria, al igual, que factores como la obesidad, neumopatías y neoplasias.

Palabras Clave: Policitemia, Epidemiología, Factores de Riesgo, Hemoglobina, Hematocrito

ABSTRACT

Background: Erythrocytosis is one of the most common diseases around the world, and is a relevant disease in Hematology services. An appropriate description of this disease is proper due to a wide variety of clinical manifestations and epidemiological characteristics between populations. **Aim:** To determine clinical and laboratory characteristics of patients with secondary erythrocytosis that were evaluated in Hematology service of Carlos Andrade Marin between January to December 2018. **Materials and Methods:** Cross-sectional, observational, retrospective and observational study was designed. A total of 259 patients with a diagnosis of erythrocytosis were included. Qualitative variables were analyzed using relative and absolute frequencies. Quantitative variables were analyzed using central tendency measures and dispersion measures. Pearson's Chi-Square Test was applied in categorical variables. Student T-Test was applied to establish media differences among laboratory parameters. Bar graphic and Box-Plot were used to show frequencies and media comparisons. Binary logistics models were designed to describe factors related to secondary erythrocytosis. A p-value < 0.05, was considered for statistical significance. **Results:** Overall, the median age was 66.8 years (SD±: 12.84). Retired was the principal occupational status in patients with secondary erythrocytosis (20.7%). Chemical and hydrocarbons exposure was observed in 17.3% and 14.8% of patients with secondary erythrocytosis, respectively. Body mass index was higher in patients with secondary erythrocytosis than patients with primary erythrocytosis (31.12 vs. 25.82 kg/m², p=0.001). COPD and OSA were the most common pneumopathies in patients with secondary erythrocytosis (33.3% and 16.5%). The most frequent clinical manifestations were dyspnea (29.7%), peripheral cyanosis (12.38%), and plethora (12.13%). No differences were described in media hemoglobin values between patients with secondary and primary erythrocytosis (18.58 vs. 18.18 g/dL, p=0.320), either in media hematocrit levels (55.78% vs. 55.66%, p=0.923). Chemical and inorganic particles exposure were a significant occupational risk factor for secondary erythrocytosis (OR: 2.344, CI95%: 0.529 – 10.393, p=0.036). Obesity (OR: 5.870, CI95%: 1.692 – 20.366, p=0.005) and COPD (OR: 10.5, CI95%: 1.387 – 79.484, p=0.023) were the principal comorbidities associated with secondary erythrocytosis. **Conclusions:** The median values of hemoglobin and hematocrit in our study were lesser than the median values reported by similar studies in high Andean populations. Occupational risk factors due to chemical, inorganic particles, and hydrocarbons exposure were important factors for secondary erythrocytosis. Obesity, pneumopathies, and cancer were a significative clinical factor for secondary erythrocytosis.

Key Words: Polycythemia, Epidemiology, Risk Factors, Hemoglobin, Hematocrit.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La eritrocitosis es definida como el incremento de los valores de hemoglobina y hematocrito por encima de dos desviaciones estándar, en relación a los ajustes por edad, etnia y sexo, en algunos casos puntuales por la altitud en la que un individuo es valorado. En general, se conocen eritrocitosis primarias, secundarias e idiopáticas, las cuales, tienen diferentes etiologías para su valoración diferencial (Patnaik & Tefferi, 2009).

En cuanto a las eritrocitosis secundarias, estas pueden tener una amplia variedad de etiologías, sin embargo, actualmente, se conocen que las causas de esta patología pueden englobarse de la siguiente manera: hipóxico dependiente y no hipóxico dependiente, siendo las causas hipóxicas las que con más frecuencia se observan en los pacientes con eritrocitosis secundaria (Patnaik & Tefferi, 2009).

En este contexto, las causas hipóxicas incluyen: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, shunts cardiopulmonares derecha-izquierda, residencia en sitios de gran altitud, tabaquismo, síndrome de hipoventilación, apnea obstructiva del sueño, estenosis de arteria renal, en tanto que, las causas no hipóxicas pueden incluir alteraciones hepáticas, alteraciones en glándulas suprarrenales, alteraciones y trasplante renal, alteraciones genéticas y tratamientos con andrógenos y uso de eritropoyetina (Patnaik & Tefferi, 2009).

Dado que las causas asociadas a la hipoxemia, son las que con más frecuencia se relacionan a la eritrocitosis secundaria, sus mecanismos se corresponden a las variaciones de la presión arterial de oxígeno y concentración arterial de dióxido de carbono (Patnaik & Tefferi, 2009).

En zonas de altitud existe disminución de la presión barométrica del aire, las personas que residen en dichos lugares tienen la misma fracción inspirada de oxígeno que a nivel del mar, pero con una disminución de la presión barométrica, alveolar y por consiguiente arterial de oxígeno, por lo cual, la disminución de la presión barométrica de

oxígeno sería la patogénesis de la eritrocitosis asociada a la altura. En cambio, las variaciones en los trastornos de hipoventilación muestran con mayor frecuencia reducción de la presión arterial de oxígeno por aumento de la concentración de dióxido de carbono alveolar (Patnaik & Tefferi, 2009).

En relación a lo antes expuesto, estudios en pacientes residentes en locaciones geográficas de altura, muestran cuadros de eritrocitosis más frecuentes frente a poblaciones similares en sitios llanos, además se ha visto que los pacientes con eritrocitosis secundaria en zonas de altura muestran de forma consecuente un incremento en el riesgo cardiovascular.

En estudios relacionados, se ha descrito que la media de hemoglobina en pacientes con eritrocitosis secundaria residentes en zonas de altura es de 21 g/dL para el sexo masculino y de 19 g/dL para el sexo femenino, indicando además que el riesgo de desarrollar eritrocitosis secundaria cuando la altura de residencia es mayor a los 3000 metros sobre el nivel del mar alcanza un OR: 3.63 (IC 95%: 1.22 – 10.78, $p=0.020$), lo que demuestra que los pacientes en situaciones geográficas de altura presentan mayores niveles de hemoglobina frente a la población general y por consiguiente mayor riesgo de eritrocitosis secundaria debido a la baja disponibilidad de oxígeno (Corante et al., 2018).

Entre las causas relacionadas a la hipoventilación, se ha descrito al síndrome por apnea obstructiva del sueño, como uno de los cuadros más frecuentemente observados en pacientes con eritrocitosis secundaria junto a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En un estudio que incluyó a 365 participantes con apnea obstructiva del sueño, se determinó que el riesgo de desarrollar eritrocitosis secundaria clínicamente significativa es de un 35.6%, en tanto que, la coexistencia de esta patología y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica puede incrementar el riesgo de eritrocitosis en 4.2 veces, en relación a la población general (Solmaz, Duksal, & Ganidağlı, 2014).

Otras causas de hipoxemia, se relacionan al consumo de tabaco, la estenosis renal y enfermedades renales quísticas que han sido descritas con un incremento del riesgo entre el

28.1 a 67.4% para el desarrollo de eritrocitosis secundaria, debido a hipoxia localizada, misma que incrementa la producción de eritropoyetina a nivel renal y por consiguiente un incremento en la masa eritrocitaria final. Hay una especial mención, en pacientes que fueron beneficiados con trasplante renal, en los que se ha observado una prevalencia de eritrocitosis secundaria hasta del 12.4%, significando un incremento en el riesgo de esta patología en un rango de 2 a 3.1 veces, frente a la población general (Mary Frances McMullin, 2014).

Los factores no dependientes de la hipoxia, se relacionan al uso de eritropoyetina exógena, en especial en pacientes nefrópatas, y al uso de terapias con andrógenos, siendo esta última, una de las causas que comúnmente se han descrito como factor relacionado a eritrocitosis secundaria (M. F. McMullin, 2008).

En revisiones sistemáticas en pacientes bajo tratamiento con andrógenos, se ha descrito un incremento del riesgo hasta el 315%, debido a su acción sobre la biodisponibilidad del hierro, incremento en la producción de eritropoyetina y estimulación medular, por lo cual, se convierte en un factor a vigilar y analizar en los pacientes que son diagnosticados con eritrocitosis (Jones, Dukovac, Sangkum, Yafi, & Hellstrom, 2015).

Las causas genéticas previamente identificadas para el desarrollo posterior de eritrocitosis, se relacionan principalmente en una alteración en la afinidad del oxígeno hacia la hemoglobina y también alteraciones en la sensibilidad celular al oxígeno, por lo cual, las causas hipóxicas agravan estas condiciones subyacentes (F. Lee, 2008).

La deficiencia de la enzima 2-3 bífosfoglicerato, es una de las alteraciones que se han identificado dentro de las causas congénitas para el desarrollo de eritrocitosis, sin embargo, actualmente los estudios son limitados en torno a la variación real de la afinidad al oxígeno por parte de la hemoglobina. Las causas genéticas en pacientes con eritrocitosis secundaria se han identificado en al menos el 2.8% de casos, sin embargo, actualmente, estas causas ingresan dentro de las eritrocitosis idiopáticas (F. Lee, 2008).

Una vez que se analizan las etiologías, es importante establecer el proceso diagnóstico de las eritrocitosis secundarias. La Organización Mundial de la Salud, establece que un nivel de hemoglobina superior de 18.5 g/dL en hombres y de 16.5 g/dL en mujeres, sugiere un diagnóstico de eritrocitosis, sin embargo, en múltiples estudios estos valores no son completamente confirmatorios y deben ajustarse incluso en poblaciones de altura (Finazzi, Gregg, Barbui, & Prchal, 2006).

El proceso diagnóstico del paciente con impresión diagnóstica de eritrocitosis, debe incluir inicialmente un hemograma completo, análisis de la mutación JAK-2, ferritina, pruebas de función renal y hepática, además de exámenes de imagen como radiografía de tórax, ecografía abdominal, tomografía craneal y estudios genéticos acorde sea el caso, que pueden ayudar a descartar etiologías no visibles en el primer abordaje diagnóstico con hemograma, lo cual, además, permite afinar de forma integral el diagnóstico diferencial de eritrocitosis secundaria con eritrocitosis idiopática, eritrocitosis primaria y policitemia vera, y por tanto, el curso del tratamiento (Finazzi et al., 2006).

JUSTIFICACIÓN

La eritrocitosis secundaria es una de las patologías más ampliamente consultadas en las unidades de Hematología, siendo, por lo tanto, un diagnóstico común de seguimiento y tratamiento. Las causas identificadas de eritrocitosis secundarias son múltiples y muy variadas entre regiones, por lo que, la caracterización clínica de estos pacientes debe individualizarse, y consecuentemente ser descritos en sus aspectos epidemiológicos, con la finalidad de establecer los causales principales en dichos grupos de pacientes, así como, los valores diagnósticos de laboratorio.

Este estudio se enfoca en la descripción de las variables clínicas y de laboratorio de los pacientes con eritrocitosis secundaria, caracterizando así sus causales y valores diagnósticos en esta población. Este trabajo no abarcará variables relativas al tratamiento y seguimiento de los pacientes con eritrocitosis secundaria, tampoco abarcará el diagnóstico diferencial específico frente a otras eritrocitosis.

Por tanto, la relevancia de este trabajo radica en el análisis de los factores de riesgo y las constantes de laboratorio obtenidas al diagnóstico en pacientes con eritrocitosis secundaria, permitiendo así la caracterización epidemiológica y clínica en los sujetos de estudio.

Este trabajo de investigación, permitirá describir y analizar los factores de riesgo presentes en pacientes que fueron diagnosticados con eritrocitosis secundaria, y su influencia en el valor final de hemoglobina y hematocrito al momento del diagnóstico.

Del mismo modo, se busca establecer si la altura de residencia y factores relacionados a hipoxia e hipoventilación influyen en el resultado final de laboratorio en los pacientes con eritrocitosis secundaria, caracterizando así la población de estudio, que permite tener una base de los factores con mayor impacto en el desarrollo de eritrocitosis y

los valores medios, mínimos y máximos de hemoglobina y hematocrito en dicho grupo de pacientes, optimizando así el diagnóstico y abordaje en el servicio de Hematología.

A nivel nacional no se cuentan con estudios de análisis multivariados de los factores de riesgo en pacientes con eritrocitosis secundaria, tampoco se han descrito los rangos de hemoglobina y hematocrito para el diagnóstico de dicha patología a nivel regional o nacional.

En virtud de lo antes descrito este estudio permitirá definir los valores de hemoglobina y hematocrito en el diagnóstico de eritrocitosis secundaria, además de analizar los factores de riesgo y su impacto epidemiológico en la presentación de la enfermedad en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, con la finalidad de establecer eficiencia en el proceso de atención, referencia y contra-referencia de pacientes a los diversos niveles de atención.

Metodológicamente, este estudio realiza análisis por regresión logística binaria por cada uno de los factores de riesgo encontrados para eritrocitosis secundaria, además, se hará un análisis multivariado con ajuste de variables confusoras para la descripción de factores de riesgo concomitantes. Se realizarán análisis de los valores de hemoglobina y hematocrito, con tratamiento estadístico de outliers para establecer así los rangos observados en los pacientes diagnosticados.

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Planteamiento del Problema y Pregunta de Investigación

La eritrocitosis es una patología relativa al incremento en el número de glóbulos rojos circulantes en un individuo y es una de las principales causas de consulta en las unidades de Hematología. Se estima, que la prevalencia de eritrocitosis a nivel mundial es de 44 a 57 por cada 100000 personas, sin embargo, los datos son difíciles de estimar en relación a la eritrocitosis secundaria, dada la variedad de causas y la plausibilidad de los datos a nivel regional, por lo cual, la caracterización en este grupo específico de pacientes es compleja (Keohane, McMullin, & Harrison, 2013).

En la práctica, las principales causas de eritrocitosis secundaria se relacionan a condiciones dependientes de hipoxia e hipoventilación, donde, las enfermedades cardiovasculares, pulmonares, renales, el síndrome por apnea obstructiva del sueño, tratamiento con eritropoyetina y andrógenos, así como residencia en zonas de altura, son las etiologías más descritas en los diversos análisis epidemiológicos (McMullin, 2014).

Sin embargo, su real impacto y riesgo son ampliamente modificados por factores ambientales e incluso idiosincráticos poblacionales, por lo cual, su definición de impacto en la prevalencia de la eritrocitosis secundaria no pueden ser generalizados, siendo necesaria la caracterización en cada región para su descripción (McMullin, 2014).

El abordaje del paciente con eritrocitosis, incluye el diagnóstico diferencial con las eritrocitosis primarias y eritrocitosis idiopáticas, por lo cual, también se han de considerar las causas genéticas que pueden estar presentes en cada uno de los pacientes, siendo la alteración JAK2 la que comúnmente se utiliza para su diferenciación, sin embargo, la caracterización de los pacientes con alteraciones genéticas y su relación con la eritrocitosis es altamente costosa y variable entre regiones, por lo cual, este aspecto debe ser

identificado por cada unidad de hematología acorde a sus aspectos epidemiológicos (McMullin, 2009).

Internacionalmente, se indica que el diagnóstico de eritrocitosis se realiza cuando el valor de hemoglobina es superior a 18.5 g/dL en hombres y 16.5 g/dL en mujeres, o hematocrito superior a 60% y 56% respectivamente, sin embargo, estos valores pueden diferir acorde a las características de cada una de las poblaciones, por lo cual, es necesario establecer los puntos de cortes y caracterizaciones clínicas de los pacientes en análisis por eritrocitosis, ya que los criterios internacionales de referencia pueden no ser aplicables en un contexto clínico específico (G. Lee & Arcasoy, 2015).

En Latinoamérica, hay variabilidad epidemiológica en relación a la eritrocitosis secundaria, siendo mayor en las regiones alto-andinas frente a las regiones a nivel del mar, sin embargo, no se han determinado en específico los factores etiológicos relacionados o ajustados a la prevalencia final de la enfermedad, tampoco se han definido puntos de corte específicos para el diagnóstico de eritrocitosis en dichas poblaciones. En Ecuador, se han realizado únicamente estudios relativos a los valores de corte de normalidad de parámetros hematológicos en población alto-andina, sin embargo, no se han caracterizado clínicamente a pacientes con Eritrocitosis, tampoco se han dirigido estudios específicos en dicha patología.

De acuerdo a lo antes expuesto, se establece la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio de pacientes con diagnóstico de Eritrocitosis Secundaria atendidos en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, en el periodo de enero a diciembre del 2018?

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con Eritrocitosis que son evaluados en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo de enero a diciembre del 2018.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar las variables sociodemográficas y epidemiológicas de los pacientes evaluados por Eritrocitosis en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo de enero a diciembre del 2018.
2. Identificar las causas relativas a la presentación de Eritrocitosis en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo de enero a diciembre del 2018.
3. Establecer los factores de riesgo implicados en la presentación de Eritrocitosis en pacientes evaluados en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo de enero a diciembre del 2018.
4. Comparar los rangos de hematocrito y hemoglobina obtenidos en pacientes con Eritrocitosis Secundaria frente a pacientes con Eritrocitosis Primaria o Idiopática en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo de enero a diciembre del 2018.

HIPÓTESIS

El presente estudio no determina relación causa-efecto, sino la descripción epidemiológica y factores asociados (a modo descriptivo) de pacientes con Eritrocitosis, motivo por el cual, no se determina una hipótesis de trabajo.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Epidemiología

La eritrocitosis, se refiere al aumento en la cantidad de glóbulos rojos circulantes en el torrente sanguíneo, y se ha descrito como una de las patologías de mayor consulta a nivel mundial, en especial, en las unidades de Hematología. Se conocen actualmente al menos tres tipos de eritrocitosis: primaria o policitemia vera, secundaria e idiopática, cuya tasa de prevalencia mundial son variables en cada región (Bertozzi et al., 2017)

La eritrocitosis primaria, tiene una incidencia de al menos 2.3 por cada 1000 personas a nivel mundial, en tanto que, la eritrocitosis idiopática presenta una incidencia de 1.1 casos por cada 1000 personas, mientras que, para el caso de los eritrocitosis secundarias este valor puede oscilar entre 2.4 a 8.7 casos por cada 1000 personas, y por tanto, es una de las condiciones hematológicas más frecuentes, por lo cual, es indispensable su caracterización epidemiológica y diferenciación (Bertozzi et al., 2017).

En un estudio realizado en 89 pacientes con eritrocitosis, se encontró una prevalencia del 57% en eritrocitosis secundaria, frente a un 43% de diagnosticados con policitemia vera. En el estudio, se describe que el sexo femenino, es el grupo que con mayor frecuencia presenta diagnóstico de eritrocitosis, alcanzando en la muestra descrita el 63% de todos los casos analizados, también se describe que el rango de edad de presentación de la enfermedad oscila entre los 41 a 65 años de edad (Jang et al., 2016).

En un estudio donde se analizaron a 426 pacientes, se encontró una prevalencia de eritrocitosis secundaria del 44.6%. En el análisis, además se describieron algunos de los factores relacionados a la enfermedad, encontrando que al menos el 43% de pacientes con

eritrocitosis tenían obesidad, 59% describieron ser fumadores, 38% consumidores de alcohol y 27% usuarios de drogas reguladas (Desnoyers et al., 2018).

En el estudio antes descrito, se encontró que los factores relaciones a la hipoxia es altamente común en pacientes con eritrocitosis secundaria, alcanzando el 61.2% de todas las causas, siendo las patologías cardiacas, pulmonares y el tabaquismo los más frecuentemente descritos. Otras causas, como el uso de eritropoyetina alcanzó una frecuencia del 17%, en tanto que, el tratamiento con andrógenos alcanzo un 8.9% de los casos analizados. Las eritrocitosis idiopáticas alcanzaron un número importante de casos, siendo acorde al estudio el 42.9% de los historiales analizados (Desnoyers et al., 2018).

Entre las comorbilidades que con más frecuencia se observaron relacionadas a la eritrocitosis, fueron las enfermedades renales en un 10.7%, seguido de patologías pulmonares en un 8.9%, cardiacas en un 7.1% y hemoglobinopatías en un 3.6%, que por tanto, son factores a considerar en el análisis de un paciente con eritrocitosis (Desnoyers et al., 2018).

Junto a las patologías cardiovasculares y pulmonares, las enfermedades renales constituyen una alta causa de morbilidad en pacientes con eritrocitosis secundaria, donde la enfermedad renal crónica, la estenosis de arteria renal y la eritrocitosis post-trasplante han sido descritas también como factores de riesgo relacionados a dicha patología (Elsharif, Shawgi, & Abd Allah, 2016).

Se estima que los pacientes con enfermedad renal crónica y aquellos beneficiarios con trasplante renal presentan una prevalencia de eritrocitosis en un rango del 8 a 15%. En un estudio con 110 pacientes beneficiarios de trasplante renal, se encontró una prevalencia de eritrocitosis secundaria de 11.3% en los primeros 3 meses luego del trasplante renal, y al menos un 14.2% luego de 6 meses de realizado el procedimiento. En el estudio además se describen que al menos el 6.8% de pacientes presentaban ya un diagnóstico de eritrocitosis previo al trasplante renal (Elsharif et al., 2016).

2.2. Causas

2.2.1. Causas para eritrocitosis primaria

Una de las principales causas de eritrocitosis primaria, se refiere a un trastorno mieloproliferativo conocido como policitemia vera, la misma que se caracteriza al presentar un incremento en la masa eritrocitaria, derivada de la del gen JAK-2, el cual, juega un papel fundamental en la hematopoyesis (Bunn & Nathan, 2011).

Dada la mutación del gen JAK-2, además de una elevación obvia de la hemoglobina y el hematocrito, los pacientes con policitemia vera, generalmente presenta cuadros de leucocitosis, trombocitosis y esplenomegalia leve (Barba, Boileau, Pasquet, Hot, & Pavic, 2016).

En otra de las etiologías de eritrocitosis primaria, se relaciona a una forma de policitemia familiar, misma que se hereda de forma autosómica dominante y aunque no se ha establecido de forma específica las mutaciones implicadas en este tipo de patología, se conoce que se tratarían de mutaciones en el receptor de eritropoyetina (Epo-r), que en general no suelen cursar con leucocitosis o trombocitosis, como si ocurre con la policitemia vera (Bento, 2018).

En estos casos, se ha identificado que los pacientes con mutaciones en el receptor de eritropoyetina, tienen una mutación del codón stop, lo cual, da lugar a la alteración del componente intracelular del receptor de eritropoyetina, lo que provoca que la acción mediada por fosfatasas, sea truncado, dando pie a la inhibición de las funciones de stop intracelular, limitación de vía de señalización de JAK-2 cinasa, afectando directamente a la eritropoyesis (Bento, 2018).

2.2.2. Causas para eritrocitosis secundaria

Se sabe que uno de los principales reguladores de la expresión de eritropoyetina es la hipoxia, pues, cuando hay una baja tensión de oxígeno, estimula la producción de la misma a nivel renal y del factor de transcripción inducido por hipoxia (HIF), que en consecuencia induce la transcripción y aumento de los niveles de eritropoyetina plasmática (Barba et al., 2016).

Dado lo descrito anteriormente, las eritrocitosis secundaria pueden clasificarse en dos grandes grupos: eritrocitosis debida a una producción adecuada de eritropoyetina y eritrocitosis debida a una producción deficiente de eritropoyetina (Barba et al., 2016).

2.2.2.1. Eritrocitosis con producción adecuada de eritropoyetina

2.2.2.1.1. Eritrocitosis debido a la altura

La forma más clásica de la eritrocitosis secundaria, es observada en pacientes residentes en zonas geográficas con altitud superior a los 1600 metros sobre el nivel del mar. En este contexto, las adaptaciones pulmonares, cardiovascular y hematológicas a la altura son muy complejas y altamente variables en cada individuo, por lo cual, las condiciones de hipoxia constante incrementan la masa eritrocitaria y en consecuencia los nivel de hemoglobina y hematocrito, en especial, en estudios en poblaciones altoandinas, donde los valores normales se hallan al menos 1.75 desviaciones estándar respecto a poblaciones sin este factor geográfico (Bunn & Nathan, 2011)(Sáenz, Narváez, & Cruz, 2017).

Dada las adaptaciones a la altura por parte de los individuos que son residentes en dichas zonas, esto mejora la adaptación al ejercicio, reduce la fatiga y por consiguiente optimiza la calidad de vida, siempre que los niveles de hemoglobina no asciendan a niveles patológicos (Bunn & Nathan, 2011).

En general, se ha descrito que los residentes en zonas de altura, pueden desarrollar eritrocitosis patológica debido a la altura, cuando se asocian con otros factores predisponentes como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedentes de fumador de riesgo o exposición a polvos inorgánicos o químicos peligrosos, donde el nivel de hemoglobina, puede ascender a niveles superiores a 19.5 g/dL (Barba et al., 2016).

2.2.2.1.2. Eritrocitosis debido a hipoxemia por cardiopatías

Las cardiopatías congénitas pueden dar lugar a eritrocitosis por una prolongada hipoxemia, esto debido a los cortocircuitos de derecha a izquierda que se presentan en las cardiopatías con cianosis, mismas que se caracterizan por presentar una baja saturación de oxígeno y un incremento de la desoxihemoglobina en sangre arterial (Barba et al., 2016).

En los pacientes con cardiopatías congénitas, el incremento en los niveles de hemoglobina, puede ser hasta un cierto punto beneficioso, permitiendo una mejor distribución del oxígeno a nivel tisular, sin embargo, cuando los niveles de hemoglobina supera los 18 g/dL, la viscosidad a nivel sanguíneo se incrementa y es altamente probable que comprometa el flujo sanguíneo periférico, por lo cual, será necesario el inicio de tratamiento con flebotomía (Bunn & Nathan, 2011)(Barba et al., 2016).

Después de las cardiopatías congénitas, la insuficiencia cardiaca, sin duda es una de las consecuencias más frecuentemente observadas en los pacientes adultos, cuyas complicaciones incluyen el desarrollo de edema pulmonar y fallo cardiaco ventricular izquierdo, lo cual, reduce también la tensión de oxígeno arterial, sin embargo, en este tipo de pacientes la incidencia de eritrocitosis patológica no es similar a la observada en pacientes con cardiopatías congénitas (Bunn & Nathan, 2011).

2.2.2.1.3. Eritrocitosis debido a neumopatías

Se conoce que los pacientes con patología pulmonar crónica, desarrollan un estado de hipoxemia crónica, sin embargo, a pesar de esto, la respuesta en la eritropoyesis es poco

predecible e incluso menos robusta, frente a condiciones de hipoxemia por otras causas, por lo que, se puede determinar que las manifestaciones hematológicas en este grupo de pacientes es variable, en especial en situaciones infecciosas o inflamatorias en las que la producción de eritrocitos puede verse incluso suprimida (Bunn & Nathan, 2011).

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en especial, aquellos con enfisema pulmonar, muestran mayores incrementos en los valores de hemoglobina frente a otro tipo de enfermedades pulmonares, alcanzando un nivel suficientemente alto para requerir flebotomía como tratamiento principal (Barba et al., 2016).

En otros casos, como aquellos pacientes con obesidad, obstrucción de la vía respiratoria superior o con síntomas de apnea obstructiva del sueño, presentan episodios de apnea intermitente e hipoventilación alveolar durante el sueño, que en consecuencia puede causar un grado leve a moderado de eritrocitosis (Barba et al., 2016).

2.2.2.1.4. Eritrocitosis debido al incremento de afinidad de la hemoglobina por el oxígeno

El incremento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, resulta en una disminución de la habilidad de esta proteína para liberar el oxígeno en la microcirculación, que a diferencia de lo que ocurre en pacientes residentes en zonas geográficas de altura o con hipoxemia debida a enfermedades pulmonares o cardiacas no existe una reducción de la tensión arterial de oxígeno, como consecuencia de la reducción en la capacidad de liberar el oxígeno por la hemoglobina se traduce en una hipoxia celular; y esto a su vez incrementará la producción de eritropoyetina a nivel renal. (Bunn & Nathan, 2011).

Las condiciones asociadas a un incremento en la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, pueden ser las siguientes: mutaciones estructurales de la globina, metahemoglobinemia congénita y defectos en la producción de 2-3-difosfoglicerato a nivel eritrocitario (Barba et al., 2016)(Bunn & Nathan, 2011).

Al menos 25 mutaciones por sustitución de aminoácidos en la estructura de la hemoglobina, se han descrito como causas del incremento de la afinidad al oxígeno y por consiguiente de eritrocitosis primaria, que en al menos el 78.9% de los casos se hereda en forma autosómica dominante (Bento, 2018).

Al menos el 50% de la hemoglobina en los eritrocitos de las personas con este tipo de alteraciones presentan hemoglobina Bethesda, en la cual, la sustitución de aminoácidos en el sector C-terminal de la β -globina incrementa la afinidad por el oxígeno, resultando en una eritrocitosis moderada a severa (Bento, 2018).

La presencia de metahemoglobina, resulta en la incapacidad de unirse al oxígeno debido a que el hierro ha sido oxidado a la forma férrica. En la forma parcialmente oxidada de la hemoglobina, en general, la afinidad al oxígeno de los hemos- normales se incrementa, por lo cual, los pacientes con esta patología presenta un incremento modesto en los niveles de hemoglobina y hematocrito (Bento, 2018).

2.2.2.2. Eritrocitosis con producción inadecuada de eritropoyetina

2.2.2.2.1. Eritrocitosis debido al incremento de afinidad de la hemoglobina por el oxígeno

En general, se sabe que los procesos neoplásicos cursan con anemia normocítica leve o moderada, sin embargo, de forma ocasional, también puede aparecer eritrocitosis como un fenómeno paraneoplásico, y de acuerdo a estudios epidemiológicos son las neoplasias de riñón e hígado, los que más a menudo se relacionan con eritrocitosis, lo que en teoría se debe a la producción local de eritropoyetina (Bunn & Nathan, 2011).

Otros tumores relacionados a eritrocitosis son: hemoglioblastoma cerebelar, feocromocitoma, adenoma de Cushing y tumores uterinos. Muchos de estos tumores, son altamente vascularizados, y en la gran mayoría de casos se presentan en pacientes con

síndrome de Von Hippel-Lindau, el cual, es causado por una mutación en el gen VHL (Bento, 2018).

El gen VHL, se halla relacionado con la regulación de la sensibilidad al oxígeno y la regulación del factor de transcripción HIF (factor inducible por hipoxia), por lo tanto, los pacientes con alteraciones en el gen VHL, tienen un incremento de la función del factor HIF, incluso en ausencia de hipoxia, resultando en un incremento en la producción de eritropoyetina y aumento en la afinidad al oxígeno (Bento, 2018).

2.3. Fisiopatología (Eritrocitosis primaria)

2.3.1. Fisiopatología de la eritrocitosis con niveles de eritropoyetina baja

La policitemia vera, es una de las condiciones más relacionadas a eritrocitosis con eritropoyetina baja, en esta, existe una sustitución de aminoácidos en la región V167F en el JAK-2, que conlleva a una activación constitutiva de la vía JAK-2, resultado en una cascada de activación secuencial que resulta en eritrocitosis (Hodges, Rainey, Lappin, & Maxwell, 2007).

Por otro lado, al menos 13 mutaciones autosómicas dominantes en el receptor de eritropoyetina (Epo-R), que resulta en la detención y truncamiento de 58 a 110 aminoácidos de la región C-terminal, intracitoplasmática de dicho receptor. Al ocurrir este truncamiento, hay una pérdida de múltiples vías de señalización de regulación negativa (Bento, 2018).

La zona de anclamiento SHP-1, se pierde en la mutación descrita de Epo-R, lo cual, resulta en una autofosforilación prolongada de JAK-2 y activación de STAT5, lo cual, afecta a la producción de eritropoyetina y a un incremento en la proliferación de progenitores eritroides. Otra de las alteraciones, es la regulación parcial de la vía de señalización de eritropoyetina, la cual, puede ocurrir por alteraciones en los sitios de anclaje CIS, SOCS1 y SOCS3 (Y401), que además pueden mantenerse unidos a las zonas de activación de la JAK-2 (Hodges et al., 2007).

2.3.2. Fisiopatología de la eritrocitosis con niveles de eritropoyetina alta

Múltiples estudios de variaciones genéticas en pacientes con eritrocitosis y niveles de eritropoyetina elevada, han permitido la descripción de la transición de nucleótidos 598 de C a T en el gen VHL, seguido del cambio de aminoácidos de arginina por triptófano en la región 200 (R200W), lo cual, al heredarse en la forma homocigota, permite una reducción entre la interacción VHL y HIF-1 α , con una disminución de los niveles de la forma ubiquitinizada de HIF-1 α y aumento de un dímero de HIF más activo y de la expresión de proteínas sensibles a hipoxia, conllevando a un incremento de la producción de eritropoyetina (Bento, 2018).

De acuerdo a la forma de herencia, se ha descrito que los pacientes con la forma heterocigota de la mutación, tienen un incremento hasta 10 veces mayor en los niveles de eritropoyetina comparados con aquellos con la forma homocigota, en especial, en la forma de policitemia Chuvash (Bento, 2018).

Otra de las mutaciones implicadas en el incremento de la producción de eritropoyetina, es la mutación en la hidroxilasa PHD2, lo cual, también resulta en una inapropiada regulación de HIF y un incremento en la síntesis de eritropoyetina. Esto se da por una transición de base entre citosina por guanina en la región 950 y una conservación del residuo P317R, lo cual, resulta en una marcada pérdida de función de unión a HIF y un descenso de la actividad de la prolil-hidroxilasa (Hodges et al., 2007).

2.4. Factores de Riesgo

Los factores que incrementan el riesgo de eritrocitosis secundaria, pueden dividirse en aquellos que son dependiente de hipoxia e hipoventilación y otros que no se relacionan necesariamente a dichos mecanismos, por lo cual, los factores implicados en la eritrocitosis son variables y diversos.

Entre los causales dependiente de mecanismos de hipoxia e hipoventilación se han descrito a las cardiopatías (incluido síndrome metabólico y obesidad) y neumopatías como los más frecuentes. Otras causales relacionadas a hipoxia-hipoventilación incluyen al síndrome de apnea obstructiva del sueño, residir en zonas geográficas superiores a los 2500 metros sobre el nivel del mar (eritrocitosis patológica de altura), tabaquismo y nefropatías (Lucana & Vera Carrasco, 2016).

Las cardiopatías con corto-circuitos de derecha a izquierda, incrementan el riesgo hasta en 4 veces para el desarrollo de eritrocitosis secundaria, de manera similar, la presencia de obesidad de grado III incrementa el riesgo en 3.2 veces para el desarrollo de policitemia. El síndrome metabólico, incrementa la susceptibilidad en 2.5 veces para incremento en el volumen de glóbulos rojos, por lo cual, el análisis cardiológico es fundamental al momento de evaluar un paciente con eritrocitosis (Lucana & Vera Carrasco, 2016).

La altura, es uno de los aspectos más estudiados en pacientes con eritrocitosis. En un estudio realizado en 175 pacientes residentes en ciudades sobre los 3600 metros sobre el nivel del mar (m.s.n.m), demostró que en este grupo de pacientes, existe un incremento significativo en los valores de hemoglobina y hematocrito en relación a una población control, mayor incidencia de síndrome de hiperviscosidad, menor concentración de oxígeno a nivel arterial y escasa variación en los niveles de eritropoyetina, frente a los perfiles de pacientes con eritrocitosis primaria (R Amaru et al., 2016).

Acorde a lo antes descrito, los pacientes que residen en ciudades sobre los 2500 m.s.n.m, muestran 4.1 veces más riesgo de presentar eritrocitosis secundaria en relación a los pacientes residentes en zonas bajas. También, la hipoxemia generada por la menor disponibilidad de oxígeno en este grupo de pacientes, incrementa los valores de hemoglobina y hematocrito en un 48.6% más, frente a pacientes de iguales características en regiones a nivel del mar. También se ha descrito que la eritrocitosis patológica de altura, incrementa en un 1.7 veces el riesgo de presentar síndromes trombóticos frente a controles sanos (R Amaru et al., 2016).

Al igual que las patologías cardiovasculares y la residencia en zonas de altura, las neumopatías incrementan notablemente el riesgo de presentar eritrocitosis secundaria debido a la hipoxemia crónica que conllevan este grupo de patologías, siendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica la que con más frecuencia se relaciona al desarrollo de eritrocitosis. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se ha descrito una prevalencia de eritrocitosis en un rango de 5.9 a 8.4% (Galindo, Granados, García Herreros, Saavedra, & Sánchez, 2016).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica provoca un estado crónico de hipoxemia, lo que conlleva a una producción anómala de eritropoyetina con la consecuente estimulación medular, incrementando así en 4.2 veces el riesgo de desarrollo de eritrocitosis en el primer año del diagnóstico, siendo mayor incluso cuando se añaden otros factores de riesgo como el caso de la obesidad. Hay una correlación positiva en la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica con el sobrepeso y obesidad, en donde se ha descrito un incremento del riesgo en 6.2 veces para el desarrollo de eritrocitosis secundaria (Galindo et al., 2016).

Del mismo modo, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la consecuente eritrocitosis, hay un incremento en el riesgo de disnea en un 56.1%, además del incremento en el riesgo de desarrollo de hipertensión pulmonar, cefalea y síndrome de hiperviscosidad en un rango del 30 a 41.2%. En este grupo de pacientes, además, se ha encontrado mayor resistencia posterior a la estimulación medular por parte de la eritropoyetina, lo que repercute a posterior en el desarrollo de anemia. No se ha descrito aumentos en el riesgo de eventos trombóticos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, como consecuencia del desarrollo de eritrocitosis (Galindo et al., 2016).

Así como la hipoxemia, los síndromes relacionados a hipoventilación, también incrementan el riesgo de eritrocitosis secundaria, donde el síndrome por apnea obstructiva del sueño es uno de los factores más descritos. En un estudio con 1604 pacientes con

síndrome de apnea obstructiva del sueño, se encontró una prevalencia de eritrocitosis secundaria del 6.1%. Inicialmente, la presencia de apnea obstructiva del sueño, incrementa el riesgo de hipoxemia nocturna en 2.2 veces, con una saturación de oxígeno medio de 80.1% (Nguyen & Holty, 2017).

Los pacientes con apnea obstructiva del sueño de reciente inicio, no muestran una variación importante en los niveles de hemoglobina o hematocrito, sin embargo, el riesgo de incremento de dichas constantes incrementa en los primeros 3 meses de la enfermedad, siendo mayor incluso en el primer año de enfermedad. La hipoxemia nocturna relacionada a procesos de hipoventilación, incrementa el riesgo de eritrocitosis en un 39.5%, frente a controles sanos (Nguyen & Holty, 2017).

Otro de los factores relacionados a la hipoxemia, son las patologías renales, donde la eritrocitosis luego de procesos de trasplante renal ha sido ampliamente descritos. En un estudio con 62 pacientes beneficiarios de trasplante renal, se determinó que al menos el 7.5% de los pacientes desarrollarán algún grado de eritrocitosis en el primer año post-trasplante, por lo que, el trasplante renal incrementa el riesgo en 1.8 veces para el desarrollo de eritrocitosis secundaria (Charfeddine, Zaghdane, Yaich, Hakim, & Hachicha, 2008).

En un análisis multifactorial en los pacientes trasplantados renales, se describe que el tabaquismo, incrementa en 3 veces el riesgo de eritrocitosis secundaria, en tanto que, la presencia previa de estenosis de la arteria renal incrementa el riesgo hasta en 1.7 veces. La hipertensión arterial, no parece incrementar significativamente el riesgo de eritrocitosis en pacientes con nefropatía, en tanto que, los pacientes con soporte dialítico mostraron un incremento del riesgo en 2.5 veces para el desarrollo de eritrocitosis secundaria incluso antes del trasplante renal (Charfeddine et al., 2008).

Entre las causas no relacionadas a la hipoxemia, se ha descrito al uso crónico de eritropoyetina y al tratamiento con andrógenos como causales importantes de eritrocitosis secundaria, significando en el primer caso un incremento del riesgo hasta del 67% para el desarrollo de la patología (Lucana & Vera Carrasco, 2016).

En una revisión sistemática de la bibliografía disponible en relación al tratamiento con andrógeno y el desarrollo de eritrocitosis secundaria, encontró inicialmente una prevalencia del 4.5 a 9.2% en los primeros 3 meses de tratamiento (Jones et al., 2015).

El tratamiento con andrógenos, es advertido por la Food and Drug Administration (FDA) como un factor de riesgo para la presentación de eventos tromboticos y eritrocitosis secundaria. El proceso por el cual se cree que los andrógenos producen un incremento en los niveles de hematocrito y hemoglobina, se deben a la disminución de la hepcidina, lo que incrementa el consumo de hierro, aumento en la producción de eritropoyetina, y estimulación medular directa por parte de estradiol, lo que en conjunto aumenta la proliferación eritrocitaria (Jones et al., 2015).

Acorde a lo descrito, la revisión bibliográfica establece que el tratamiento con andrógenos, incrementa el riesgo de eritrocitosis secundaria en un 315% en comparación con controles sanos, siendo, los andrógenos inyectables los que más frecuencia se hallan involucrados en el incremento de la incidencia de eritrocitosis (Jones et al., 2015).

2.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la eritrocitosis es un proceso secuencial, en el que se busca diferenciar entre cada una de las clases, acorde a los diferentes criterios diagnósticos. En general, el proceso diagnóstico de las eritrocitosis constan de al menos 3 etapas, siendo la primera la diferenciación entre una eritrocitosis absoluta o relativa, posteriormente, buscar si se trata de una policitemia, es decir, una eritrocitosis primaria, y finalmente determinar etiologías alternativas, si se ha descartado eritrocitosis primaria (Canales Albendea & Hernandez Navarro, 2009).

En la primera fase del diagnóstico, se hará hincapié en la obtención de datos relativos a factores de riesgo en la historia clínica, ejecución y análisis de hemograma, determinación de mutación del gen JAK 2, cuantificación de ferritina y valoración de

función renal y hepática. Si en la primera fase, no se encuentran criterios diagnósticos de policitemia vera o mutaciones de JAK 2, se procederá al análisis de etiologías para eritrocitosis secundaria (Canales Albendea & Hernandez Navarro, 2009). También se ha de considerar la determinación de p50, para la valoración de la deficiencia de 2.3 difosfoglicerato (Rumi et al., 2009).

En la segunda fase de diagnóstico, y en el caso de haber descartado eritrocitosis secundaria, se realizará cuantificación de eritropoyetina sérica, valoración de saturación de oxígeno, exámenes de imagen como radiografía de tórax, ecografía abdominal, tomografía craneal, y acorde sea el caso estudios de citogenética y aspirados de médula ósea. Si, los antes mencionados resultan normales, se aplicará un tercer escalón diagnóstico, en donde se realizará test para hemoglobinopatías de alta afinidad, pruebas de función pulmonar y estudio de apnea obstructiva del sueño (Canales Albendea & Hernandez Navarro, 2009).

En general y acorde a los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud se ha establecido que el diagnóstico de eritrocitosis se da con un valor de hemoglobina superior a 18.5 g/dL en hombres y de 16.5 g/dL en mujeres ó valores de hematocrito superiores a 52% y 48% (McMullin, 2012) respectivamente, sin embargo, esta puede subestimar la viscosidad y significar un problema diagnóstico inicial, por lo que, la cuantificación de eritropoyetina y JAK 2, permite diferenciar y clasificar las eritrocitosis en primaria, secundaria e idiopática, siendo la elevación de eritropoyetina más común en las eritrocitosis secundaria (M. F. McMullin, 2008).

Es importante considerar, que los niveles de hemoglobina deben ser corregidos en 0.2 g/dL por cada 1000 m.s.n.m, hasta 4.5 g/dL en aquellos que residen en alturas superiores a los 4500 m.s.n.m, dado que se asume que el efecto de la hipoxemia, incrementa los valores de hemoglobina, por lo cual, también se han de considerar para el punto de corte para el diagnóstico de eritrocitosis en este grupo poblacional (Gonzales et al., 2018).

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Operacionalización de variables

No.	Variables	Definición Operacional	Tipo de Variable	Categoría	Indicador	Escala	Fuente
1	Procedencia	Se refiere a la región de residencia habitual del sujeto de estudio. Región de residencia habitual acorde a los datos de filiación en historia clínica.	Cualitativa	Nominal	Proporción	1=Costa 2=Sierra 3=Oriente 4=Insular 5=Extranjero	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
2	Residencia en zonas de altura	Se refiere a la residencia del sujeto de estudio, en una ciudad a una altura igual o mayor a los 2500 metros sobre el nivel del mar. Se consideran ciudades de altura: Mocha, Tisaleo, Cajabamba, Pucará, Cañar. Guamote, El Ángel, Huaca, El Tambo, Tulcán, Quero, Pujilí, Machachi, Saquisilí, Cevallos, Tabacundo, San Gabriel, Nabón, Quito, Cayambe, Píllaro, Riobamba, Latacunga, Guano, Suscal, San Fernando, Salcedo, Deleg, Guaranda, Biblián, Bolívar, Pelileo, Cuenca, Otavalo, Saraguro, Azogues, Ambato, Sangolquí. La variable será “Si”, cuando el sujeto de estudio resida en las ciudades antes mencionadas.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Proporción	1=Si 2=No	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
3	Edad	Referido al tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento al momento del ingreso al estudio	Cualitativa	Nominal	Proporción	1=18 a 35 años 2=36 a 50 años 3=51 a 65 años 4=Mayor a 65	Historia Clínica Formulario de

No.	Variables	Definición Operacional	Tipo de Variable	Categoría	Indicador	Escala	Fuente
						años	recolección de datos
4	Género	Se refiere a la condición orgánica que permite distinguir entre sexo masculino y femenino. Sexo establecido en historia clínica.	Cualitativa	Nominal	Proporción	1=Masculino 2=Femenino	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
5	Índice de Masa Corporal	Es un indicador resultante de la relación entre el peso y la altura. Índice de masa corporal en kg/m ² obtenido al momento del diagnóstico.	Cualitativa	Ordinal	Proporción	1=Peso bajo (menor a 18.5), 2=Peso normal (18.5 a 24.9), 3=Sobrepeso (25 a 29.9) 4=Obesidad (Mayor a 30)	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
6	Ocupación	Se refiere al grupo laboral en el cual el paciente se desempeña regularmente y del cual obtiene rédito económico, y que en su contexto puede o no significar un factor de riesgo para una patología.	Cualitativa	Nominal	Proporción	1=Administrativo 2=Agricultura 3=Ganadería y Pesca 4=Hidrocarburos y relacionados 5=Minería y Extracción de Metales 6=Construcción 7=Química Industrial y Derivados Orgánicos 8=Manufactura de automotores y partes 9=Alimentos de consumo masivo 10=Manufactura de cartón, papel, algodón y textiles 11=Otros	Historia Clínica Formulario de recolección de datos

No.	Variables	Definición Operacional	Tipo de Variable	Categoría	Indicador	Escala	Fuente
7	Diagnóstico de Eritrocitosis Secundaria	Se refiere al diagnóstico de eritrocitosis con causas subyacentes identificadas. La variable será tomada como dicotómica “Si” y “No”, en la primera categoría se incluirán a los pacientes con diagnóstico de eritrocitosis secundaria, en tanto que, la segunda categoría se incluirá a paciente con eritrocitosis primaria e idiopática	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Proporción	1=Si 2=No	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
8	Tabaquismo	Se refiere a la intoxicación aguda o crónica por el uso abusivo del tabaco. Se tomará en cuenta el tabaquismo establecido como factor de riesgo en la historia clínica. La variable será “Si”, cuando el consumo de tabaco sea calificado como riesgoso en los test de Fangestrom o Assist-Audit, en tanto que, el hábito tabáquico será considerado como “No”	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Proporción	1=Si 2=No	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
9	Comorbilidad	Se refiere a patologías pre-existentes en un sujeto, misma que pueda agravar o predisponer a una patología diferente. Se tomarán en cuenta las comorbilidades no relacionadas a la hipoxia/hipoxemia, o relacionadas a la producción alterada de eritropoyetina. Se considerarán patologías que incrementen principalmente el riesgo cardiovascular del paciente	Cualitativa	Nominal	Proporción	1=Hipertensión Arterial 2=Diabetes Mellitus 3=Dislipidemia 4=Hiperuricemia 5=Artritis Reumatoide 6=Otras	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
10	Comorbilidades relacionadas a hipoxia/hipoventilación	Se refiere a patologías que por su fisiopatología incrementa la concentración de CO ₂ , reduciendo la concentración arterial de O ₂ . Son patologías cardiológicas, pulmonares o misceláneas que exponen de forma crónica al sujeto de estudio a la	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Proporción	1=Si 2=No	Historia Clínica Formulario de recolección de datos

No.	Variables	Definición Operacional	Tipo de Variable	Categoría	Indicador	Escala	Fuente
		hipoxemia. La variable será “Si”, cuando se presente diagnóstico de: hipoxia central, shunt vasculares de derecha a izquierda, intoxicación por monóxido de carbono, apnea obstructiva del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.					
11	Comorbilidades relativas a la producción anómala de eritropoyetina	Se refiere a patologías cuya fisiopatología altera la producción eficaz de eritropoyetina y por ende en la estimulación eritrocitaria. Son patologías descritas en el historial clínico, especialmente de orden oncológico. La variable se tomará como “Si”, con uno o más de los siguientes diagnósticos: tumores, hemangioblastoma cerebral, adenoma de paratiroides, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, feocromocitoma, leiomioma uterina	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Proporción	1=Si 2=No	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
12	Comorbilidades relacionadas a hipoxia renal local	Se refiere a patologías que compromete la circulación renal en su conjunto. Patologías y procesos renales descritos en el historial clínico, en general se tratan de patologías renales crónicas y trasplantes. La variable será “Si”, cuando exista al menos una de las siguientes: estenosis de arteria renal, enfermedad renal terminal, hidronefrosis, enfermedad poliquística renal, pacientes post-trasplante	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Proporción	1=Si 2=No	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
13	Uso de eritropoyetina exógeno	Se refiere a tratamientos donde se aplique eritropoyetina de forma secuencial para una patología específica. Uso de eritropoyetina como tratamiento en condiciones	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Proporción	1=Si 2=No	Historia Clínica Formulario de recolección

No.	Variables	Definición Operacional	Tipo de Variable	Categoría	Indicador	Escala	Fuente
		clínicas base y de forma sistemática					de datos
14	Tratamiento con andrógeno	Se refiere a terapias de reemplazo hormonal por condiciones de hipoandrogenismo o hipogonadismo. Uso de testosterona exógena al menos por 3 meses. Uso de testosterona inyectable, cutánea u oral	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Proporción	1=Si 2=No	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
15	Nivel de hemoglobina	Cuantificación de hemoglobina en sangre periférica	Cuantitativa	Continua	Media Rango Desviación Estándar	Valor de hemoglobina en g/dL	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
16	Nivel de hematocrito	Cuantificación y cálculo porcentual del volumen eritrocitario	Cuantitativa	Continua	Media Rango Desviación Estándar	Valor de hematocrito en %	Historia Clínica Formulario de recolección de datos
17	Volumen Corpuscular Medio	Se refiere a la valoración del volumen individual eritrocitario	Cuantitativa	Continua	Media Rango Desviación Estándar	Valor de volumen corpuscular medio en fL	Historia Clínica Formulario de recolección de datos

3.2. Tipo y Diseño de Investigación

Estudio observacional, descriptivo de corte transversal

3.3. Población del Estudio y Muestra Poblacional

Tras la revisión de los datos disponibles, referentes a la atención por consulta externa del servicio de Hematología, del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, se obtuvieron un total de 1286 registros de pacientes con diagnóstico de policitemia vera y eritrocitosis secundaria, en el año 2018.

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, el universo final de pacientes con eritrocitosis secundaria y policitemia vera fue de 996 pacientes, en quienes se aplicó un muestreo probabilístico aleatorio simple para universo finito, tomando en cuenta que, la prevalencia de eritrocitosis en las atenciones de Hematología en el 2018 fue del 48%, se procedió al cálculo muestral final de la siguiente manera:

$$n = \frac{N[Z_{(1-\alpha)}]^2 * p * q}{(d^2 * (N - 1)) + [Z_{(1-\alpha)}]^2 * p * q}$$

Donde:

Muestra	n	?
Error alfa	E	0.05
Nivel de confianza	$1-\alpha$	0.95
Constante de nivel de confianza	Z	1.96
Prevalencia de eritrocitosis	P	0.48
Complemento de p	$1-p$ (q)	0.52
Tamaño del universo	N	996

$$n = \frac{1.96^2 * 0.48 * 0.52 * 996}{(0.05^2 * (996 - 1)) + 1.96^2 * 0.48 * 0.52}$$

$$n = \frac{955.02}{3.446}$$

$$n = 280$$

Para el estudio, se consideraron 280 pacientes con eritrocitosis tanto primaria como secundaria, para el análisis final. Dado el caso que, los pacientes con eritrocitosis secundaria muestran mayor frecuencia frente a los pacientes con eritrocitosis primaria, por lo cual, se ordenó de forma cronológica los pacientes atendidos en consulta externa de Hematología, y se realizó una aleatorización numérica, estableciendo una regla en la que, por cada 6 pacientes sorteados en el grupo de pacientes con eritrocitosis secundaria, se sortea 1 paciente del grupo de eritrocitosis primaria.

Aplicado la aleatorización propia de este método de muestreo, se obtuvo finalmente 237 pacientes con eritrocitosis secundaria y 43 pacientes con eritrocitosis primaria, que fueron incluidos en el estudio, cumpliendo la muestra de 280 pacientes en total, para una fiabilidad de resultados al 95%.

3.4. Criterios de Inclusión

- Historiales de pacientes mayores a 18 años con diagnóstico de Eritrocitosis diagnosticados por primera vez, atendidos entre enero a diciembre del 2018.
- Historiales de pacientes mayores a 18 años sometidos a flebotomía por Eritrocitosis atendidos entre enero a diciembre del 2018.
- Historiales clínicos de pacientes con Eritrocitosis completos y sin desfase de información.
- Historiales clínicos de pacientes mayores a 18 años sometidos a tratamiento con eritropoyetina.

3.5. Criterios de Exclusión

- Historiales de pacientes menores a 18 años.
- Historiales de pacientes con Eritrocitosis incompletos o con desfase de información.
- Historiales de pacientes con Eritrocitosis contrareferidos al primer o segundo nivel de atención, o que no se dispongan de exámenes diagnósticos

3.6. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Muestra

3.6.1. Procedimientos para recolección de la información

3.6.1.1. Recolección y organización de datos

Para la recolección de datos se diseñó un formulario de recolección de datos (Anexo 1) en donde se establecieron los parámetros en relación a las variables del estudio determinadas en la operacionalización de variables. Para la aplicación del formulario de recolección de datos se revisaron las historias clínicas de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, en el periodo de enero a diciembre del 2018.

El formulario de recolección de datos, tiene las siguientes secciones para su seguimiento sistemático:

- **Bloque A – Datos Generales:** en donde se asignará una numeración al formulario, se indica la fecha de recolección de información, y responsable
- **Bloque B – Datos Sociodemográficos y Antropométricos:** en donde se recogerán los datos relativos a procedencia, lugar de residencia, edad, sexo, índice de masa corporal
- **Bloque C – Factores de Riesgo:** tabaquismo, comorbilidades, comorbilidad relacionada a hipoxia/hipoventilación, comorbilidades relacionadas a la producción

anómala de eritropoyetina, comorbilidades relacionadas a hipoxia localizada renal, uso de eritropoyetina exógena, tratamiento con andrógenos

- **Bloque D - Datos Diagnósticos:** Diagnóstico de eritrocitosis secundaria, nivel de hemoglobina al diagnóstico, nivel de hematocrito al diagnóstico, volumen corpuscular medio al diagnóstico.

La información recolectada mediante el formulario de recolección de datos, se ingresó a una base de datos en Microsoft Excel 2010, en donde se operacionalizaron cada una de las variables y secciones del formulario de recolección de datos, con la finalidad de permitir su extrapolación al software estadístico IBM SPSS Statistics 23.0 para análisis estadístico y generación de gráficas.

Las hojas de cálculo en Microsoft Excel fueron protegidas con una macro que permita el ocultamiento de la información e impida cualquier manipulación de los datos obtenidos. A las bases de datos de SPSS se le asignó un casillero encriptado para impedir fuga de información.

3.6.1.2. Procedimientos de diagnóstico e intervención

El presente estudio se basará netamente en la revisión de historias clínicas de forma retrospectiva, por tal motivo, no realizará directa o indirectamente procedimientos diagnósticos o de intervención.

3.7. Aspectos Bioéticos

Esta investigación no involucra ningún tipo de intervención experimental con los pacientes del estudio, de manera que no implica ningún riesgo para estos o la investigadora.

3.7.1. Propósito

Se busca determinar cuáles son las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, de los pacientes con Eritrocitosis del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo enero 2018 – diciembre 2018, con fines únicamente investigativos.

3.7.2. Procedimiento

Se recolectó la información de cada paciente, y se usó una base de datos en formato Excel, para el registro de los datos de cada sujeto incluido en el estudio, los mismos que fueron manejados únicamente por la investigadora. Tras esto, los datos fueron homogenizados y trasladados al software estadístico IBM SPSS 23.0. No implicó procedimiento alguno con los pacientes y se guardó la confidencialidad de la información en todas las fases de la investigación.

3.7.3. Confidencialidad

Con el fin de proteger la confidencialidad de los pacientes, se omitió durante la recolección de datos, el registro del nombre y apellido del paciente, así como su cédula de identidad. Además, se eliminaron los registros de número de historia clínica, una vez completada la muestra de estudio, con lo cual, se garantiza la privacidad de la información de los pacientes incluidos al estudio.

3.7.4. Consentimiento Informado

Al ser un estudio retrospectivo y los datos tomados del Sistema AS400, no se aplicó consentimiento informado a los pacientes y se solicitó una autorización del Comité de Ética del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín y Pontificia Universidad Católica del Ecuador, para su documentación.

3.8. Plan de Análisis de Datos

3.8.1. Estadística descriptiva

Las variables cualitativas nominales y ordinales se analizaron con:

- Proporción
- Porcentajes

Se expresaron los resultados en tablas de contingencia personalizadas para caracterización de la muestra de estudio, y la descripción de aspectos epidemiológicos inherentes a la población estudiada.

En cuanto a las variables cuantitativas continuas, se analizaron con:

- Medidas de tendencia central: media
- Medidas de dispersión: rango, desviación estándar, cuartiles

Los resultados relativos a las variables cuantitativas son expresados en tablas de contingencia y para la representación de cuartiles y valores máximos-mínimos, además se diseñaron diagramas de caja con la que se realizaron comparaciones entre los grupos de estudio en relación a las constantes hematológicas analizadas.

3.8.2. Estadística inferencial

Análisis de correlación y diferencias de medias

Se hizo una relación entre las variables categóricas (cualitativas nominales, ordinales y variables agrupadas), en las cuales, se aplicaron los siguientes test estadísticos:

- Chi Cuadrado de Pearson

Se ejecutará un análisis de medias entre los grupos SI/NO en relación al diagnóstico de Eritrocitosis Secundaria y las constantes hematológicas valoradas en el estudio, donde se aplicó el siguiente test estadístico:

- Test de T de Student

Para la realización del Test de T de Student, se utilizará la variable dicotomizada (diagnóstico de Eritrocitosis Secundaria) como variable de agrupación y a las variables (nivel de hemoglobina, nivel de hematocrito y volumen corpuscular medio) como variables a contrastar.

Análisis de factores de riesgo por regresión logística

Se diseñó un modelo de logística binaria, para la obtención de Odds Ratios, cuyo intervalo de confianza será asumido con error alfa de 5%, y significancia estadística a un valor de $p < 0.05$. Para el modelo, se tomaron a las variables (diagnóstico de Eritrocitosis Secundaria) como dependiente, y como covariables, a las variables (edad, índice de masa corporal, comorbilidades, ocupación, comorbilidades relacionadas a hipoxia/hipoventilación, comorbilidades relativas a la producción anómala de eritropoyetina, comorbilidades relacionadas a hipoxia renal local, uso de eritropoyetina exógena, tratamiento con andrógenos).

A las variables relativas a comorbilidades, se la transformará a dicotómica previo al ingreso al modelo de regresión (ejemplo: diabetes Si/No, etc.). Se aplicará el método de Intro Hacia Adelante en el modelo de regresión para la gestión de variables confusoras, se aplicará el estadístico de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow para ajustar los riesgos derivados en los pasos de verificación e interpretación final del modelo con Odds Ratios.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

La muestra de nuestro estudio estuvo conformada por 237 pacientes con diagnóstico de ERITROCITOSIS SECUNDARIA (ES) y al menos 43 pacientes con diagnóstico de ERITROCITOSIS PRIMARIA (EP), atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín.

En la Tabla 1, se describen los aspectos demográficos y socioeconómicos de los pacientes con EP en el Hospital Carlos Andrade Marín.

Se evidencia que los diagnósticos se dieron principalmente en pacientes de género masculino (60.5%), frente a pacientes del género femenino (39.5%). La media de edad fue de 62.6 años ($DE \pm 16$), donde el 69.7% son mayores de 50 años.

Las actividades ocupacionales fueron principalmente: funciones administrativas (9.3%), comercio (34.88%) y actividad pasiva por jubilación (32.56%). El 6.98% tuvieron exposición ocupacional a hidrocarburos. La exposición ocupacional a químicos industriales, minería o exposición a materias peligrosos como asbestos, fueron poco frecuentes.

Tabla 1. Características demográficas y socioeconómicas de pacientes con eritrocitosis primaria atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo de enero a diciembre del 2018

Variable	n	%
Género		
Masculino	26	60,5%
Femenino	17	39,5%
Edad		
30 a 40 años	7	16,3%
41 a 50 años	6	14,2%
51 a 60 años	9	20,7%
61 a 70 años	8	18,6%
Mayor a 70 años	13	30,2%
Ocupación		
Administrativo	4	9,3%
Agricultura	1	2,3%
Ganadería y Pesca	0	0,0%
Hidrocarburos	3	6,98%
Minería y Extracción de Minerales	0	0,0%
Construcción	0	4,65%
Química Industrial y Derivados	2	0,0%
Manufactura de automotores	0	0,0%
Alimentos de consumo masivo	1	2,33%
Manufactura de cartón, algodón, papel y textiles	1	2,33%
Manipulación de materiales y derivados de asbesto	0	0,0%
Jubilado	14	32,56%
Personal sanitario	1	2,33%
Artesano	1	2,33%
Comerciante	15	34,88%
Trabajo en el hogar	0	0,0%
Estudiante	0	0,0%
Docencia	0	0,0%

Fuente: Sistema AS400 (Servicio de Hematología)

Elaborado por: Céspedes, A.

En la Tabla 2, se describen los aspectos demográficos y socioeconómicos de los pacientes con ES en el Hospital Carlos Andrade Marín.

El diagnóstico se dio principalmente en pacientes del género masculino (78.5%), que en pacientes del género femenino (21.5%). La media en la edad fue de 67.3 años (DE±: 12.5).

Los pacientes con ES, tuvieron las siguientes actividades laborales: administrativas (17.3%), actividades relacionadas a la explotación de petróleo y derivados (17.3%) y actividad pasiva por jubilación (20.7%). El 14.8% de pacientes tuvieron exposición a químicos peligrosos, derivados de asbestos y polvos inorgánicos. El 98.3% de pacientes residían en zonas de altura.

Tabla 2. Características demográficas y socioeconómicas de pacientes con eritrocitosis secundaria atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo de enero a diciembre del 2018

Variable	n	%
Género		
Masculino	186	78,5%
Femenino	51	21,5%
Edad		
30 a 40 años	9	3,8%
41 a 50 años	12	5,1%
51 a 60 años	38	16,0%
61 a 70 años	76	32,1%
Mayor a 70 años	102	43,0%
Residencia en zonas de altura		
Si	233	98,3%
No	4	1,7%
Ocupación		
Administrativo	41	17,3%
Agricultura	6	2,5%
Ganadería y Pesca	1	,4%
Hidrocarburos	41	17,3%
Minería y Extracción de Minerales	7	3,0%
Construcción	10	4,2%
Química Industrial y Derivados	11	4,6%
Manufactura de automotores	2	,8%
Alimentos de consumo masivo	2	,8%
Manufactura de cartón, algodón, papel y textiles	16	6,8%
Manipulación de materiales y derivados de asbesto	1	,4%
Jubilado	49	20,7%
Personal sanitario	5	2,1%
Artesano	7	3,0%
Comerciante	14	5,9%
Trabajo en el hogar	20	8,4%
Estudiante	2	,8%
Docencia	2	,8%

Fuente: Sistema AS400 (Servicio de Hematología)

Elaborado por: Céspedes, A.

En relación a las constantes antropométricas en pacientes con eritrocitosis, la media de peso corporal obtenido en pacientes con ES fue de 78.2 kg (DE±: 14). En los pacientes con EP fue de 66.9 kg (DE±: 12.4 kg).

La media de talla obtenida en los pacientes con ES fue de 160.3 cm (DE±: 9.5). En el caso de los pacientes con EP, la media de talla fue de 160.5 cm (DE±: 9.9).

En el Gráfico 1, se muestra la relación de medias en torno al índice de masa corporal en los pacientes con ES y EP. En el caso de los pacientes con ES, la media de índice de masa corporal es de 30.4 kg/m² (DE±: 4.88). En pacientes con EP, la media en el índice de masa corporal fue de 25.82 kg/m² (DE±: 3.21).

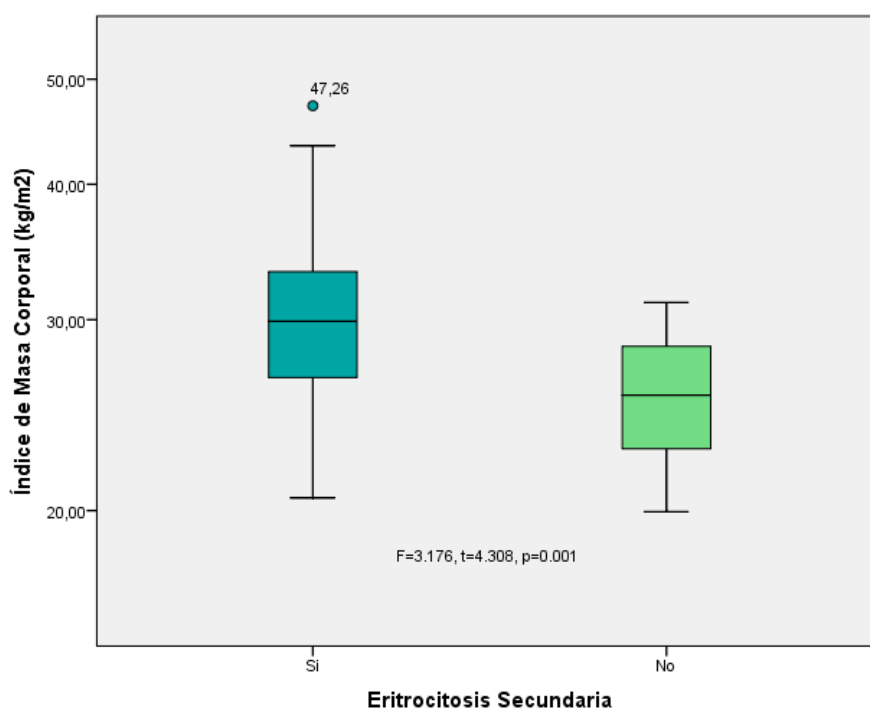


Gráfico 1. Parámetros Antropométricos (IMC) en pacientes con eritrocitosis

Análisis comparativo del índice de masa corporal en pacientes con eritrocitosis en pacientes con eritrocitosis secundaria (azul) y eritrocitosis primaria (verde). Las varianzas se asumen como diferentes al obtener significancia en el test de Levene ($F=3.176$, $p=0.001$). En el test de Student, se evidencia diferencia de medias estadísticamente significativa ($p=0.001$). En el caso de pacientes con eritrocitosis secundaria, se evidencia valores de índice de masa corporal más extremos que los observados en pacientes con eritrocitosis secundaria.

Elaborado por: Céspedes, A. (2020)

En la Tabla 3, se exponen las comorbilidades, hábitos y categorías antropométricas en pacientes con EP. En ninguno de los pacientes con esta patología, se identificaron cardiopatías, neumopatías o patologías pleuropulmonares.

El 50% de los pacientes con EP, presentaron un peso normal en función del índice de masa corporal. El 13.6% de pacientes, presentó obesidad grado I. El 54.5% de pacientes fueron consumidores frecuentes de tabaco.

Las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con EP, fueron: antecedentes de enfermedad cerebrovascular (9.1%) e hipoxia renal localizada (4.5%).

Tabla 3. Comorbilidades en pacientes con eritrocitosis primaria, atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo de enero a diciembre del 2018

Comorbilidad	N	%
Categoría según el índice de masa corporal		
Peso Normal	11	50,0%
Sobrepeso	8	36,4%
Obesidad Grado I	3	13,6%
Obesidad Grado II	0	0,0%
Obesidad Grado III	0	0,0%
Consumo de Tabaco		
Si	12	54,5%
No	10	45,5%
Enfermedad Cerebrovascular		
Si	2	9,1%
No	20	90,9%
Comorbilidades asociadas a hipoxia renal local		
Si	1	4,5%
No	21	95,5%

**Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Sistema AS400 (Servicio de Hematología)

Elaborado por: Céspedes, A.

En la Tabla 4, se describen las comorbilidades presentes en los pacientes con ES. En relación al índice de masa corporal, el 49.8% de pacientes presentó algún grado de obesidad, donde, la obesidad de grado I, fue el grado más frecuente (30.4%). La presencia de sobrepeso, fue de 38.4%. El 11.8% de pacientes presentó peso normal. El 54.4% de pacientes, fueron fumadores activos.

Las principales comorbilidades relacionadas a ES, son: relacionadas a hipoxemia y/o hipoventilación (55.3%), neumopatías (52.3%), hipoxia renal local (10.1%), cardiopatías (9.7%) y patología pleuropulmonar (5.5%)

Tabla 4. Comorbilidades en pacientes con eritrocitosis secundaria, atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo de enero a diciembre del 2018

Comorbilidad	N	%
Categoría según el índice de masa corporal		
Peso Normal	28	11,8%
Sobrepeso	91	38,4%
Obesidad Grado I	72	30,4%
Obesidad Grado II	36	15,2%
Obesidad Grado III	10	4,2%
Consumo de Tabaco		
Si	129	54,4%
No	108	45,6%
Cardiopatías		
Si	23	9,7%
No	214	90,3%
Enfermedad Cerebrovascular		
Si	16	6,8%
No	221	93,2%
Comorbilidades relacionadas a hipoxemia/hipoventilación		
Si	131	55,3%
No	106	44,7%
Neumopatías		
Si	124	52,3%
No	113	47,7%
Patología Pleuropulmonar		
Si	13	5,5%
No	224	94,5%
Comorbilidades asociadas a hipoxia renal local		
Si	24	10,1%
No	213	89,9%

**Chi Cuadrado de Pearson*

Fuente: Sistema AS400 (Servicio de Hematología)

Elaborado por: Céspedes, A.

Otros antecedentes patológicos encontrados en pacientes con ES, son las neoplasias (n=21), siendo más frecuente el cáncer de próstata (n=10). Las patologías autoinmunes se presentaron en 10 pacientes, siendo la artritis reumatoide la más frecuente (n=6) (Tabla 5)

Tabla 5. Patologías secundarias en pacientes con eritrocitosis secundaria, atendidos en el servicio de Hematología, del Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo enero a diciembre del 2018

Patologías	N	%
Neoplasias		
Mieloma Múltiple	0	0,0%
Cáncer de Mama	2	,8%
Cáncer de Próstata	10	4,2%
Cáncer Laríngeo	1	,4%
Cáncer de Tiroides	2	,8%
Hepatocarcinoma	1	,4%
Carcinoma Basocelular	2	,8%
Melanoma	1	,4%
Feocromocitoma	1	,4%
Linfoma No Hodgkin	1	,4%
Autoinmunes		
Lupus Eritematoso	1	0,4%
Artritis Reumatoide	6	2,5%
Síndrome de Sjögren	1	0,4%
Síndrome Antifosfolípidos	1	0,4%
Síndrome de Guillain Barré	1	0,4%
Metabólicos/Endocrinológicos		
Hiperuricemia	26	11,0%
Hipotiroidismo	7	3,0%
Hematológicos		
Esferocitosis	1	0,4%
Anemia Perniciosa	1	0,4%
Misceláneos		
Enfermedad Renal Crónica	2	0,8%
Procesos tromboembólicos	14	5,9%
Cirrosis	3	1,3%
Enfermedad de Parkinson	3	1,3%
Tórax Restrictivo	4	1,7%
Fibrilación Auricular	1	0,4%
Epilepsia	2	0,8%
Artritis Gotosa	1	0,4%
Hiperplasia Prostática Benigna	1	0,4%
Trombosis Esplénica	0	0,0%

Fuente: Sistema AS400 (Servicio de Hematología)

Elaborado por: Céspedes, A. (2020)

Las neumopatías, se describieron en 128 pacientes con ES, siendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el síndrome de apnea obstructiva del sueño las más frecuentes (Gráfico 2).

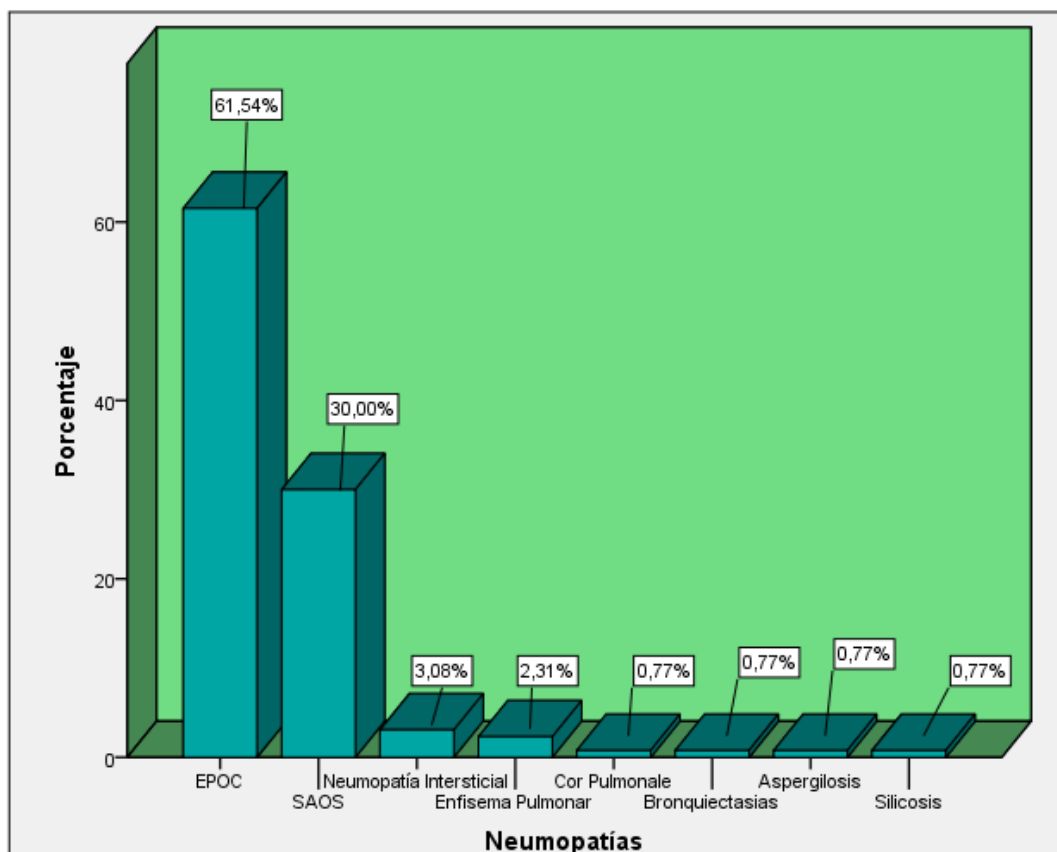


Gráfico 2. Neumopatías en pacientes con eritrocitosis secundaria, atendidos en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, en el año 2018

Elaborado por: Céspedes, A. (2020)

Las patologías pleuropulmonares se presentaron en 14 pacientes con ES, siendo la fibrosis pulmonar, la patología más frecuente (Gráfico 3).

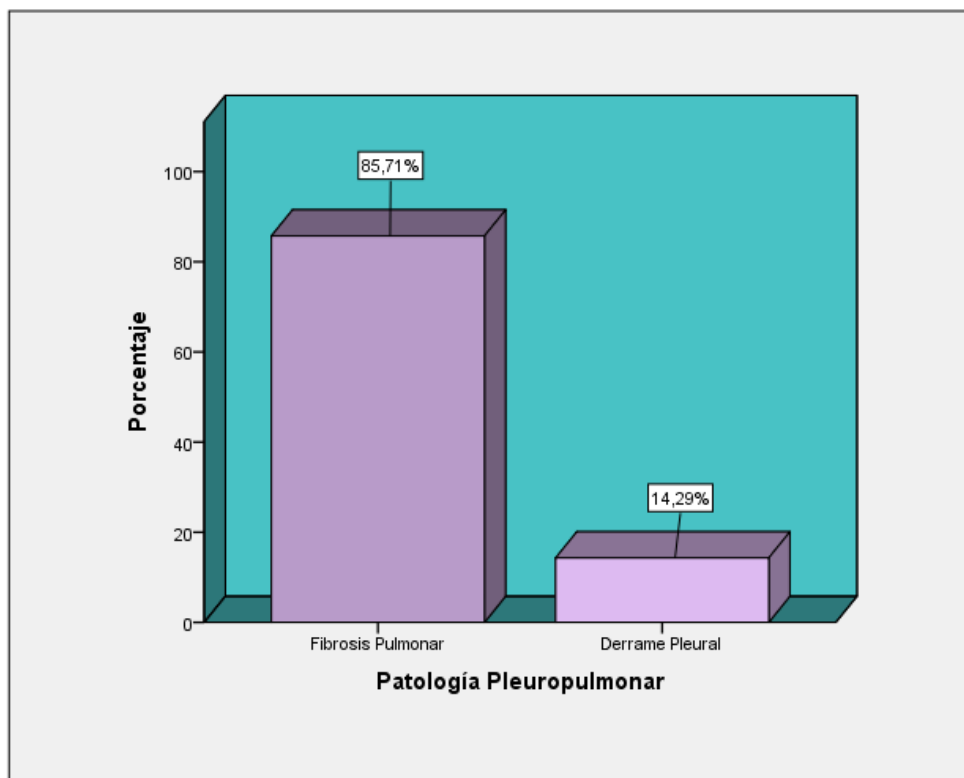


Gráfico 3. Patologías pleuropulmonares en pacientes con eritrocitosis secundaria, atendidos en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, en el año 2018

Elaborado por: Céspedes, A. (2020)

El 88.86% de pacientes con ES, presentaron uno o más signos o síntomas de la enfermedad. El síntoma más frecuentemente presentado fue disnea, seguido de cianosis periférica, plétora facial, cefalea y mareo. El 11.14%, de pacientes con ES, no presentó sintomatología alguna (Gráfico 4)

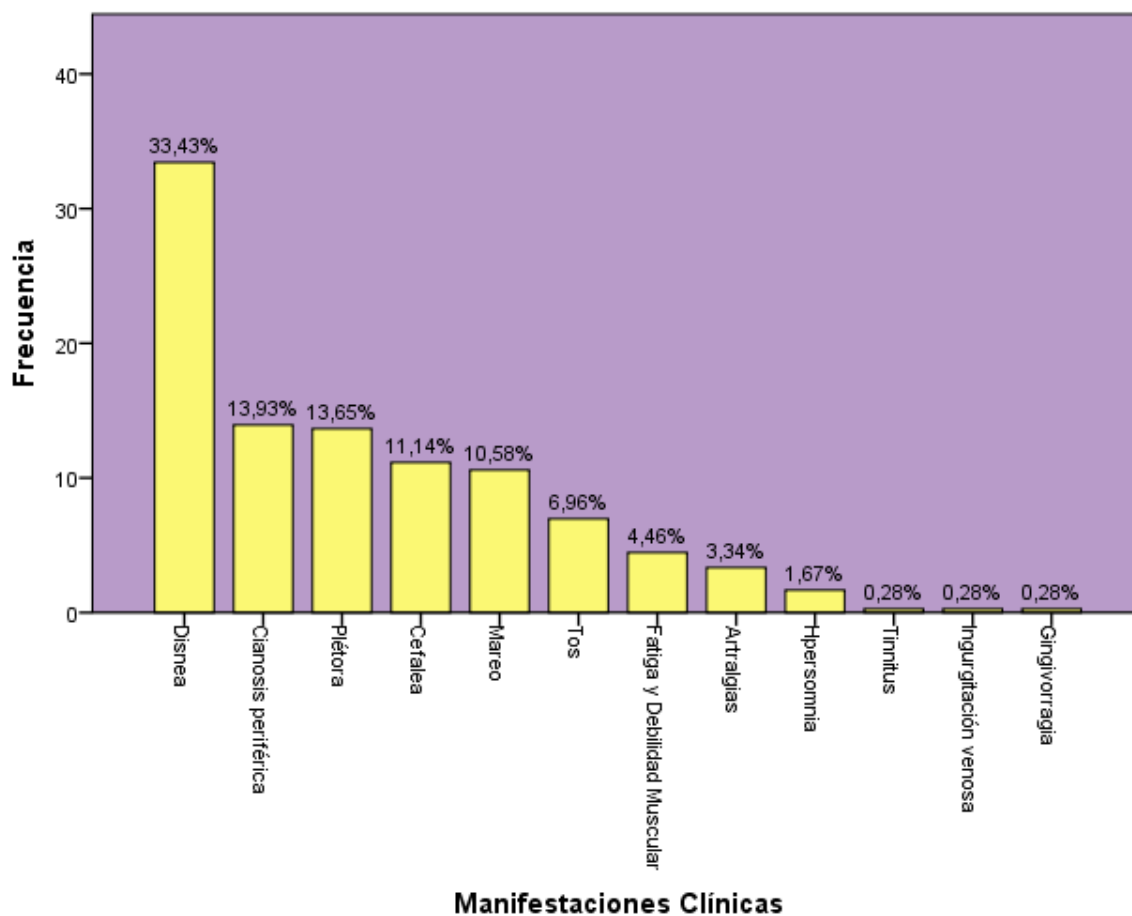


Gráfico 4. Manifestaciones Clínicas en pacientes con eritrocitosis secundaria

En el gráfico se muestran los signos y síntomas presentado por los pacientes con eritrocitosis en el Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo de enero a diciembre del 2018. La disnea, cianosis periférica y plétora fueron los hallazgos más frecuentes.

Elaborado por: Céspedes, A. (2020)

La media de hemoglobina fue de 18.58 g/dL ($DE \pm 1.78$), en pacientes con ES y de 18.18 g/dL ($DE \pm 1.78$) en pacientes con EP, sin objetivarse diferencias en las medias de ambos grupos (Gráfico 5).

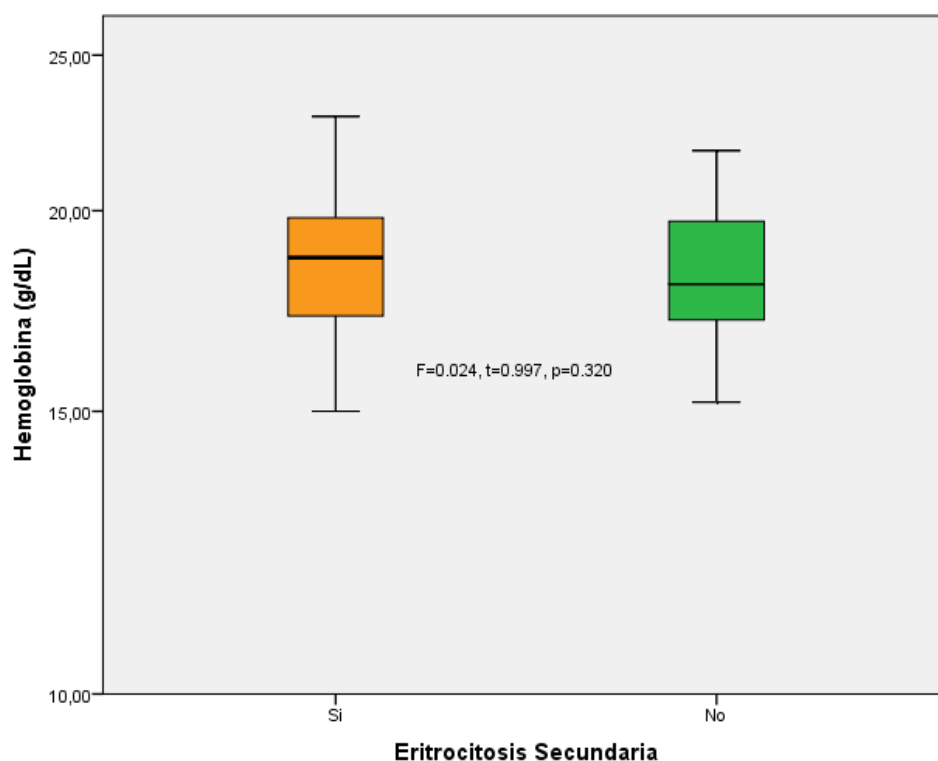


Gráfico 5. Cuantificación de hemoglobina en pacientes con eritrocitosis

Análisis comparativo de las medias obtenidas en los valores de hemoglobina en pacientes con eritrocitosis secundaria (naranja) y eritrocitosis primaria (verde). Las varianzas fueron asumidas como iguales al test de Levene ($F=0.024$, $p=0.887$), por lo cual, no se evidenció diferencias significativas en las medias tras la aplicación del test T de Student ($t=0.997$, $p=0.320$).

Elaborado por: Céspedes, A. (2020)

El valor medio de hematocrito fue de 55.78% en pacientes con ES ($DE\pm: 5.29$), y de 55.66% ($DE\pm: 5.17$) en pacientes con EP (Gráfico 6).

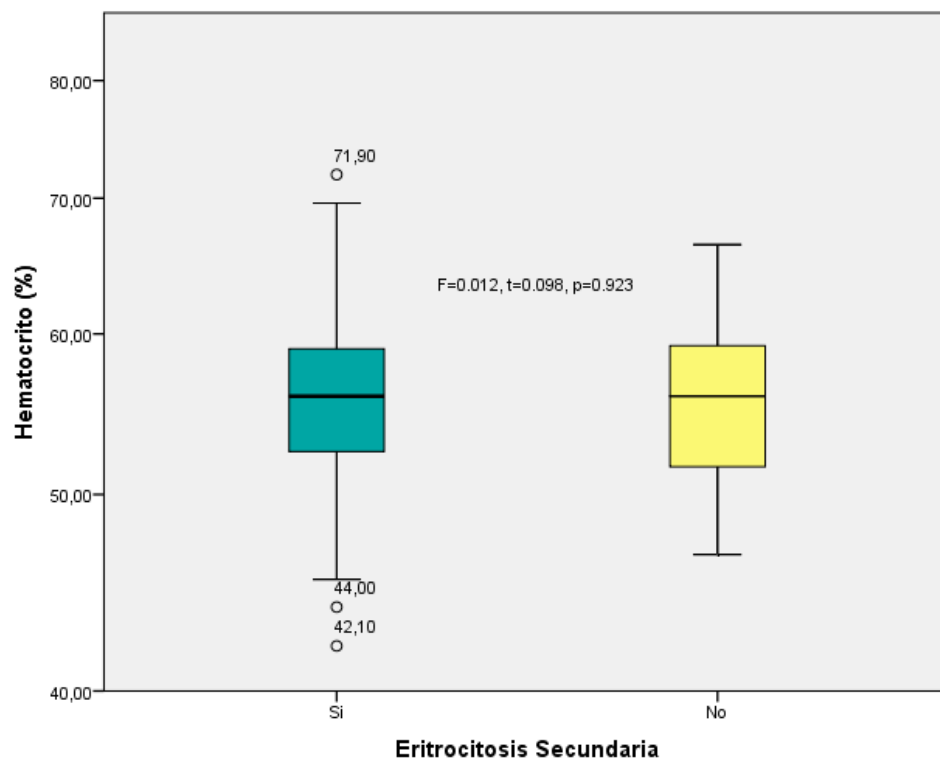


Gráfico 6. Cuantificación de hematocrito en pacientes con eritrocitosis

Análisis comparativo de las medias obtenidas en los valores de hematocrito en pacientes con eritrocitosis secundaria (azul) y eritrocitosis primaria (amarillo). Las varianzas fueron asumidas como iguales al test de Levene ($F=0.012$, $p=0.913$), por lo cual, no se evidenció diferencias significativas en las medias tras la aplicación del test T de Student ($t=0.098$, $p=0.923$).

Elaborado por: Céspedes, A. (2020)

El valor medio de volumen corpuscular medio obtenido en pacientes con ES fue de 87.60 fL ($DE \pm 7.82$), y de 87.55 fL ($DE \pm 10.31$) en el caso de los pacientes con eritrocitosis primaria (Gráfico 7).

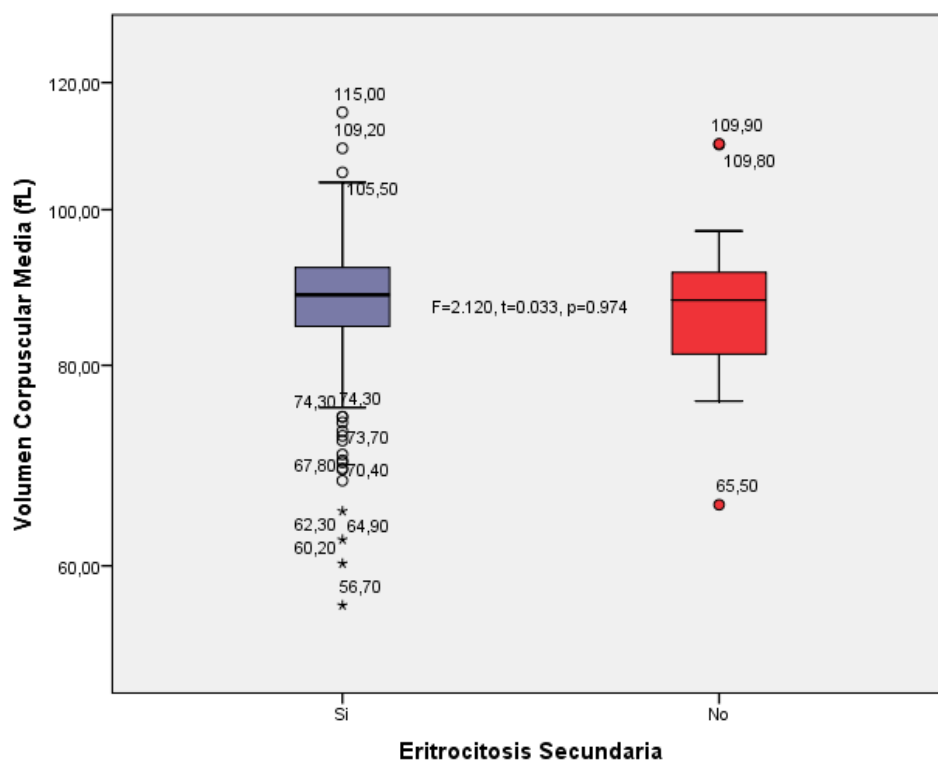


Gráfico 7. Cuantificación de volumen corpuscular medio en pacientes con eritrocitosis
Análisis comparativo de las medias obtenidas en los valores de volumen corpuscular medio en pacientes con eritrocitosis secundaria (violeta) y eritrocitosis primaria (rojo). Las varianzas fueron asumidas como iguales al test de Levene ($F=2.120$, $p=0.147$), por lo cual, no se evidenció diferencias significativas en las medias tras la aplicación del test T de Student ($t=0.033$, $p=0.974$).

Elaborado por: Céspedes, A. (2020)

Otros hallazgos de laboratorio obtenidos, se incluyen aquellos relacionados al diagnóstico diferencial de policitemia vera, los cuales, además de los antes descritos, son: incremento en la masa eritrocitaria, biopsia de médula ósea, análisis del gen JAK-2 y cuantificación de los niveles séricos de eritropoyetina, los cuales, fueron analizados en 43 pacientes, con sospecha de eritrocitosis primaria.

De los 43 pacientes sin criterios de eritrocitosis secundaria, el 90.7% ($n=39$), presentó valores de hemoglobina superiores al punto de corte determinado para el sexo según la Organización Mundial de la Salud, en tanto que, el 95.3% ($n=41$) cumplió el criterio de hematocrito sobre el punto de corte establecido por el organismo antes descrito. Solo 44.2% de pacientes ($n=19$), cumplió el criterio de incremento en la masa eritrocitaria (Tabla 6).

El 74.4% cumplió los criterios de hiper celularidad trilineal y en el 95.3% (n=41) se identificó la mutación del gen JAK-2, sin embargo, al analizar los criterios en conjunto, solo 22 cumplieron criterios de policitemia vera (Tabla 6).

Tabla 6. Criterios de policitemia vera en pacientes con eritrocitosis atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo de enero a diciembre del 2018

Criterio Diagnóstico		n	%
Hemoglobina (H>16.5 g/dL, M: >16 g/dL)	Si	39	90,7%
	No	4	9,3%
Hematocrito (H: 49%, M: 48%)	Si	41	95,3%
	No	2	4,7%
Incremento de la masa eritrocitaria	Si	19	44,2%
	No	24	55,8%
Biopsia con hiper celularidad trilineal	Si	32	74,4%
	No	11	25,6%
Presencia de la mutación del gen JAK-2	Si	41	95,3%
	No	2	4,7%
Valores séricos de eritropoyetina disminuidos	Si	0	0,0%
	No	43	100,0%

*Fuente: Sistema AS400 (Servicio de Hematología)
Elaborado por: Céspedes, A.*

A modo descriptivo, se han identificado los factores de riesgo asociados a ES en los pacientes analizados. Entre los factores de riesgo demográficos y ocupacionales (edad, exposición ocupacional a hidrocarburos, químicos y polvos inorgánicos). La edad incrementa el riesgo de eritrocitosis secundaria con un OR: 2.089 (IC95%: 0.850 – 5.134, p=0.109), aunque no de forma significativa (Tabla 7).

La exposición ocupacional a hidrocarburos incrementó el riesgo para el desarrollo de ES con un OR: 1.325 (IC95%: 0.375 – 4.686, p=0.043), mientras que, la exposición ocupacional a químicos peligrosos y polvos inorgánicos incrementó el riesgo de ES con un OR: 2.344 (IC95%: 0.529 – 10.393, p=0.036) (Tabla 7).

Tabla 7. Factores de riesgo demográfico y ocupacional en pacientes con eritrocitosis secundaria atendido en el servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo de enero a diciembre 2018

Factor de Riesgo	OR*	IC95%**		p
		Inferior	Superior	
Edad > 60 años	2,089	0,850	5,134	0,109
Exposición ocupacional a hidrocarburos	1,325	0,375	4,686	0,043
Exposición a químicos y polvos inorgánicos	2,344	0,529	10,393	0,036

*OR: Odds Ratio, **IC: Intervalo de Confianza
Fuente: Sistema AS400 (Servicio de Hematología)
Elaborado por: Céspedes, A. (2020)

Por otro lado, la obesidad incrementó de forma significativa el riesgo de presentar eritrocitosis con un OR: 5.870 (IC95%: 1.692 – 20.366, p=0.005) (Tabla 8).

Los pacientes con antecedentes con neumopatías tuvieron un incremento del riesgo de ES con un OR: 13.044 (IC95%: 3.050 – 34.100, p=0.002). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mostró un OR: 10.5 (IC95%: 1.387 – 79.484, p=0.023), y el síndrome de apnea obstructiva del sueño, un OR: 5.678 (IC95%: 2.109 – 10.772, p=0.048) (Tabla 8).

En otros antecedentes patológicos en pacientes con ES, solo la presencia de neoplasias, incrementó el riesgo de desarrollo de la patología hematológica de forma significativa, con un OR: 2.042 (IC95%: 0.261 – 15.947, p=0.05) (Tabla 8)

Tabla 8. Factores de riesgo asociado a comorbilidades en pacientes con eritrocitosis secundaria atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo de enero a diciembre del 2018

Factor de Riesgo	OR***	IC95%****		p
		Inferior	Superior	
Obesidad (IMC > 30 kg/m2)	5,870	1,692	20,366	0,005
Antecedentes de Neumopatías	13,044	3,050	34,100	0,002
Antecedentes de EPOC*	10,500	1,387	79,484	0,023
Antecedentes de SAOS**	5,678	2,109	10,772	0,048
Antecedentes de Neoplasias	2,042	0,261	15,947	0,05
Antecedentes de Patología Autoinmune	1,120	0,139	9,041	0,092

*EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, **SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño, ***OR: Odds Ratio, ****IC: Intervalo de Confianza
Fuente: Sistema AS400 (Servicio de Hematología)
Elaborado por: Céspedes, A. (2020)

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Las eritrocitosis o policitemias, sin duda, es una de las patologías más frecuentes en centros de atención primaria y especializada en Hematología, con una prevalencia estimada para las eritrocitosis primaria de 2.3 casos por cada 1000 personas a nivel mundial y 2.4 a 8.7 casos por cada 1000 personas en el caso de las eritrocitosis secundaria (Desnoyers et al., 2018). La altura, las condiciones patológicas asociadas a hipoxia o hipoventilación y otras comorbilidades como la obesidad incrementan la prevalencia de eritrocitosis secundarias principalmente –por lo cual, son más comunes que las primarias-, mientras que, las condiciones genéticas en gran mayoría, son responsables de cuadros de eritrocitosis primaria (Keohane et al., 2013) (Desnoyers et al., 2018) (Elsharif et al., 2016) (Nguyen & Holty, 2017).

El diagnóstico de los cuadros de eritrocitosis, describen un proceso secuencial, para el descarte inicial de policitemia vera, mismas que ha de considerarse con los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud, en función de los niveles de hemoglobina y hematocrito en hombres y mujeres, además de la presencia de marcadores específicos como la mutación en el gen JAK-2, y alteraciones cromosómicas de alto riesgo, que, al descartarse, se investigarán a posterior, todas las causas relacionadas a eritrocitosis secundaria, por lo tanto, la caracterización local y regional de este grupo de pacientes es fundamental para una visualización global en el proceso de vigilancia epidemiológica, diagnóstico y tratamiento efectivo (M. F. McMullin, 2008) (Canales Albendea & Hernandez Navarro, 2009).

Conociendo la variabilidad epidemiológica antes explicada, es importante, establecer, las características demográficas y clínicas en los pacientes con eritrocitosis. Un estudio boliviano dirigido por Amaru et al., 2013, describió las características clínicas, demográficas y complementarias respecto a pacientes con eritrocitosis en la ciudad de La Paz, con el objetivo de caracterizar los pacientes con dicha patología en zonas de altura. La

media de edad de los pacientes con eritrocitosis secundaria fue de 51.2 años y de 61 años en pacientes con eritrocitosis primaria, lo cual, difiere con los resultados encontrados en nuestro estudio, pues, la media de edad de los pacientes con eritrocitosis secundaria es de 67 años (DE $\pm$: 12.5), y de 62 años (DE $\pm$: 16) en pacientes con eritrocitosis primaria.

El hábito tóxico más común en nuestros pacientes es el consumo de tabaco, presente en al menos el 54.4% de pacientes con eritrocitosis secundaria, lo cual, es similar a lo encontrado por Desnoyers et al., 2018 en pacientes canadienses con eritrocitosis secundaria, en quienes el consumo de tabaco fue descrito en al menos el 58.9% de participantes.

En nuestro estudio, la obesidad es una de las comorbilidades más frecuentes, significando al menos el 48.1% de pacientes con eritrocitosis secundaria, lo cual, es similar a lo encontrado por Amaru et al., 2013, en la que 5 de cada 10 pacientes con eritrocitosis secundaria presentaba índice de masa corporal superior a 30 kg/m² y a lo descrito por Desnoyers et al., 2018, donde la obesidad se presenta en al menos el 42.9% de pacientes canadienses con eritrocitosis. Esto es particularmente importante, dado el caso que, la obesidad es un factor de riesgo altamente relacionado con eritrocitosis secundaria, incrementando la probabilidad de padecerla con un OR: 3.8, según el estudio de (Lucana & Vera Carrasco, 2016)

En el estudio de Amaru et al., 2013, no se describen como antecedentes a patologías respiratorias, que, en nuestro estudio, al menos el 52.3% de pacientes con eritrocitosis secundaria la padecen, sin embargo, en la revisión de historias clínicas en este estudio, no siempre fue posible obtener la causa o patología relacionada a la eritrocitosis secundaria, por lo cual, esta se considera una de las limitantes de este estudio.

A diferencia de nuestro estudio donde las enfermedades cardiovasculares presentaron baja prevalencia (9.7% en pacientes con eritrocitosis secundaria), según Amaru et al., 2013, hubo más relación entre hipertensión arterial en pacientes con eritrocitosis secundaria que con enfermedades respiratorias, sin embargo, esto debe considerarse con precaución ya que, los estudios epidemiológicos relativos a eritrocitosis secundaria o

eritrocitosis de altura, establecen que, los eventos cardiovasculares son complicaciones derivadas de la policitemia, antes que, factores de riesgo, según Patnaik & Tefferi, 2009, y dado el caso que, en el estudio de Amaru et al., 2013, se toma a los eventos cardiovasculares como factores de riesgo, podrían estar sobreexpresados.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en nuestro estudio fueron: disnea (29.7%), cianosis periférica (12.38%) y plétora (11.14%), que es similar a los hallazgos del estudio de Amaru et al., 2013, donde la disnea se presentó en el 50% de pacientes y la cianosis periférica en el 33.1%, que en consecuencia fueron los hallazgos más frecuentes en dicho estudio, sin embargo, no se describió la frecuencia de presentación de plétora en dicho grupo de pacientes.

En contraste a las manifestaciones clínicas descritas por Amaru et al., 2013, un estudio realizado en India por Nevrekar, Pai, & Khandeparkar, 2019, establece que al menos el 56% de pacientes con eritrocitosis secundaria presentaron plétora como signo inicial, lo cual, es significativamente mayor a lo encontrado en nuestro estudio.

En este estudio además se menciona que al menos el 68% de pacientes se presentaron asintomáticos, lo cual es notablemente mayor a lo encontrado en nuestro estudio donde solamente el 11.14% fue asintomático. La variabilidad clínica en los cuadros de policitemia, difiere notablemente en poblaciones de altura y en aquellos con residencia a nivel del mar, siendo, en estos últimos, más frecuente el estado asintomático, que en los pacientes en altura, en quienes la disnea es notablemente más frecuente (Corante et al., 2018)

Dado el contexto anterior, los datos se recolectaron de pacientes en un hospital situado en una ciudad de altura (Quito), por lo cual, el establecer, la relación entre los niveles de hemoglobina y hematocrito obtenidos en este estudio, con los obtenidos en población sana es imperativo.

Un estudio relacionado a valores hematológicos normales en población altoandina ecuatoriana descrita por Sáenz, Narváez, & Cruz, 2017, en la que se describe que el nivel de hemoglobina normal en personas en dichas ubicaciones geográficas es de 15.6 g/dL ($DE\pm: 1.43$), lo cual, nos permite establecer que el valor medio de hemoglobina en nuestros pacientes con eritrocitosis secundaria se halla a +1.87 desviaciones estándar en función de la media establecida como normal, en tanto que, los pacientes a quienes se clasificó como eritrocitosis primaria, se hallan en un valor +1.34 desviaciones estándar en función de la media establecida en el estudio de Sáenz, Narváez, & Cruz, 2017, que claramente se correlaciona con lo concluido en este estudio, en el que se menciona que la policitemia debería ser considerada a +1.25 desviaciones estándar.

Según Sáenz, Narváez, & Cruz, 2017, los valores medios de hematocrito en personas ecuatorianas residentes en sitios geográficos de altura, es de 45.49% ($DE\pm: 3.72$), lo que indica, que los valores de hematocrito medios obtenidos en nuestros pacientes con eritrocitosis secundaria, se encuentran a +2.65 desviaciones estándar del valor referido como normal, en tanto que, los pacientes a quienes se clasificó con eritrocitosis primaria se hallan a +2.58 desviaciones estándar del valor referido como normal.

De acuerdo a las consideraciones en el estudio de Sáenz, Narváez, & Cruz, 2017, menciona que en población altoandina, se ha de considerar policitemia, a un valor de hematocrito sobre las 2 desviaciones estándar, que se relaciona con lo encontrado en nuestro estudio, lo cual, se corresponde a la hipoxemia debido a la altura, según lo descrito por Hodges et al., 2007, para la corrección de los niveles de hematocrito y hemoglobina sobre los 1000 metros sobre el nivel del mar, y su influencia en la fisiopatología de la eritrocitosis.

Los valores de volumen corpuscular medio normales para la población altoandina ecuatoriana fueron definidos a un corte de 88.2 fL ($DE\pm: 3.52$) según el estudio publicado por Sáenz, Narváez, & Cruz, 2017, en el que además se indica que los pacientes con policitemia podrían no experimentar un incremento en este parámetro a diferencia de los pacientes con anemia por deficiencia de hierro o megaloblástica.

En nuestro estudio, se determinó una media de volumen corpuscular medio de 87.60 fL ($DE \pm 7.82$) en pacientes con eritrocitosis secundaria y de 87.55 fL ($DE \pm 10.31$) en aquellos con eritrocitosis primaria, que en consecuencia, se encuentra dentro del valor normal establecido en el estudio de Sáenz, Narváez, & Cruz, 2017, lo cual, se explica por el hecho que, la residencia en zonas de altura, modifica los valores de corte de hemoglobina y hematocrito por el grado de hipoxemia, al cual, debe adaptarse, sin alterar de forma significativa la masa total de eritrocitos, de acuerdo a Hodges et al., 2007.

En nuestro estudio los valores medios obtenidos de hemoglobina en pacientes con eritrocitosis secundaria fue de 18.58 g/dL ($DE \pm 1.78$) y de 18.18 g/dL ($DE \pm 1.78$) en eritrocitosis primaria, siendo menores a lo encontrado por Amaru et al., 2013, donde el valor medio de hemoglobina en pacientes con eritrocitosis secundaria fue de 22.9 g/dL ($DE \pm 1.1$) y de 20.3 g/dL ($DE \pm 2.5$) en eritrocitosis primaria, sin embargo, son similares a lo encontrado por Nevrekar, Pai, & Khandeparkar, 2019, en India, donde la media de hemoglobina en pacientes con eritrocitosis secundaria fue de 18.3 g/dL ($DE \pm 1.95$) y en lo descrito por Desnoyers et al., 2018 en pacientes canadienses, cuya media obtenida es de 18.6 g/dL.

Con respecto a los valores de hematocrito en el estudio de Amaru et al., 2013, los pacientes con eritrocitosis secundaria presentaron un valor medio de 70.7% ($DE \pm 3.7$) y de 63.4% ($DE \pm 5.9$) en eritrocitosis primaria, siendo superiores a lo hallado en nuestro estudio, donde el valor medio de hematocrito en pacientes con eritrocitosis secundaria fue de 55.78% ($DE \pm 5.29$) y de 55.66% ($DE \pm 5.17$) en eritrocitosis primaria, siendo similar a lo descrito en la serie de casos por Desnoyers et al., 2018 en pacientes canadienses, donde la media es de 55.5%, al igual que lo descrito por Nevrekar, Pai, & Khandeparkar, 2019, en pacientes indios, donde la media es de 55.6%.

Los valores de hemoglobina y hematocrito menores a los obtenidos en poblaciones de altura, en nuestro estudio, estaría explicado por el hecho de que, los pacientes referidos al servicio de Hematología, llegan con un tratamiento previo con sangría en el primer y

segundo nivel de atención, lo cual establece que sus niveles de hemoglobina y hematocrito tiendan a ser menores a los esperados y es uno de los limitantes al diagnóstico inicial por especialidad según Keohane et al., 2013.

Otros hallazgos descritos en estudios como el detallado por Nevrekar, Pai, & Khandeparkar, 2019, puntualizan niveles elevados de eritropoyetina en al menos el 32% de pacientes con eritrocitosis secundaria, que en consecuencia significa una limitante de nuestro estudio, pues, no se lograron obtener datos cuantificados de valores de eritropoyetina en ninguno de los pacientes incluidos.

En los pacientes con eritrocitosis primaria en nuestro estudio, al menos el 74.4% de estos presentaron hallazgos de hiper celularidad trilineal en la biopsia de médula ósea, siendo mayor a lo descrito por Nevrekar, Pai, & Khandeparkar, 2019, donde la frecuencia de este hallazgo fue del 57.9%, y que de acuerdo a Hodges et al., 2007 es la expresión más frecuente en médula ósea en los pacientes en fases tempranas de la enfermedad.

Del mismo modo, la presencia de la mutación del gen JAK-2, se observó en el 95.3% de los pacientes en nuestra serie, siendo también superior a lo encontrado por Nevrekar, Pai, & Khandeparkar, 2019, donde la presencia de esta mutación fue del 47%, con exón 12 positivo en el 5.3%, en este último, se diferencia a nuestro estudio, pues no se dispone de dicha información, siendo así otra limitante de nuestra revisión.

En nuestro estudio, las neumopatías mostraron una mayor asociación con el incremento del riesgo de eritrocitosis secundaria, siendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la patología con mayor riesgo asociado con un OR: 10.5 (IC95%: 1.387 – 79.484, $p=0.023$), que es similar a lo descrito por Galindo et al., 2016, en una población colombiana donde el riesgo de eritrocitosis secundaria por enfermedad pulmonar obstructiva crónica tiene un OR: 10.45 (IC95%: 1.11 – 98.48, $p=0.04$).

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

1. La relación entre la prevalencia de eritrocitosis secundaria y primaria fue de 10.7, sin evidenciarse en ninguno de los casos diferencias significativas en cuanto al sexo u otras variables demográfica, en consecuencia, por cada 10 casos de eritrocitosis secundaria se atiende 1 paciente con eritrocitosis primaria.
2. La media de edad de los pacientes en nuestro estudio fue mayor a lo descrito en estudios en países similares en condiciones geográficas y a nivel de Asia y Norteamérica.
3. El consumo de tabaco como factor de riesgo para eritrocitosis secundaria es similar al descrito en estudios epidemiológicos tanto en países en vías de desarrollo como en países desarrollados.
4. Las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con eritrocitosis secundaria se corresponden a patologías relacionadas a la hipoxia/hipoventilación, siendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el síndrome de apnea obstructiva del sueño las principales.
5. Las neoplasias (en especial de próstata), la artritis reumatoide y la hiperuricemia son las patologías no respiratorias más frecuentes en pacientes con eritrocitosis secundaria, lo cual, difiere de forma relativa a los hallazgos de trabajos similares en donde se describe a la hipertensión arterial como otra de las patologías anexas.
6. Al menos 1 de cada 10 pacientes con eritrocitosis no presentó síntomas al momento del diagnóstico o seguimiento, siendo notablemente menor a las descritas en estudios similares a nivel internacional.

7. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes con eritrocitosis tanto primarias como secundarias fueron: disnea, cianosis periférica, plétora, cefalea y mareo, cuyas frecuencias, fueron menores a las estimadas en estudios similares, en especial, las relacionadas a plétora y cefalea.
8. Los valores medios de hemoglobina y hematocrito en nuestros pacientes fueron similares a los encontrados en zonas donde no existe un factor de altitud importante como en India y Canadá, en tanto que, fueron notablemente menores cuando los resultados se compararon con estudios en poblaciones con mayor altitud a la ciudad de Quito.
9. No se evidenciaron diferencias significativas en los valores de hemoglobina, hematocrito y volumen corpuscular medio entre los pacientes con eritrocitosis primaria y secundaria.
10. Solamente 22 pacientes cumplieron los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud para policitemia vera, específicamente los referidos a los hallazgos en biopsia de médula ósea y mutación del gen JAK-2.
11. La edad no se ha establecido como un factor de riesgo para el desarrollo de eritrocitosis secundaria, no se encontró asociación significativa entre estas dos variables.
12. La exposición ocupacional a hidrocarburos, químicos peligrosos y polvos inorgánicos, se hallan relacionados de forma significativa a eritrocitosis secundaria en este estudio.
13. Las neumopatías en general junto con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son los factores más importantes para el desarrollo de eritrocitosis secundario en nuestro estudio.

14. La obesidad y la presencia de neoplasias, son las comorbilidades no respiratorias con mayor asociación a eritrocitosis secundarias en los pacientes analizados.

RECOMENDACIONES

Caracterización epidemiológica y diagnóstico

1. Se recomienda realizar estudios epidemiológicos en los que se mida la tasa de mortalidad y complicaciones asociadas a los cuadros de eritrocitosis tanto primaria como secundaria.
2. A pesar de no encontrar pacientes bajo tratamiento con eritropoyetina exógeno o con esteroides, se sugiere realizar estudios de cohortes para establecer si pacientes con enfermedad renal crónica o en tratamiento con testosterona (endocrinológicos especialmente), muestran incrementos sostenidos en el tiempo de hemoglobina y hematocrito.
3. Se sugiere analizar los niveles de hemoglobina en pacientes sometidos a trasplante renal con el fin de establecer a dicho procedimiento como factor relacionado a eritrocitosis secundaria.
4. Se recomienda la evaluación de p50, con la finalidad de circunscribir las etiologías congénitas de eritrocitosis secundaria tales como: hemoglobina de alta afinidad, deficiencia de 2-3-difosfoglicerato, metahemoglobinemia, mutación de los genes VHL, PHD2 y HIF2- α .
5. Se sugiere complementar la descripción de los hallazgos hematológicos y bioquímicos con la valoración de las variaciones respecto a plaquetas, leucocitos,

lactato deshidrogenasa y valoración de función renal en los pacientes con eritrocitosis

Evaluaciones relativas al tratamiento y evolución

1. Se sugiere realizar análisis de supervivencia de los pacientes con eritrocitosis secundaria, primaria e idiopática, en función de los factores clínicos y de tratamiento aplicados en cada uno de los casos.
2. Se recomienda evaluar los diversos esquemas de tratamiento que son aplicados en los pacientes con eritrocitosis con la finalidad de caracterizar la eficacia y pronóstico posterior en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amaru, R, Quispe, T., Torres, G., Mamani, J., Aguilar, M., Miguez, H., & Peñaloza, R. (2016). Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica1. Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, Aguilar M, Miguez H, et al. Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica de altura. 2016;17(1):8–20. de altura, 17(1), 8–20.
- Amaru, Ricardo, Miguez, H., Peñaloza, R., Torres, G., Vera, O., Velarde, J., ... Cuevas, H. (2013). Eritrocitosis Patológica De Altura: Caracterización Biológica, Diagnóstico Y Tratamiento. *Revista Médica La Paz*, 19(2), 5–18.
- Barba, T., Boileau, J. C., Pasquet, F., Hot, A., & Pavic, M. (2016). Inherited primitive and secondary polycythemia. *Revue de Medecine Interne*, 37(7), 460–465. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.022>
- Bento, C. (2018). Genetic basis of congenital erythrocytosis. *International Journal of Laboratory Hematology*, 40(1), 62–67. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12828>
- Bertozzi, I., Ruggeri, M., Nichele, I., Biagetti, G., Cosi, E., & Randi, M. L. (2017). Thrombotic and hemorrhagic complications in idiopathic erythrocytosis. *American Journal of Hematology*, 92(11), E639–E641. <https://doi.org/10.1002/ajh.24873>
- Bunn, H. F., & Nathan, D. G. (2011). *Pathophysiology of Blood Disorders* (Second). San Francisco: McGraw Hill - Lange. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Canales Albendea, M. ., & Hernandez Navarro, F. (2009). Conceptos básicos, aproximación diagnóstica y manejo extrahospitalario de la patología eritrocitaria. *Medicine*, 10(20), 1305–1310. [https://doi.org/10.1016/s0211-3449\(08\)75384-0](https://doi.org/10.1016/s0211-3449(08)75384-0)
- Charfeddine, K., Zaghdane, S., Yaich, S., Hakim, A., & Hachicha, J. (2008). Factors predisposing to post-renal transplant erythrocytosis: A Retrospective Study. *Saudi J*

Kidney Dis Transpl, 19(3), 371–377.

- Corante, N., Anza-Ramírez, C., Figueroa-Mujíca, R., Macarlupú, J. L., Vizcardo-Galindo, G., Bilo, G., ... Villafuerte, F. C. (2018). Excessive Erythrocytosis and Cardiovascular Risk in Andean Highlanders. *High Altitude Medicine & Biology*, 19(3), 221–231. <https://doi.org/10.1089/ham.2017.0123>
- Desnoyers, A., Pavic, M., Houle, P.-M., Castilloux, J.-F., Beauregard, P., Delisle, L., ... Ethier, V. (2018). Retrospective Study of High Hemoglobin Levels in 56 Young Adults. *Journal of Hematology*, 7(2), 43–50. <https://doi.org/10.14740/jh375w>
- Elsharif, M., Shawgi, A., & Abd Allah, E. (2016). Post-Renal Transplantation Erythrocytosis among recipients of kidney transplantation of Afro-Arab origin patient. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 27(1), 172–173.
- Finazzi, G., Gregg, X. T., Barbui, T., & Prchal, J. T. (2006). Idiopathic erythrocytosis and other non-clonal polycythemia. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*, 19(3), 471–482. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2005.07.006>
- Galindo, J. L., Granados, C. E., García Herreros, P., Saavedra, A., & Sánchez, E. A. (2016). Eritrocitosis secundaria a hipoxemia en neumopatías crónicas: de la reología a la práctica clínica. *Revista de La Facultad de Medicina*, 64(2), 309. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.52489>
- Gonzales, G. F., Rubín de Celis, V., Begazo, J., del Rosario Hinojosa, M., Yucra, S., Zevallos-Concha, A., & Tapia, V. (2018). Correcting the cut-off point of hemoglobin at high altitude favors misclassification of anemia, erythrocytosis and excessive erythrocytosis. *American Journal of Hematology*, 93(1), E12–E16. <https://doi.org/10.1002/ajh.24932>
- Hodges, V. M., Rainey, S., Lappin, T. R., & Maxwell, A. P. (2007). Pathophysiology of anemia and erythrocytosis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 64(2), 139–158. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.06.006>
- Jang, G., Choi, D. R., Jung, H. A., Kim, J. H., Kim, J. H., Kim, H. S., ... Zang, D. Y. (2016). Analysis of patients with erythrocytosis in a single center: Comparison

- between polycythemia vera and non-polycythemia vera. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 9(2), 4599–4604.
- Jones, S. D., Dukovac, T., Sangkum, P., Yafi, F. A., & Hellstrom, W. J. G. (2015). Erythrocytosis and Polycythemia Secondary to Testosterone Replacement Therapy in the Aging Male. *Sexual Medicine Reviews*, 3(2), 101–112.
<https://doi.org/10.1002/smrj.43>
- Keohane, C., McMullin, M. F., & Harrison, C. (2013). The diagnosis and management of erythrocytosis. *BMJ (Online)*, 347(November), 1–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6667>
- Lee, F. (2008). Genetic Causes of Erythrocytosis and the Oxygen Sensing Pathway. *Blood Rev*, 22(6), 321–332. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.07.011>.Innate
- Lee, G., & Arcasoy, M. O. (2015). The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis. *European Journal of Internal Medicine*, 26(5), 297–302.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.03.007>
- Lucana, A., & Vera Carrasco, O. (2016). Guía para el diagnóstico y tratamiento de las eritrocitosis patológicas en la altura. *Rev Med La Paz*, 22(2), 70–77.
- Mcmullin, M. F. (2012). Diagnosis and management of congenital and idiopathic erythrocytosis. *Therapeutic Advances in Hematology*, 3(6), 391–398.
<https://doi.org/10.1177/2040620712458947>
- McMullin, M. F. (2008). The classification and diagnosis of erythrocytosis. *International Journal of Laboratory Hematology*, 30(6), 447–459. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2008.01102.x>
- McMullin, Mary Frances. (2009). Idiopathic erythrocytosis: a disappearing entity. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 629–635.
<https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.629>
- McMullin, Mary Frances. (2014). Secondary erythrocytosis. *Hematology*, 19(3), 183–184.
<https://doi.org/10.1179/1024533214z.0000000000263>

- Nevrekar, R., Pai, A., & Khandeparkar, A. (2019). Clinical Spectrum and Complications of Polycythemia, in Patients presenting at Tertiary Care Centre at Goa. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 67(10), 20–24.
- Nguyen, C. D., & Holty, J. E. C. (2017). Does untreated obstructive sleep apnea cause secondary erythrocytosis? *Respiratory Medicine*, 130(2017), 27–34.
<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.07.003>
- Patnaik, M. M., & Tefferi, A. (2009). The complete evaluation of erythrocytosis: Congenital and acquired. *Leukemia*, 23(5), 834–844.
<https://doi.org/10.1038/leu.2009.54>
- Rumi, E., Passamonti, F., Pagano, L., Ammirabile, M., Arcaini, L., Elena, C., ... Lazzarino, M. (2009). Blood p50 evaluation enhances diagnostic definition of isolated erythrocytosis. *Journal of Internal Medicine*, 265(2), 266–274.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02014.x>
- Sáenz, K., Narváez, L., & Cruz, M. (2017). Valores de referencia hematológicos en población altoandina ecuatoriana, empleando analizador SYSMEX XE-2100®. *Revista de La Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 34(1–2), 33–42. Retrieved from http://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/article/view/337
- Solmaz, S., Duksal, F., & Ganidağlı, S. (2014). Is obstructive sleep apnoea syndrome really one of the causes of secondary polycythaemia? *Hematology*, 20(2), 108–111.
<https://doi.org/10.1179/1607845414y.00000000170>

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Caracterización clínica de pacientes con diagnóstico de eritrocitosis secundaria atendidos en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, en el periodo de enero a diciembre del 2018

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No.

Bloque A. Datos Generales

Fecha de recolección:	
Responsable:	

Bloque B. Datos Sociodemográficos y Antropometría

B1. Datos Sociodemográficos				
Edad en años				
Sexo	Masculino		Femenino	
Procedencia	Insular		Costa	
	Sierra		Oriente	
Residencia en altura	SI		NO	
Índice de Masa Corporal				kg/m ²
Estancia Hospitalaria				días
B2. Antropométricos				
Índice de Masa Corporal				kg/m ²

Bloque C. Factores de Riesgo				
Tabaquismo	Si		No	
Comorbilidades	Hipertensión Arterial		Diabetes Mellitus	
	Dislipidemia		Hiperuricemia	
	Ninguna		Otras	
	Otros (Describa)			
Comorbilidades relacionadas a hipoxia/hipoventilación	Cardiopatía (Shunts)		Apnea Obstructiva del Sueño	
	EPOC		Ninguna	
	Otros (Describa)			
Comorbilidades relacionadas a producción anómala de EPO	Tumores Hepáticos		Tumores Cerebrales	
	Adenoma Paratiroides		Tumores Renales	
	Feocromocitoma		Ninguna	
	Otros (Describa)			
Comorbilidades relacionadas a hipoxia renal local	Estenosis Arteria Renal		Enfermedad Renal Crónica	
	Hidronefrosis		Enf. Poliquística Renal	
	Post-Transplante Renal		Ninguna	
	Otros (Describa)			
Uso de EPO exógeno	Si		No	
Uso de andrógenos	Si		No	

Bloque D. Datos Diagnósticos		
Eritrocitosis Secundaria?	Si	No
Nivel de Hemoglobina		g/dL
Nivel de Hematocrito		%
Volumen Corpuscular Med.		fL