

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUÍMICAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA

DETERMINACION DE ERITROPOYETINA EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS PRIMARIA Y SECUNDARIA MEDIANTE EL METODO DE QUIMIOLUMINISCENCIA

ELABORADO POR:

UNIV. VLADIMIR CARLOS MERLO QUISBERT

ASESOR:

DRA. ZORKA CASTILLO
DRA. MONICA GUZMAN
DRA. HEIDY GARCIA

(TESINA PARA OPTAR EL GRADO DE LICENCIATURA EN LA CARRERA DE
BIOQUIMICA)

LA PAZ – BOLIVIA
2009

INDICE

	Pág.
INDICE	1
RESUMEN	3
I. INTRODUCCION	4
II. JUSTIFICACION	6
III. DISEÑO TEORICO	8
1. MARCO TEORICO	8
A. ERITROPOYESIS	8
B. ERITROPOYETINA	11
1. FORMA ESTRUCTURAL DE LA ERITROPOYETINA	12
2. HISTORIA DE LA ERITROPOYETINA	13
3. PRODUCCION DE ERITROPOYETINA	15
4. MECANISMO DE ACCIÓN DE EPO EN LA MEDULA OSEA	17
5 RITMO CIRCADIANO	19
6 REGULACION	19
C. ERITROCITOSIS	19
D. FISIOPATOLOGÍA DE LA ERITROCITOSIS	21
1.- POLICITEMIA ABSOLUTA	23
1.1.- POLICITEMIA VERA Ó PRIMARIA.	23
1.2.- POLICITEMIA SECUNDARIA ABSOLUTA	24
1.2.1.- Grandes alturas.	24
1.2.2.- Enfermedad cardiopulmonar.	24
1.2.3.- Shunt de derecha a izquierda.	25
1.2.4.- Ventilación alveolar deficiente.	26
2. POLICITEMIA RELATIVA.	27
E. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:	27
F. DIAGNÓSTICO	30
1. HISTORIA CLÍNICA:	30
2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:	30
3. EXPLORACIONES FACULTATIVAS:	31

G. TRATAMIENTO	32
2. ANTECEDENTES	34
3. MARCO CONCEPTUAL	36
4. MODELO TEORICO	37
IV. OBJETIVOS	38
A. OBJETIVO GENERAL	38
B. OBJETIVOS ESPECIFICOS	38
V. HIPOTESIS	38
VI. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	39
VII. DISEÑO METODOLOGICO	40
A. POBLACION EN ESTUDIO	40
1.- Criterios de inclusión	40
2.- Criterios de exclusión	40
B. METODOS DE INVESTIGACIÓN	40
1. TIPO DE INVESTIGACION	40
2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40
3. METODOLOGIA	41
C. METODOS GENERALES	41
D. PROCEDIMIENTO	43
VIII. RESULTADOS	45
IX. DISCUSION	51
X. CONCLUSIONES	52
XI. BIBLIOGRAFIA:	54
ANEXOS	

RESUMEN

La eritrocitosis es una enfermedad que se ve a menudo en nuestro país porque vivimos en una altura de 3600 msnm, donde existe una falta de oxígeno. La concentración de Eritropoyetina se encuentra elevada en pacientes con eritrocitosis secundaria y se encuentra normal ó disminuida en pacientes con eritrocitosis primaria.

El Objetivo de este trabajo es determinar la concentración de eritropoyetina en pacientes con diagnostico de eritrocitosis primaria y secundaria por el método de quimioluminiscencia.

En este estudio de tipo descriptivo y transversal se incluyeron pacientes con diagnóstico de eritrocitosis primaria y secundaria, que presentaban diagnostico previo de enfermedades cardiacas, respiratorias y tumorales. También se tomo en cuenta al hematocrito y la hemoglobina.

Tras la determinación de la concentración de eritropoyetina en 50 pacientes, se observa que 23 presentan eritrocitosis secundaria, 17 pacientes son del género masculino y 6 del género femenino, en 20 pacientes se presentan EPO, Hematocrito y Hemoglobina elevados confirmantes de eritrocitosis secundaria. De los 23 pacientes con eritrocitosis secundaria, en 12 pacientes la eritrocitosis es causada por hipoxia de la altura y en 11 pacientes la eritrocitosis es causada por obstrucción en el transporte de oxígeno.

La determinación de eritropoyetina es muy importante para el diagnostico clínico, porque nos ayudan a diferenciar entre una eritrocitosis secundaria de una eritrocitosis primaria, el diagnostico previo y la determinación de eritropoyetina nos confirman que el curso de las diferentes enfermedades obstructivas son causantes de una eritrocitosis secundaria y no solo se ve a la altura como la principal causa de eritrocitosis secundaria en nuestro país.

Palabras claves: Eritrocitosis, Eritropoyetina, Hipoxia, Hematocrito, Hemoglobina.

I. INTRODUCCION.

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glicoproteica de 34.000 Daltons y 166 aminoácidos. En los seres humanos es producida principalmente por el riñón (90%), el resto en el hígado, aunque también en los fetos es producida en el cerebro y el útero.

Los mecanismos por los cuales la EPO actúa son complejos, en especial en función de la eritropoyesis. La producción de eritropoyetina es estimulada por la reducción de tensión de oxígeno en los tejidos (hipoxia tisular) controlada por las células intersticiales peritubulares. Se supone la existencia de un control extrarrenal. La noradrenalina, la adrenalina y varias prostaglandinas estimulan la producción de EPO. La eritropoyetina producida en el riñón estimula a las células madre de la médula ósea para que aumente la producción de eritrocitos. ⁽¹⁾

El aumento de la eritropoyetina estimula la producción de los glóbulos rojos lo que se conoce como eritrocitosis que puede clasificarse en primaria y secundaria.

La eritrocitosis primaria es un aumento de los eritrocitos por proliferación neoplásica (tumoral) de una estirpe celular, independiente del control normal de la eritropoyetina. El número de eritrocitos aumenta enormemente, sin control, desencadenando un gran aumento de la viscosidad sanguínea, de las resistencias vasculares, del esfuerzo cardiaco y de la tensión arterial, lo cual conlleva fenómenos de trombosis periféricas, mala irrigación cerebral (mareos, deterioro de facultades mentales, síncope), aterosclerosis acelerada y mayor riesgo de hemorragias (por el aumento de la tensión arterial). El bazo se hipertrofia (esplenomegalia) para eliminar la sobrecarga de eritrocitos. ⁽⁵⁾

También suele haber aumento neoplásico de leucocitos y plaquetas, y muchos pacientes acaban presentando neoplasias mieloproliferativas. El tratamiento se basa en las sangrías y la quimioterapia.

La eritrocitosis secundaria puede deberse a un aumento primario de la eritropoyetina, en este caso por tumores o enfermedades renales, a un aumento secundario de la eritropoyetina (como respuesta a la hipoxia de la altitud, a la hipoxia de algunas enfermedades pulmonares o cardiacas, o por hemoglobinas anómalas) o a estímulos hormonales (síndrome de Cushing).⁽⁴⁾

Los pacientes con enfermedad pulmonar crónica (EPOC) ó cortocircuitos intracardíacos derecha-izquierda con hipoxemia pueden desarrollar eritrocitosis. En la exposición prolongada a grandes alturas o en síndromes de hipoventilación central también puede aumentar la masa eritrocitaria.

El tabaquismo puede causar eritrocitosis reversible. La eritrocitosis está provocada por anoxia tisular (puesto que la Hb unida al CO no puede transportar O₂) y por alteración de la liberación de O₂ de la Hb a los tejidos, demostrada por la desviación a la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar tiene como objetivo mejorar su función pulmonar. Puede requerirse oxigenoterapia y las flebotomías disminuyen la viscosidad y proporcionan una sensación de bienestar al paciente.⁽¹⁾

II. JUSTIFICACION.

La Eritrocitosis es un síndrome clínico que puede ser causado por una proliferación anormal de una célula progenitora, este tipo de falencia en el organismo se denomina eritrocitosis primaria ó policitemia vera, en donde no se presenta alteración en la concentración de la eritropoyetina, la cual se encuentra con un valor normal.

La Eritrocitosis también puede ser causada por la falta de oxígeno ambiental (hipoxia de la altura) ó por una obstrucción en el transporte del mismo, que a su vez puede ser producido por enfermedades pulmonares, enfermedades cardiacas y tumores, en donde el organismo para compensar la falta u obstrucción del transporte de oxígeno genera mayor proliferación de eritropoyetina, que produce una mayor liberación de eritrocitos a nivel sanguíneo, causantes de una posterior eritrocitosis secundaria.

La razón por la cual se realizan el presente estudio es porque en nuestro país se han visto muchos pacientes con eritrocitosis secundaria, causadas principalmente por la falta de oxígeno, generada por la altura en la cual vivimos.

A su vez nuestro estudio tiene como fin el de conocer de que la hipoxia por la altura no es la principal manifestación clínica de una eritrocitosis secundaria, sino también se ha visto de que existen otros factores que producen una alteración en el transporte de oxígeno, tal es el caso de: una Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), una Hipertensión Arterial (HTA), y u los tumores, los cuales inducen a una mayor proliferación de la eritropoyetina, generando mayor producción de eritrocitos, con lo cual también se presenta una eritrocitosis secundaria por obstrucción en el transporte de oxígeno y no así por una falta de oxígeno generada por la altura.

En este estudio se pretende determinar la concentración de eritropoyetina comparada con el porcentaje de hematocrito y la concentración de hemoglobina de los mismos pacientes, estos valores nos ayudan a diferenciar una eritrocitosis primaria de una secundaria, se ha visto que en una eritrocitosis secundaria se presenta una

Eritropoyetina, Hematocrito y Hemoglobina elevados y en una eritrocitosis primaria se a visto que la eritropoyetina se encuentra normal, pero el hematocrito y la hemoglobina se encuentran elevados.

La eritrocitosis primaria no es el punto de nuestro estudio ya que para diagnosticar una eritrocitosis primaria se deberían realizar otros estudios, tal es el caso de determinar el recuento de plaquetas, eritrocitos y reticulocitos los cuales deberían estar elevados, a su vez se debe correlacionar con la clínica en donde se presenta una esplenomegalia.

El estudio de los pacientes muestra que algunos de ellos pueden tener una función pulmonar normal pero un patrón respiratorio anormal que ha sido difícil de caracterizar puesto que respiran con mayor frecuencia respiratoria y menor volumen corriente sin evidencia clara de hipoventilación.

Por lo mismo nuestro estudio se basa en comparar nuestros valores hemobimetricos con la cuantificación de la hormona eritropoyetina, que ayudan a un mejor diagnostico, tratamiento y diferenciación de una eritrocitosis primaria de una eritrocitosis secundaria, lo que caerá en el beneficio del paciente afectado.

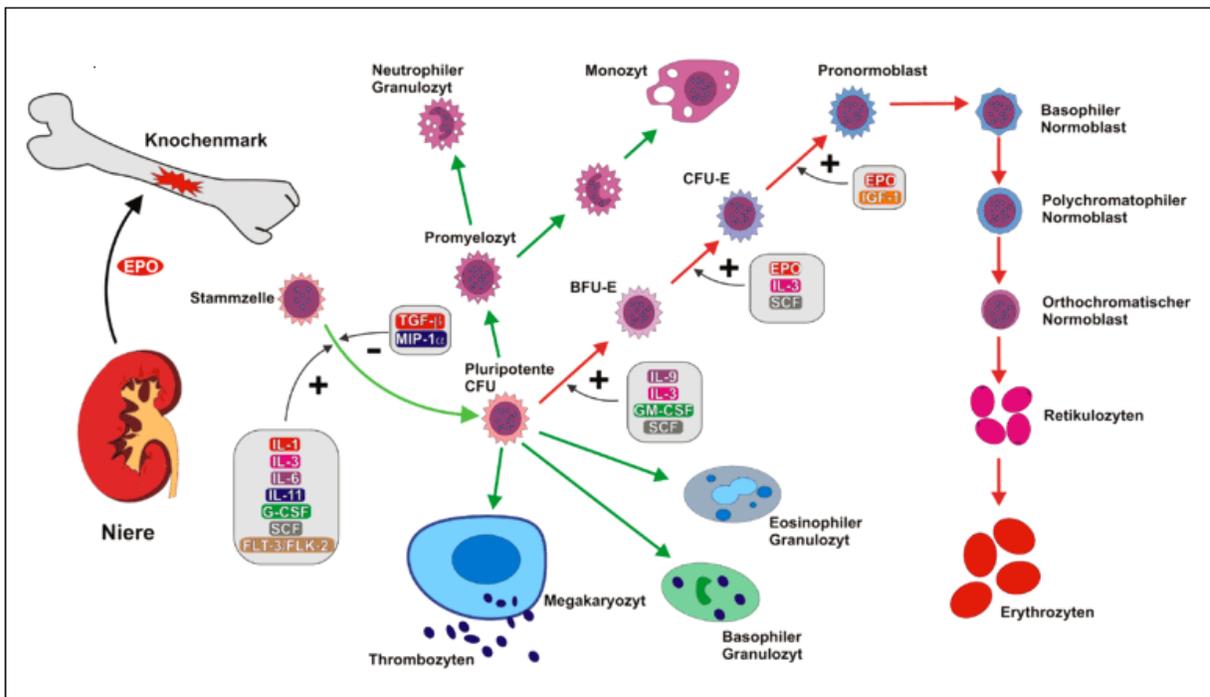
III. DISEÑO TEORICO

1. MARCO TEORICO.-

A. ERITROPOYESIS:

La eritropoyesis es un proceso de formación de las células de la serie roja en la sangre (eritrocitos, hematíes o glóbulos rojos). Todos los eritrocitos que circulan en la sangre descienden, en su origen, de un número muy reducido de células madre pluripotenciales que se encuentran en la médula ósea de los huesos.

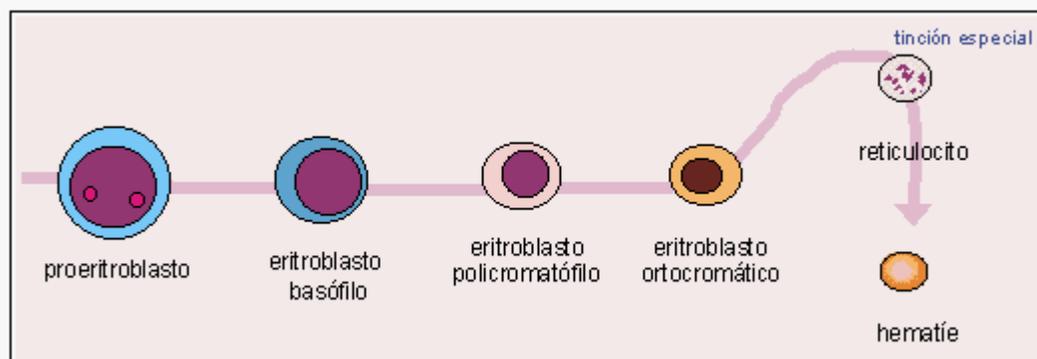
Las células madre pueden madurar y diferenciarse dando lugar a cualquiera de las células que componen la sangre. Sin embargo, cuando estas células maduran y dan lugar a las células progenitoras de eritrocitos pierden esta facultad de diferenciación hacia múltiples vías, quedando restringida su proliferación a una sola de las vías de la hematopoyesis. Aparecen de esta forma las llamadas Unidades Formadoras de Colonias (CFU): primero CFU de la serie mieloide y posteriormente CFU de la serie eritroide. Estas células siguen su proceso de maduración alcanzando funciones especializadas, al mismo tiempo que pierden su capacidad de proliferación. ⁽¹⁾



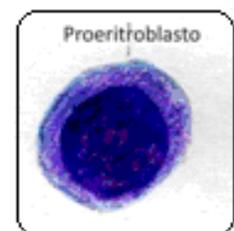
La secuencia madurativa de la serie roja en la medula ósea se inicia con el proeritroblasto, el cual da origen al eritroblasto basófilo, éste al eritroblasto policromático y al eritroblasto ortocromático.

Los cambios morfológicos que se experimentan durante su maduración se caracterizan por una notable disminución del tamaño nuclear de los eritroblastos, con condensación progresiva de la cromatina y desaparición de los nucleolos. El citoplasma evoluciona perdiendo la intensa basofilia propia de los estadios más jóvenes, y adquiere la acidofilia típica que le proporciona la hemoglobina en los estadios más maduros.

El hierro es imprescindible para la síntesis hemoglobínica es captado por los eritroblastos a través de diversos mecanismos, entre los que destaca el fenómeno de la rofeocitosis.

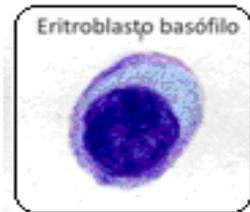


El proeritroblasto es la célula más inmadura de la serie roja capaz de ser identificada ópticamente como tal. Su tamaño es grande con un núcleo redondo central de gran talla que ocupa la mayor parte de la célula, por lo que la relación nucleocitoplasmática es elevada. La cromatina muestra una estructura reticulada, y posee uno o dos nucleolos mal limitados. El citoplasma es intensamente basófilo debido a su gran riqueza en polirribosomas, y queda reducido a una delgada franja perinuclear en

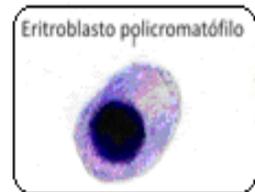


la que se aprecia una zona más clara, de forma semilunar, que corresponde al centrosoma de la célula. En ocasiones presenta unas protusiones citoplasmáticas en forma de casquetes bastante característicos de este estadio madurativo. ⁽²⁾

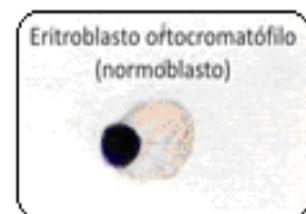
El eritroblasto basófilo es una célula de menor tamaño que posee un núcleo central con cromatina algo más madura. El citoplasma todavía tiene un color basófilo intenso. La relación nucleocitoplasmática disminuye progresivamente debido al rápido descenso del tamaño nuclear. ⁽²⁾



El eritroblasto policromático tiene un tamaño inferior y un núcleo redondo y central, cuya cromatina está fuertemente condensada. La relación nucleocitoplasmática alcanza el 25%. El citoplasma, en el que se ha iniciado poco a poco la síntesis hemoglobínica, va perdiendo basofilia y adquiere una tonalidad gris rosada, acidófila. Es la última célula eritroblástica con capacidad mitótica. ⁽²⁾



El eritroblasto ortocromático tiene un tamaño pequeño con núcleo intensamente picnótico y cromatina muy condensada de aspecto homogéneo. El citoplasma muy acidófilo va aumentando su contenido hemoglobínico hasta adquirir la tonalidad propia del hematíe maduro. Este eritroblasto puede sintetizar proteínas y hemoglobina. El núcleo, una vez finalizada su maduración, es expulsado de la célula por un mecanismo no del todo conocido, siendo éste posteriormente fagocitado por las células del sistema mononuclear fagocítico de la médula ósea. ⁽²⁾



Con la pérdida del núcleo el eritroblasto ortocromático se transforma en reticulocito, elemento anucleado que todavía posee cierta capacidad de síntesis de RNA, proteínas y hemoglobina, gracias a la persistencia de algunas mitocondrias, ribosomas y restos de reticuloendoplasma. Su tamaño es algo superior al del hematíe maduro (8-9 um), y conserva un cierto grado de basofilia (policromatofilia).

Tras la tinción vital con azul de metileno o azul de toluidina se observa en su interior una sustancia reticulada granulo-filamentosa, que no es más que la precipitación del colorante sobre restos de ribosomas, RNA mensajero y otras organelas celulares. A medida que el reticulocito madura, va perdiendo el retículo granulofilamentoso hasta transformarse en hematíe maduro, desprovisto del mismo. ⁽²⁾



El reticulocito permanece algunos días en la médula ósea, pasando luego a sangre periférica, donde persiste 24 horas y finaliza su maduración. El tiempo que tarda en madurar el proeritorblasto a reticulocito es de 3-4 días. El recuento del número de reticulocitos en sangre periférica es un dato muy útil para establecer el índice de efectividad global de la eritropoyesis. El hematíe o eritrocito es el elemento más maduro de la eritropoyesis. ⁽²⁾



B. ERITROPOYETINA:

La Eritropoyetina (EPO) es una hormona glucoproteica cuya función principal es la regulación de la producción de glóbulos rojos en la sangre, también controla la capacidad de transporte de oxígeno y con ello todos los procesos relacionados con la formación de energía por vía aeróbica.

La producción de eritropoyetina se genera principalmente en las células peritubulares de la corteza renal, aunque existe una síntesis de pequeño volumen a nivel hepático (una séptima parte de la secreción renal)

Se han encontrado receptores de EPO en tejidos no hematopoyéticos. Así el efecto de EPO a nivel de Sistema Nervioso Central (SNC) tiene un efecto neurotrófico y neuroprotector, previniendo la muerte de las neuronas ante el estímulo hipóxico o del glutamato; este efecto neuroprotectivo ha sido confirmado en investigación clínica, en pacientes con infarto cerebral agudo.

Con respecto a la acción de la Eritropoyetina sobre los vasos sanguíneos, estimula la angiogénesis y la producción de endotelina y otros mediadores vasoactivos. Igualmente existen receptores de EPO en los cardiomiocitos y uno de los focos de investigación es su papel protector del miocardio. ⁽³⁾

Es un importante regulador en los progenitores BFU-E y CFU-E, pero no es el único factor de crecimiento en la eritropoyesis, podemos citar a las prostaglandinas, PGE1 y PGE2, PGI2 y ácido araquidónico, las interleucinas IL-3 e IL-9, el GM-CSF así como las hormonas sexuales preferentemente los andrógenos.

La acción de la eritropoyetina en la CFU-E es para poder aumentar su supervivencia y maduración terminal. Existen receptores para la EPO en la placenta y en los progenitores eritroides, con alta o baja afinidad, dependiendo de las circunstancias clínicas, ya que en algunos casos pueden estar estimuladas todas las estirpes celulares sanguíneas y en otros casos sólo algunas.

Un sistema de retroalimentación controla la eritropoyesis en los riñones, los cuales son sensores del aporte de oxígeno y de esta manera secretan la eritropoyetina con la consecuente expansión rápida de los progenitores.

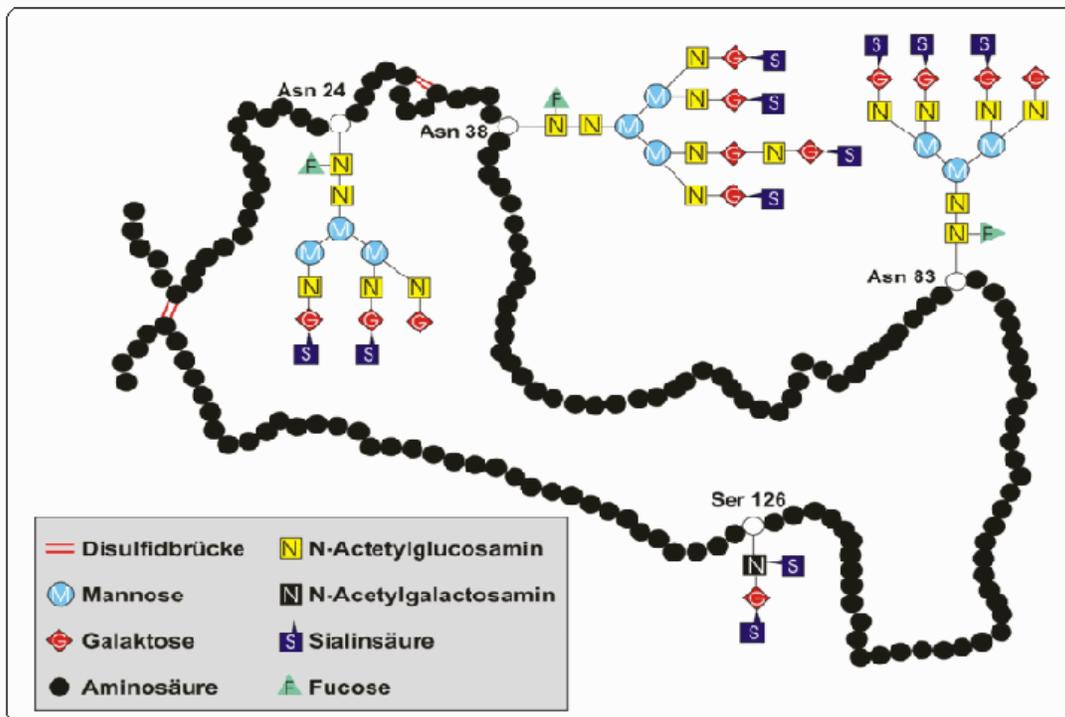
La EPO mantiene activas a las células progenitoras sanguíneas y estimula su diferenciación. Las células eritroides maduras no conservan receptores para la EPO por lo que éstas ya no pueden responder a la acción de la misma. El receptor de la EPO pertenece a la superfamilia de los receptores de citocinas. ⁽⁴⁾

1. FORMA ESTRUCTURAL DE LA ERITROPOYETINA:

La hormona natural aislada en orina humana contiene dos componentes: uno proteico y otro glicídico. La estructura proteica está compuesta por 166 aminoácidos con PM 18.400; de los cuales 39 tienen carga, 18 ácida y 21 básica. Las porciones amino y carboxi terminales tienen una carga mayor que porciones centrales de la molécula.

Se elucubra sobre la posibilidad de formación de arquitecturas helicoidales en las porciones 4 a 27 y 130 a 150, dada la deficiencia en glicina y prolina de estas zonas de la cadena. Existen 2 puentes disulfuro (CIS 7-161 y CIS 29-33) que le confieren una importante función biológica a la hormona; y 4 lugares de glicosilación, 3 de ellos en posición N y uno en posición O.

La porción glicídica de la EPO es responsable de su actividad in vitro. Con su caracter hidrofílico es posible que mantenga la conformación de la estructura polipeptídica hidrofóbica. Sin estar necesariamente implicada en la interacción con receptores celulares para EPO también le confiere antigenicidad. La mayoría de los sacáridos son tetratenarios (85'1%). Un 135% son triatenarios y un 114% bicatenarios. ⁽¹¹⁾



FORMA ESTRUCTURAL DE LA ERITROPOYETINA

2. HISTORIA DE LA ERITROPOYETINA:

La historia de la investigación sobre la eritropoyetina está estrechamente ligada con el aumento de conocimientos sobre el origen y función de la sangre.

A mitad del siglo 19 se produjeron los primeros conocimientos fundamentales sobre el origen y la función de la sangre, cuando Felix Hoppe-Seyler descubrió la hemoglobina y Ernst Neumann el papel de la médula como lugar de formación de la sangre. ⁽⁵⁾

En 1863, el médico francés Denis Jourdanet reconoció indirectamente la relación entre una menor presión parcial de oxígeno y la elevación de los niveles de eritrocitos, cuando llevaba a cabo reconocimientos de hematocrito a personas que habían estado mucho tiempo viviendo en las alturas de los Alpes. Jourdanet constató que la sangre de estas personas era más viscosa que la de sus pacientes “normales”. ⁽⁵⁾

Friedrich Miescher descubrió la relación directa en 1893. También describió la formación de eritrocitos como resultado de una disminución de oxígeno en la médula. Sobre esta base, hubo intentos para tratar la anemia por medio de la hipoxia inducida.

En 1906, el francés Paul Carnot (1869 -1957) y su colaboradora Catherine Deflandre plantearon por primera vez la hipótesis de que un factor humoral regula la formación de sangre. Su hipótesis se basaba en experimentos con suero sanguíneo de conejos anémicos, cuyos glóbulos rojos aumentaban de forma considerable tras inyectarle suero de conejos sanos. Sin embargo, los intentos de numerosos investigadores por reproducir los resultados de Carnot y Deflandre fallaron. ⁽⁵⁾

Otras indicaciones para la corrección de la hipótesis del factor humoral fueron experimentos en los cuales la formación de sangre podía forzarse en animales normales mediante el suero de animales que eran mantenidos en condiciones de hipoxia. En este sentido, Georges Sandor (1906 - 1997), del Instituto Pasteur, obtuvo un éxito considerable en los años 30. Finalmente, en 1948, dos nefrólogos finlandeses, Eva Bonsdorff (1918) y Eeva Jalavisto (1909 - 1966) le dieron el nombre de eritropoyetina (EPO) a este factor.

Como verdadero “descubridor” de la EPO suele considerarse a Allan Jacob Erslev, que publicó en 1953 los primeros artículos científicos en los que se probaba sin duda alguna la existencia de la eritropoyetina.

Goldwasser y su colaborador Leon Orris Jacobson pudieron demostrar en 1957 que la EPO se forma en el riñón, y en 1977 aislaron por primera vez EPO de la orina humana.

En 1983, Fu-Kuen Lin, un empleado de Amgen, identificó el gen de la EPO humana. En 1984, Sylvia Lee-Huang, de la Universidad Médica de Nueva York, informó por primera vez de la clonación y expresión de EPO humana recombinante (rhEPO) en la bacteria *Escherichia coli*; y en 1985 también se logró en células de mamífero. De esta forma se hizo posible la producción en grandes cantidades de EPO recombinante. ⁽⁵⁾

3. PRODUCCION DE ERITROPOYETINA:

Los principales estímulos para la producción de eritropoyetina son:

La hipoxia tisular, objetivándose un incremento exponencial de la misma en relación con la progresión de la severidad de la hipoxia

En individuos sometidos a incrementos importantes de altitud, se observa un aumento de producción de EPO que se hace presente aproximadamente a las dos horas, permaneciendo elevada durante los dos primeros días y descendiendo paulatinamente después a un nivel intermedio.

En habitantes de grandes altitudes, sólo un 10% tienen elevaciones séricas de la EPO. Tampoco es evidente siempre un incremento de la EPO en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, sin embargo, dichos sujetos responden a una hipoxemia aguda con elevaciones séricas de la hormona. ⁽¹³⁾

Todo ello sugiere la respuesta ante un estímulo hipóxico agudo, existiendo en los casos crónicos, diferentes mecanismos de adaptación que permiten la normalización de las cifras hormonales.

La localización de las células productoras de eritropoyetina ha tenido lugar tras múltiples estudios experimentales que han indicado las siguientes conclusiones:

A) El lugar principal de producción de EPO son las células endoteliales de los capilares peritubulares situados en la corteza y médula renal; en estas zonas es donde se realiza la mayor parte de absorción electrolítica que conlleva un gran consumo energético, de modo que es posible que dichas zonas renales sean especialmente sensibles a la hipoxia.

B) Los lugares extrarrenales de producción de EPO aportan un 10% de la EPO total en condiciones normales son: el hígado, el bazo y la médula ósea.

C) Una subpoblación de macrófagos expresan un gen que regula la producción de EPO. El antígeno F 4/80 se ha identificado en estas células. Las células diana de la EPO son las células progenitoras medulares de la serie roja, comenzando por las últimas líneas de maduración de las BFU-E (Burst Forming Units-E), y siendo de máxima eficacia sobre las CFU-E. Los estadios más tempranos de la maduración celular son controlados por otras sustancias tales como: IL-3, GM-CSF (GM-Colony Stimulating Factor), G-CSF y M-CSF. ⁽¹³⁾

Existen otros compuestos biológicos que también pueden actuar sobre los BFU-E y los CFU-E junto con la EPO para su proliferación y diferenciación, entre ellos: IGF-1, IGF-2, insulina, andrógenos, hormonas tiroideas y agentes beta adrenérgicos.

Hay disponible una considerable cantidad de información que demuestra que los macrófagos juegan un papel importante en la eritropoyesis. Sin embargo, el interés en los macrófagos no se limita a su posible papel en la eritropoyesis, sino que abarca su papel como célula reguladora de la hematopoyesis en general.

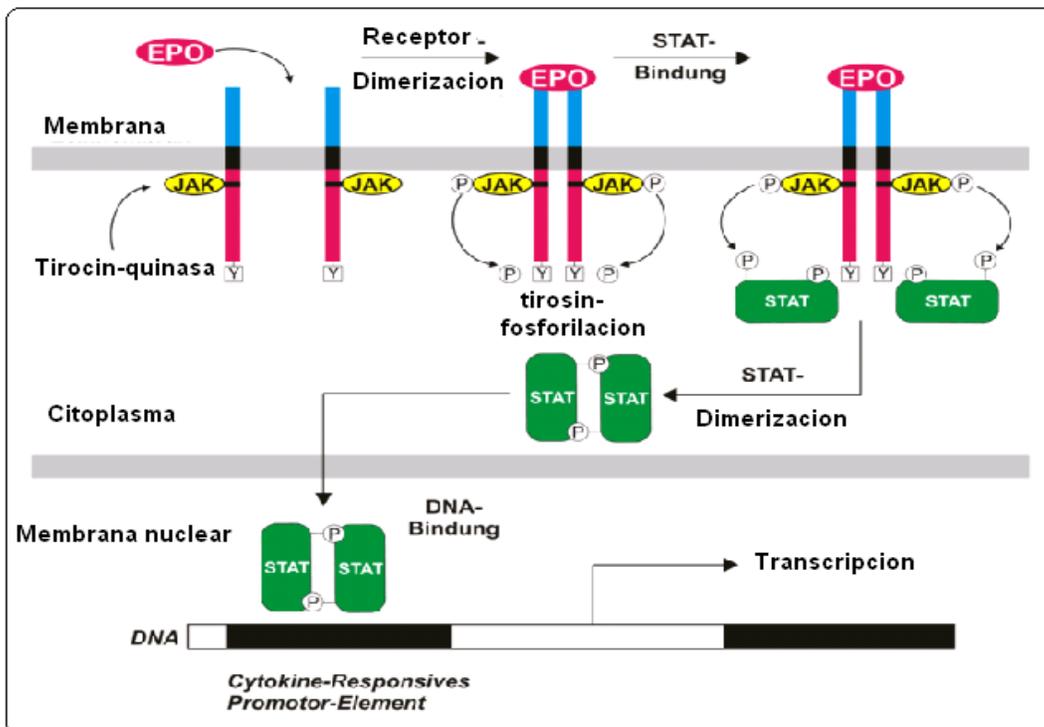
Los resultados utilizando macrófagos cultivados confirmaron los estudios originales que utilizaban DNA de eritropoyetina marcado radiactivamente. De hecho, los estudios de

hibridación in situ no radiactivos han demostrado que del 98% de la población de macrófagos presentes, tras 14 días, aproximadamente el 34% expresan tanto el gen de la eritropoyetina como el antígeno F4/80, indicando que una subpoblación de macrófagos es responsable de esta función biológica.

Así es que, resumiendo, una subpoblación de los macrófagos de la médula ósea puede expresar el gen de la eritropoyetina bajo condiciones normales y estables. En otras palabras, la expresión del gen de la eritropoyetina aparece en los puntos de eritropoyesis. Esto implica que el macrófago no sólo juega un papel activo en el microambiente celular hemopoyético, sino que también actúa regulando un sistema biológico del que a su vez forma parte. ⁽¹³⁾

4. MECANISMO DE ACCIÓN DE EPO EN LA MEDULA OSEA.-

En la eritropoyesis, la EPO se enlaza en la médula al receptor de la eritropoyetina en las células del precursor tipo BFU-E (Unidad Formadora de Colonias Explosivas Eritroides), primero a las células más maduras del tipo CFU-E y finalmente a los eritrocitos diferenciados.



El receptor (EpoR) pertenece a la familia de los receptores de las citoquinas, cuyas características estructurales comunes consisten en dos o más dominios similares a la inmunoglobulina, cuatro residuos de cisteína y la secuencia extra-celular WSXWS (Triptófano-Serina-variable Aminoácido-Triptófano-Serina). La conexión de la EPO produce un homodímero del receptor que activa la enzima quinasa acoplada al receptor otra vez vía transfosforilación. Además, los restos de tirosina enlazados al receptor se fosforilan y sirven como una estación de acoplamiento para la proteína de transducción de señales STAT5 mediante la cual se producen diferentes cascadas de señalización. En conjunto hay 94 proteínas implicadas.

Se ha determinado que el receptor es una proteína transmembranal formada por dos subunidades diferentes que poseen varios dominios tirosino - quinasa (aunque no está establecido definitivamente).

La BFU-E:

Se ha comprobado la relación entre su maduración y sensibilidad a la EPO. Actúa de modo sinérgico con la IL-3 y FSC-GM para expandir el comportamiento del BFU-E.

UFC-EB:

1.-Estudios en vivo e in vitro indican que responden a la EPO aún en sus estadios más tempranos pero necesitan más cantidad que los progenitores eritroides maduros.

2. A medida que maduran se hacen más sensibles.

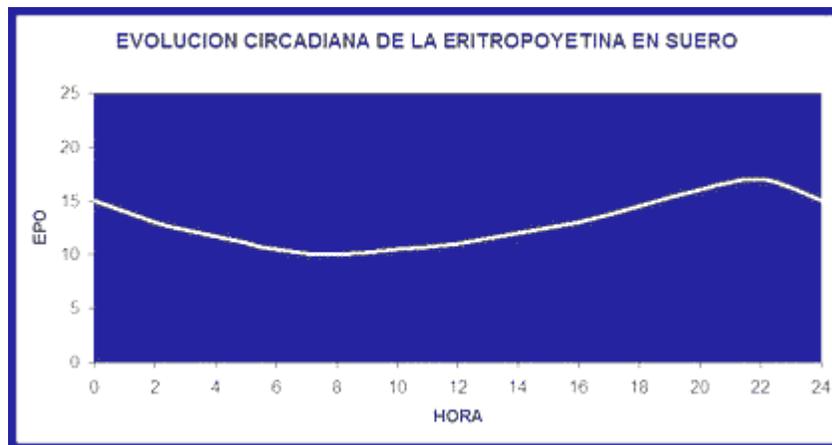
3. Pueden formar colonias en ausencia de EPO si está presente la IL-3 y FEC- GM.

UFC-E:

1. La EPO es un factor determinante para la transición de UFC-EB a UFC-E. Este paso es susceptible de modificaciones que pueden dar lugar a patologías de la serie roja.

2. Necesita de la EPO para formar colonias y la diferenciación terminal.
3. La exposición a la EPO para formar colonias varía algunas de una a dos horas, otras 24 horas y otras más de 24 horas.
4. En ausencia de EPO desaparece, después de un ciclo celular.

5. RITMO CIRCADIANO



Se puede decir que los valores normales de Eritropoyetina presentan una cierta variabilidad a lo largo del tiempo y tiene un ritmo circadiano (ciclo biológico que presenta oscilaciones a lo largo de las 24 horas del día y se repite diariamente) con valores máximos entre las 4 de la tarde y 10 de la noche, junto con valores mínimos en las primeras horas de la mañana, como puede observarse en el gráfico superior. ⁽⁷⁾

6. REGULACION

La regulación de la producción de Eritropoyetina (EPO) se realiza en base a los cambios que las variaciones del oxígeno producen en el llamado Factor Inducible por la Hipoxia (HIF).

La hormona es muy sensible a los cambios en la disponibilidad de oxígeno en los tejidos y sus niveles están finamente mantenidos por los cambios en el nivel de oxigenación mediante el clásico feedback:

- Un **aumento en la oxigenación de los tejidos**, está en relación con unos niveles altos de hemoglobina en sangre, junto con una concentración de oxígeno en el aire ambiente normal, va a dar lugar a una inhibición en la síntesis de EPO y a una disminución de sus valores en sangre, ya que ese aumento en la oxigenación es interpretado por el Sistema Nervioso Central como un exceso a corregir, y dado que no puede modificar la concentración de O₂ del aire ambiente, la respuesta es una disminución en la producción de EPO que da lugar a una disminución en la síntesis de Hemoglobina, con lo que si persiste esta situación, a medio plazo nos vamos a encontrar con un descenso de la Hemoglobina y del resto de parámetros relacionados con la serie roja, como glóbulos rojos y hematocrito. Es lo que sucede tras una estancia prolongada en altitud, o tras la utilización de EPO recombinante, que provoca un incremento de todos los parámetros hematológicos relacionados con el transporte de O₂ en una relación dosis-dependiente. ⁽⁷⁾
- La **disminución en la oxigenación de los tejidos**, que viene dada por la hipoxia (natural por la altitud, o artificial mediante diferentes aparatos productores de hipoxia, como los Hypoxicator de Altitude o Altipower) o por un estado anémico, o una hemorragia en el que se produce una disminución del contenido de hemoglobina, da lugar a la estimulación en la síntesis de EPO. El aumento en la concentración de Eritropoyetina (EPO) va a ser tanto más rápido cuanto mayor sea el grado de hipoxia, o lo que es lo mismo, cuanto mayor sea la altitud, bien sea real o simulada. Este aumento de la concentración de EPO estimula la producción de Hemoglobina, y si se mantiene en el tiempo dará lugar a cambios hematológicos que se traducen en un aumento de la capacidad de transporte de oxígeno y con ello en una mejora del rendimiento físico proporcional al aumento de la hemoglobina. ⁽⁷⁾

C. ERITROCITOSIS:

La eritrocitosis es un aumento del volumen total de glóbulos rojos en la sangre. Se realiza estudio en los pacientes que presentan de forma mantenida una cifra de hematócrito superior al 55% en varones y al 50% en mujeres, o un valor de hemoglobina mayor de 18,5 g/dl en varones y de 17,5 g/dl en mujeres.

Es importante diferenciar si la eritrocitosis es absoluta, con un aumento real de la masa eritrocitaria total, o relativa, en la que hay un incremento de la concentración de eritrocitos por una pérdida del volumen plasmático, pero la masa eritrocitaria total es normal. A veces pueden existir factores subyacentes causantes de este proceso, como la hipoxemia, la hipertensión o las enfermedades renales, e incluso ser un estadio precoz de una eritrocitosis absoluta. ⁽⁸⁾

D. FISIOPATOLOGÍA DE LA ERITROCITOSIS

El término eritrocitosis ó policitemia puede aplicarse a cualquier estado en la cual exista un significativo aumento, por encima de lo normal, del número de eritrocitos ó de los niveles de hematocrito y hemoglobina.

El índice de proliferación de los precursores eritrocíticos está regulando por el nivel de eritropoyetina. Puede haber eritrocitosis si por cualquier motivo los precursores eritrocíticos deben proliferar independientemente de la eritropoyetina. También puede ocurrir como respuesta a un aumento de la producción de eritropoyetina mediada por una respuesta adecuada, como la hipoxia. Otro posible mecanismo sería la producción de mayores cantidades de eritropoyetina en situaciones en las cuales se ha perdido la supresión por retroalimentación normal por un adecuado contenido de oxígeno de los eritrocitos circulantes. Esta producción inadecuada de eritropoyetina podría ser consecuencia de su secreción por tumores. ⁽⁹⁾

1.- POLICITEMIA ABSOLUTA

La policitemia absoluta es un estado en el cual la masa corpuscular está considerablemente elevada. Puede ser consecuencia de una proliferación anormal de los precursores eritrocíticos, de etiología desconocida, o por diversas enfermedades asociadas con un aumento de la producción de eritropoyetina. ⁽⁸⁾

1.1.- POLICITEMIA VERA Ó PRIMARIA.

La policitemia vera es consecuencia de la proliferación anormal de los precursores eritrocíticos derivados de un solo clon y probablemente de una única "stem cell". Se cree que el defecto básico en esta enfermedad es un cambio de la constitución genética de esta célula, de tal modo que su progenie prolifera independientemente de los mecanismos de control normales que intervienen en la eritropoyesis. El mayor número de leucocitos y plaquetas que se encuentra a menudo en esta enfermedad sugiere que esta proliferación anormal no está limitada a la línea eritroide.

Es una enfermedad de la familia de las denominadas enfermedades mieloproliferativas, que se caracterizan por la proliferación anormal de los elementos figurados de la sangre, los eritrocitos, leucocitos y plaquetas pueden estar afectados en diferentes combinaciones. Los trastornos cubren un amplio espectro, que va desde la policitemia vera, pasando por la trombocitemia hemorrágica, hasta la leucemia mieloide crónica y la mieloesclerosis. ⁽⁹⁾

La viscosidad de la sangre aumenta en modo exponencial con la elevación del hematocrito. El transporte de oxígeno óptimo tiene lugar con valores de hematocrito intermedios de alrededor del 40 al 50%. Si no actúan mecanismos de compensación, habrá un índice reducido de transporte de oxígeno con un ligero aumento del hematocrito. En efecto, la tensión de oxígeno de los tejidos en animales hipervolémicos se mantiene relativamente normal, se logra este grado de compensación porque hay

aumento de la volemia total, sobre todo del volumen plasmático, y un volumen mínimo cardiaco aumentando.⁽⁹⁾

Además, el lecho vascular periférico se agranda, lo cual lleva a un descenso de la resistencia periférica. En realidad con un hematocrito del 60% estos cambios producen un aumento del transporte del oxígeno. Castle resumió la situación de la siguiente manera: “el nivel de homeostasis de la hemoglobina y el transporte del oxígeno dependen de las influencias independientes y opuestas de la viscosidad de la sangre y el volumen sanguíneo”.

La hipervolemia en sí aumenta el transporte de oxígeno debido a que el aumento del contenido de oxígeno de la sangre y del volumen minuto cardiaco compensan con exceso el aumento de la viscosidad de la sangre.

Sin embargo, la policitemia vera es una enfermedad de la edad media y avanzada, y si existen trastornos cardiovasculares asociados, como hipertensión o coronariopatía, estos mecanismos de compensación pueden alterarse. Sobre todo es probable que así ocurra con niveles de hematocrito muy elevados, en que puede haber un notable aumento de la carga de trabajo tanto del lado izquierdo como el derecho del corazón, debido a la gran viscosidad de la sangre en la circulación sistémica y pulmonar. En realidad, con hematocrito superiores al 60% está reducido el transporte de oxígeno.⁽⁹⁾

1.2.- POLICITEMIA SECUNDARIA ABSOLUTA

Puede producirse policitemia secundaria cuando hay hipoxia de los tejidos y en consecuencia, una elaboración compensadora de eritropoyetina, o cuando la oxigenación de los tejidos es normal, pero la producción de eritropoyetina es inadecuada.⁽⁸⁾

Producción compensadora de eritropoyetina

1.2.1.- Grandes alturas.

La baja PO₂ de las grandes alturas disminuye la saturación de oxígeno arterial. Luego del ascenso rápido a grandes alturas hay un aumento de volumen minuto cardiaco y de la ventilación que ocasiona una reducción del gradiente de oxígeno entre el aire atmosférico y el alveolar, pero que causa también cierto grado de alcalosis. El efecto de esta alcalosis es desplazar la curva de disociación del oxígeno hacia la izquierda. Sin embargo, dentro de las 24 horas del ascenso se produce un aumento de la concentración de 2,3- difosfoglicerato y ATP en los eritrocitos que desplaza hacia la derecha la curva de disociación del oxígeno y, de tal modo facilita la entrega de oxígeno a los tejidos. A los pocos días se observa reticulocitos y luego un ascenso constante del hematocrito. Esto va acompañado por un aumento del volumen total que permite que la mayor masa corpuscular mejore el transporte de oxígeno.⁽⁸⁾

Estos cambios están asociados con alteraciones adaptativas de las enzimas de los tejidos y de la distribución regional del flujo sanguíneo cuyo mecanismo es menor claro. El resultado general es que un individuo aclimatado expuesto a aire con una presión de dos tercios a la mitad de la atmosférica, no experimenta un grado de hipoxia de los tejidos mayor que el necesario para movilizar y mantener los mecanismos de aclimatación.⁽⁸⁾

1.2.2.- Enfermedad cardiopulmonar.

La enfermedad pulmonar obstructiva de oxígeno arterial, y puede tener un pronunciado aumento del hematocrito. Sin embargo, existen considerables variaciones de la respuesta eritropoyética en enfermedades torácicas crónicas, y no es constante la relación entre el grado de desaturación de oxígeno arterial y la masa corpuscular. Esto se debería en parte a una mayor producción de 2,3- difosfoglicerato con el consiguiente

desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación del oxígeno, pero que no es de mayor amplitud que el desplazamiento observado a grandes alturas. ⁽⁸⁾

Otro factor sería la reducción de la eritropoyesis secundaria a infección crónica, que se observa con frecuencia en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. A veces, los pacientes con insuficiencia respiratoria tienen un nivel de hematocrito extraordinariamente alto y esto se sumaría a la carga de trabajo cardíaco, sobre todo del ventrículo derecho, que ya está aumentada debido a la enfermedad pulmonar y a la hipertensión pulmonar secundaria a la hipoxia. ⁽⁸⁾

1.2.3.- Desvío de derecha a izquierda.

Los infantes con cardiopatía congénita pueden tener profunda desaturación de oxígeno arterial con cianosis pronunciada y un grado máximo de policitemia. En realidad, los niveles de hematocrito en estos infantes pueden ser más elevados que en cualquier otra enfermedad.

A menudo, este fenómeno está acompañado por trombosis venosa, en especial durante periodos de enfermedad intercurrente y deshidratación. Con frecuencia dichos infantes presentan trombocitopenia y un defecto de la coagulación, quizás como consecuencia de una deficiencia relativa de fibrinógeno relacionada con los niveles de hematocrito excepcionalmente elevados. ⁽⁸⁾

En cardiopatías adquiridas y en la insuficiencia cardíaca congestiva puede haber un grado leve de policitemia, aunque a menudo es exagerada por una policitemia relativa que se produce debido a la deshidratación que ocasiona la terapéutica con diuréticos. La policitemia moderada de la enfermedad hepática se debe, probablemente, a la presencia de shunt arteriovenoso pulmonar adquirido entre los sistemas porta y pulmonar. ⁽⁸⁾

1.2.4.- Ventilación alveolar deficiente.

La hipoventilación alveolar puede causar hipoxia arterial, hipercapnia, cianosis, somnolencia y policitemia secundaria. Se ha descrito hiperventilación alveolar en pacientes que sufrieron accidentes cerebrovasculares, con parkinsonismo, encefalitis, sobredosis de drogas y como enfermedad primaria. La hipoventilación alveolar periférica se observa en pacientes con alteración mecánica de la pared torácica, sobre todo asociada con enfermedad neuromuscular, o como parte del síndrome de Pickwick, en la cual la obesidad es, aparentemente, uno de los principales factores. ⁽¹⁰⁾

Transporte de oxígeno deficiente y producción adecuada de eritropoyetina. La hipoxia relativa de los tejidos puede aparecer en presencia de una saturación de oxígeno arterial normal en cualquier circunstancia que altere la fijación o la libertad de oxígeno por la hemoglobina. ⁽¹⁰⁾

La exposición crónica a monóxido de carbono provoca un aumento de las concentraciones de carboxihemoglobina, que desplaza hacia la izquierda la curva de disociación del oxígeno. Esto constituye la base de la policitemia moderada de algunos pacientes que fuman con exceso. Diferentes hemoglobinas anormales son causa de las policitemias genéticas o familiares. ⁽¹⁰⁾

En cada caso el aumento de la afinidad por el oxígeno es resultado de la sustitución de un solo aminoácido en una parte crítica de la molécula de hemoglobina, que interfiere en la interacción de la subunidad o la fijación de 2,3. difosfoglicerato. En todos estos casos es normal la saturación de oxígeno arterial, y el diagnóstico lo sugiere el hallazgo de una p50 reducida – es decir, aumento de la afinidad por el oxígeno- de la hemoglobina. ⁽¹⁰⁾

La hemoglobina no transporta oxígeno cuando su hierro se halla en estado oxidado. Rara vez los pacientes afectados muestran policitemia, pero en los casos en que así ocurre el aumento de la masa corpuscular es probablemente consecuencia de un

desplazamiento hacia la izquierda de la curva de disociación del oxígeno más que de desaturación de oxígeno arterial. ⁽¹⁰⁾

2. POLICITEMIA RELATIVA.

También denominada policitemia de estrés, falsa policitemia o síndrome de Gaisböck, se observa en pacientes de mediana edad, con peso excesivo, fatiga, cefaleas, tabaquismo, hipertensión moderada y plétora. El volumen plasmático está por debajo de lo normal y la masa de hematíes aumentada o normal. Este cuadro se atribuye recientemente al hábito de fumar. ⁽¹¹⁾

E. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La eritrocitosis se suele presentar como un cuadro insidioso y progresivo con síntomas en principio inespecíficos. El paciente puede referir astenia, sensación de mareo o vértigo, acúfenos, cefalea y epistaxis.

Aunque el primer signo de la Policitemia Vera (PV) puede ser una Esplenomegalia masiva, es más frecuente que el proceso sea diagnosticado al descubrir una cifra elevada del Hematocrito ó de la Hemoglobina, y a excepción del prurito que se agrava con el agua, no hay ningún síntoma que permita distinguir a la Policitemia Vera de otras causas de eritrocitosis. ⁽¹²⁾

Los pacientes con policitemia vera presentan esplenomegalia en el 60% de los casos y hepatomegalia en el 40%. En los casos de poliglobulia de estrés (síndrome de Gaisböck) destacan la obesidad y la hipertensión arterial (HTA).

La Eritrocitosis Incontrolada puede producir Síntomas Neurológicos, como Vértigo, Cefalea, Acúfenos y Trastornos Visuales.

También suele haber Hipertensión Sistólica y un Aumento de la Masa Eritrocitaria.

En algunos Pacientes, la primera manifestación clínica de la PV puede ser una Trombosis Venosa o Arterial.

Las Trombosis Venosas Intra abdominales son especialmente frecuentes y pueden ser catastróficas cuando afectan de forma brusca a las Venas Suprahepáticas.

También puede aparecer Isquemia de los Dedos.

A veces se observa un Sangrado Fácil con los Roces, Epistaxis o Hemorragia Digestiva y, con frecuencia, los Pacientes con PV tienen un Metabolismo Basal Elevado. ⁽¹²⁾

Causas de Eritrocitosis Secundaria. ⁽¹³⁾

<p>Hipoxia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intoxicación por Monóxido de Carbono • Grandes Alturas. • Enfermedades Pulmonares • Hemoglobinas con gran afinidad por el oxígeno • Síndrome de apnea del sueño • Trastornos del centro respiratorio • Hipoventilación en posición supina • Cortocircuitos cardíacos de derecha a izquierda 	<p>Tumores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipernefroma • Hepatoma • Hemangioblasto Cerebeloso • Adenoma Suprarrenal • Feocromocitoma • Meningioma • Fibromioma Uterino
<p>Enfermedades Renales.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quistes renales • Hidronefrosis • Estenosis de la arteria renal • Glomerulonefritis Focal • Trasplante Renal 	<p>Familiares [con Función Normal de la Hemoglobina]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutaciones del Receptor de la Eritropoyetina • Déficit de Mutasa de 2,3-DPG
<p>Policitemia Vera</p>	<p>Administración de Andrógenos.</p>

F. DIAGNÓSTICO

En caso de presentar alguno de los signos o síntomas que hagan sospechar una posible eritrocitosis, se deben realizar una historia clínica que conste de una anamnesis, exploración dirigidas y así como las pruebas complementarias necesarias para su confirmación ⁽¹³⁾

Es importante conocer el consumo de tabaco y de fármacos (diuréticos, laxantes) que puedan provocar deshidratación, la existencia de HTA, enfermedades cardíacas, pulmonares, renales y hepáticas y los antecedentes familiares de poliglobulia.

1. HISTORIA CLÍNICA:

Es un punto clave para determinar la etiología de la eritrocitosis. La causa más frecuente de la misma es la hipoxia secundaria a enfermedades cardiopulmonares y, por tanto, hay que buscar síntomas y signos de dicha afección: taquipnea, disnea de esfuerzo, tos crónica, cianosis o hipersomnolencia sin intención de dormir.

Otros datos orientativos son: estancias en zonas de gran altitud, períodos con oxigenoterapia previa, shunt intracardíaco o intrapulmonar o trasplante renal. Los episodios trombóticos o hemorrágicos apoyan la sospecha de policitemia vera. La utilización de andrógenos o esteroides anabolizantes y la utilización de eritropoyetina para mejorar el rendimiento deportivo son también causa de poliglobulia. Es necesario reseñar los hábitos tóxicos, fundamentalmente tabaco o si ha habido exposición a monóxido de carbono (CO). ⁽¹⁸⁾

2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

Indispensables, es decir, aquellas que se llevan a cabo inicialmente en toda eritrocitosis:

- **Hemograma.** Es fundamental para confirmar que existe un aumento de la concentración de hematíes, con valores de hematocrito y hemoglobina elevados. Son importantes las cifras de leucocitos y plaquetas, ya que suelen estar elevadas en la policitemia vera al ser una panmielopatía. ⁽¹⁴⁾

- **Bioquímica.** Incluye el ácido úrico, bilirrubina, lactatodeshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina y vitamina B12. Todos ellos están elevados en la policitemia vera y son normales en las otras poliglobulias. La vitamina B12 puede estar elevada en la policitemia vera por la liberación de la transcobalamina procedente del aumento de la masa granulocítica. ⁽¹³⁾

Los tumores endocrinos funcionantes asocian policitemia con hiperglucemia y alteraciones electrolíticas (hipocalemia).

Las alteraciones del perfil hepático, fundamentalmente de la fosfatasa alcalina, sugieren hepatoma, sobre todo si el paciente tiene el diagnóstico previo de cirrosis, hepatitis viral ó hemocromatosis. Los valores de ferritina disminuidos se observan más frecuentemente en la policitemia vera que en las eritrocitosis secundarias. ⁽¹⁴⁾

- **Extensión de sangre periférica.** Estudia la morfología de los hematíes.

3. EXPLORACIONES FACULTATIVAS:

Se realizan en función de los datos obtenidos con las pruebas anteriores:

- **Ecografía abdominal.** Permite confirmar la existencia de esplenomegalia que orienta hacia una policitemia vera y descartar la presencia de enfermedad renal y hepática.

- **Radiografía de tórax y electrocardiograma.** Para descartar la presencia de enfermedad cardíaca y pulmonar.

- **Gasometría arterial basal (GAB).** A valorar en pacientes fumadores. Ayuda a descartar la hipoxia como causa de poliglobulia. La saturación de oxígeno arterial es un dato fundamental en el diagnóstico de las poliglobulias, de tal manera que saturaciones inferiores al 92% indican una relación causal con una eritrocitosis secundaria. ⁽¹⁴⁾

- **Volumen sanguíneo.** Se cuantifica la masa eritrocitaria total, por técnicas de dilución con isótopos radiactivos como el cromo 51, y el volumen plasmático para diferenciar entre una poliglobulia absoluta y una relativa.

- **Estudio de médula ósea.** Está indicado ante la sospecha de policitemia vera para confirmar el diagnóstico e incluye punción-aspiración y biopsia.

- **Eritropoyetina sérica (EPO).** Ayuda a diferenciar entre una poliglobulia secundaria y una policitemia vera en los casos dudosos. Los valores de eritropoyetina sérica están característicamente reducidos en la policitemia vera y aumentados en las eritrocitosis secundarias. ⁽¹⁴⁾

G. TRATAMIENTO

Un hematólogo (médico especializado en trastornos de la sangre) puede recomendar un tratamiento y manejo específicos para un paciente con eritrocitosis.

La cuidadosa supervisión médica, y la terapia para mantener el hematocrito y la hemoglobina en niveles casi normales son muy importantes.

Los dos principales tratamientos iniciales para la eritrocitosis son la flebotomía, la extracción de sangre de una vena de un modo similar a una donación de sangre y la farmacoterapia para disminuir la cantidad de glóbulos rojos, si ésta es alta. Es posible combinar la farmacoterapia con una flebotomía o reemplazar la flebotomía como tratamiento para controlar la concentración de hematocrito o hemoglobina, si la flebotomía es insuficiente para hacerlo. ⁽¹⁸⁾

1.- Flebotomía

La flebotomía es la extracción de sangre de una vena. Es el punto de inicio de tratamiento habitual para la mayoría de los pacientes. Se extrae un volumen de sangre a intervalos regulares para disminuir el hematocrito o la hemoglobina a un nivel normal durante un período de semanas a meses. El procedimiento es idéntico al usado para donar sangre en un banco de sangre. El efecto inmediato de la flebotomía es el de reducir el hematocrito o la hemoglobina, lo que generalmente da como resultado una mejoría de ciertos síntomas, si están presentes, como por ejemplo dolores de cabeza, zumbido en los oídos y mareos. La consecuencia final de la flebotomía es una deficiencia de hierro. La flebotomía puede ser la única forma de tratamiento requerida para muchos pacientes, en ocasiones durante muchos años. Puede que se logre un control aceptable de la enfermedad mediante la extracción de un volumen de sangre cada cierta cantidad de meses. Uno de los efectos no deseados de la flebotomía es que puede contribuir a un aumento en la cantidad de plaquetas.⁽¹⁸⁾

2.- Terapia con medicamentos

Fármacos mielosupresores (agentes que pueden reducir las concentraciones de glóbulos rojos o plaquetas). En algunos pacientes, la flebotomía por sí sola no puede controlar la producción excesiva de glóbulos rojos y puede agudizar la producción excesiva de plaquetas. Los pacientes con una cantidad extremadamente alta de plaquetas, con complicaciones de hemorragias o coágulos sanguíneos, o síntomas sistémicos graves que no responden a dosis bajas de aspirina o a la flebotomía, pueden ser tratados también con agentes mielosupresores. Es posible combinar la farmacoterapia para suprimir la producción de la médula de glóbulos rojos y plaquetas con la flebotomía o administrarla como un reemplazo a la flebotomía.

El fósforo radioactivo (^{32}P) es una opción para los pacientes de más edad a los que no se les puede hacer un seguimiento frecuente. Es posible un control duradero con una o dos dosis administradas por vía intravenosa.⁽¹⁸⁾

La Hidroxiurea: Es un agente mielosupresor más comúnmente usado para la PV es la hidroxiurea, administrada en forma de píldora. Tiene pocos efectos secundarios y ayuda a reducir tanto el hematocrito como la hemoglobina así como la cantidad de plaquetas.

El interferón alfa y otros agentes de quimioterapia están disponibles pero no se usan en la mayoría de los pacientes porque son poco prácticos para administrar y puede que presenten más efectos secundarios. El interferón alfa se administra en forma de inyección y es costoso. Algunos pacientes presentan síntomas relativamente graves similares a los de la gripe (influenza), confusión, depresión u otras complicaciones.

Terapia con aspirina. Es posible usar aspirina en dosis bajas para disminuir el riesgo de trombosis en una arteria. La aspirina es eficaz porque disminuye la probabilidad de que las plaquetas se adhieran a la pared de una arteria y se amontonen. ⁽¹⁸⁾

2. ANTECEDENTES.-

NIVELES SÉRICOS DE ERITROPOYETINA EN SUJETOS SANOS ESTUDIADOS EN EL VALLE DE MÉXICO.

La eritropoyetina (EPO) es el factor humoral directamente responsable de la eritropoyesis, y su secreción se relaciona con el grado de oxigenación tisular. En altitudes por arriba del nivel del mar; las concentraciones de oxígeno son menores, lo que podría influir en los niveles séricos de EPO y de esta manera explicar el aumento de las cifras de hemoglobina y hematocrito. ⁽¹⁶⁾

Por otro lado, la determinación de sus niveles sanguíneos es de gran importancia tanto en el diagnóstico diferencial de las anemias, como en el estudio de la eritrocitosis, en especial la policitemia vera ó eritrocitosis primaria, enfermedad en que sus niveles son normales o bajos. Por tal motivo estimamos conveniente determinar las cifras que podrían ser consideradas como valores de referencia en población residente en la

ciudad de México. Se estudió un total de 220 sujetos sanos, 168 hombres y 52 mujeres. Los niveles de EPO sérica, determinados por radioinmunoanálisis resultaron, en todo el grupo, con una mediana (Md) de 7.5 mU/ml, con un intervalo percentilar, (IP) de 1 a 18; en el sexo masculino la Md fue de 7.6 con un IP de 1 al 18 y en el sexo femenino Md de 7.5 con un IP de 1 a 16. 9(AU) ⁽¹⁶⁾

CUANTIFICACIÓN DE LOS NIVELES DE ERITROPOYETINA (EPO) ENDÓGENA Y SU RELACIÓN CON VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS EN UN GRUPO DE PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

Investigamos los valores de la Eritropoyetina (EPO) endógena en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal en tratamiento hemodialítico. Este estudio se llevó a cabo en 33 pacientes pertenecientes a la Unidad de Hemodiálisis Fresenius Medical Care de Venezuela, con edades comprendidas entre los 22 a 77 años, 40% de raza caucásica, 22% de raza negra y 38% mestizos. Los criterios de inclusión fueron: no haber presentado en los últimos tres meses sangramiento activo, ni haber recibido EPO humana recombinante ni transfusiones de sangre en el mismo período de tiempo. Todos los pacientes recibieron tres sesiones de hemodiálisis por semana. Las muestras de sangre se obtuvieron antes de la primera y antes de la última sesión de hemodiálisis de la semana. ⁽¹⁷⁾

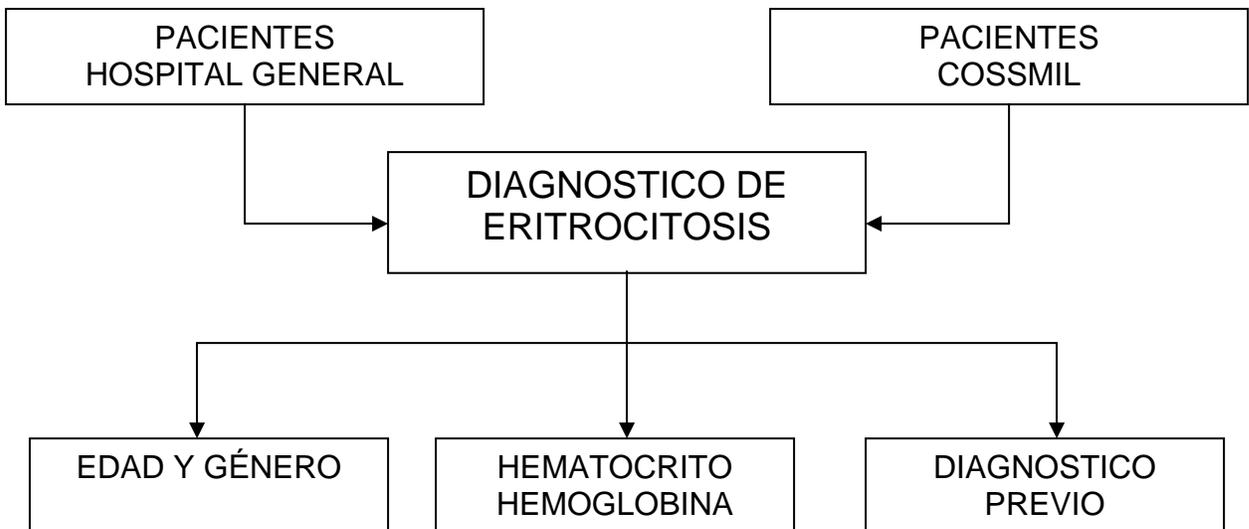
El análisis de EPO se efectuó por quimioluminiscencia (Nichols Diagnostics Institute, USA). Los valores se expresaron en media aritmética \pm ES. Los valores de EPO endógena fueron de $10,43 \pm 1,35$ mU/mL antes de la primera diálisis de la semana, y de $11,36 \pm 0,31$ mU/mL antes de la última diálisis de la semana; los valores fueron menores a los descritos en la literatura para otros países. Los valores de EPO relacionados con la raza fueron $12,59 \pm 1,56$ mU/mL para los caucásicos, $7,61 \pm 1,07$ mU/mL para los negros y $11,09 \pm 1,62$ mU/mL para los mestizos. No hubo diferencias en los valores de EPO en relación al día de la diálisis en que se tomó la muestra, ni en relación con la edad, el sexo y la patología de base, el tiempo en diálisis juega con 1 a 30 meses en diálisis con los pacientes que tienen de 1 a 60 meses en tratamiento. ⁽¹⁷⁾

3. MARCO CONCEPTUAL

- ✓ **Acufenos:** Sensación auditiva anormal que es percibida solamente por el sujeto.
- ✓ **Andrógenos:** Término que engloba a las hormonas sexuales masculinas, que son las sustancias que inducen y mantienen las características sexuales secundarias en los varones. Los principales andrógenos son la testosterona y la androsterona.
- ✓ **Angiogenesis:** Indicativo que se le da a la formación de los vasos sanguíneos.
- ✓ **Cardiomiocitos:** Célula de tejido muscular cardíaco.
- ✓ **Cefalea:** Dolor de la cabeza. Es un trastorno muy frecuente, pero en menos del 1% de los casos se debe a una enfermedad grave.
- ✓ **Cianosis:** Color azulado de la piel y las mucosas debido a un aumento superior a 5g/dl de la hemoglobina reducida (que no transporta oxígeno) en sangre.
- ✓ **Citoquinas:** Grupo importante de proteínas que actúan como mediadores de la comunicación entre células vivas. Pueden ejercer una comunicación paracrina (entre células próximas dentro de un mismo tejido), o una comunicación endocrina (entre células situadas en tejidos distintos, como el hígado o el cerebro).
- ✓ **Disnea:** Falta de aliento o dificultad para respirar.
- ✓ **Epistaxis:** Término que nos indica una hemorragia nasal.
- ✓ **Fatiga:** Molestia ocasionada por un esfuerzo más o menos prolongado o por otras causas y que se manifiesta en la respiración frecuente o difícil.
- ✓ **Hematíes:** Denominativo representativo de los glóbulos rojos de la sangre.
- ✓ **Hepatoma:** Tumor presente en el hígado
- ✓ **Hidrofobia:** Horror al agua, que suelen tener quienes han sido mordidos por animales rabiosos.
- ✓ **Hiperemia:** Abundancia extraordinaria de sangre en una parte del cuerpo.

- ✓ **Hipercapnia:** Cuando se alternan periodos de respiración interrumpida con periodos de respiración rápida y profunda
- ✓ **Insomnio:** Incapacidad de un individuo para conseguir suficiente calidad o cantidad de sueño.
- ✓ **Mareo:** Sensación que afecta a muchas personas en diferentes grados al inclinarse, al realizar giros o movimientos de vaivén, o al bostezar.
- ✓ **Neumopatía:** Afección a los pulmones.
- ✓ **Picnosis:** Condensación, espesura, especialmente degeneración celular en la que el protoplasma celular se hace mas denso y el tamaño celular disminuye.
- ✓ **Protusiones:** Avanzamiento anormal de una parte tumor y órgano, por aumento de volumen o por una causa posterior que lo empuja por ejemplo el ojo.
- ✓ **Pluripotencial:** Que tiene mas de una manera de obrar, que actúa en varios sentidos.
- ✓ **Volemia:** Volumen Hematico

4. MODELO TEORICO



IV. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

- Determinar la concentración de eritropoyetina en pacientes con diagnóstico de eritrocitosis primaria y secundaria por el método de quimioluminiscencia.

B. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar el porcentaje de pacientes con eritrocitosis que presentan eritropoyetina elevada según la edad y género.
2. Relacionar la eritropoyetina elevada con el porcentaje de hematocrito y la concentración de hemoglobina en pacientes con eritrocitosis.
3. Relacionar la concentración de eritropoyetina en pacientes con enfermedades cardíacas, enfermedades respiratorias y otras, causantes de eritrocitosis.
4. Relacionar la concentración de eritropoyetina con las manifestaciones clínicas de los pacientes con eritrocitosis.

V. HIPOTESIS

La eritropoyetina se encuentra elevada en pacientes del género masculino en una edad promedio de 60 años, con un intervalo de 15 a 90 años, rara vez se presenta en la infancia, donde la principal causa para que se presente una eritrocitosis secundaria es la hipoxia producida por los niveles de altura elevados y se ha visto que con menor frecuencia se presentan casos por obstrucción en el transporte de oxígeno, causados por diferentes enfermedades obstructivas.

VI. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSION	TIPO DE ESCALA	CLASE	INDICADOR
Genero	Diferencia entre una mujer y un hombre.	Morfológica	Nominal	Masculino femenino	Porcentaje
Edad	Tiempo de vida de una persona	Cronológica	De intervalo	(26 - 40 > (40 - 54 > (54 - 68 > (68 - 82)	Media aritmética y desviación estándar
Determinación de la concentración de la hormona eritropoyetina	Regulador fisiológico del proceso de maduración y diferenciación de los progenitores hematopoyéticos.	Hormonal	Nominal	Normal Aumentado	mU/ mL
Eritrocitosis	Eritrocitosis es un aumento del volumen total de hematíes en sangre	Hematológica	Nominal	Primaria Secundaria	Porcentaje
Hematocrito	Relación porcentual entre el plasma sanguíneo y el paquete globular	Hematológica	Nominal	Normal Aumentado	Porcentaje
Hemoglobina	Proteína de la serie roja que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.	Hematológica	Nominal	Normal Aumentado	g/dL

VII. DISEÑO METODOLOGICO

A. POBLACION EN ESTUDIO:

- El presente estudio se realizo a 50 pacientes de ambos géneros comprendidos entre las edades de 26 a 82 años que presentaban diagnostico de eritrocitosis, los cuales fueron atendidos en la Unidad de Oncohematologia del Hospital General y de COSSMIL y en el área de Endocrinología del Instituto SELADIS en el periodo comprendido entre Mayo a Diciembre de la gestión 2008.

1.- Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnostico presuntivo de eritrocitosis.
- Pacientes con un aumento en hematocrito y hemoglobina en estudios anteriores.
- Pacientes sin tratamiento previo a eritrocitosis.

2.- Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnostico diferente y sin relación a una posterior eritrocitosis.
- Pacientes con hematocrito ó hemoglobina normales ó disminuidos.
- Pacientes con tratamiento a eritrocitosis.

B. METODOS DE INVESTIGACIÓN

1. TIPO DE INVESTIGACION

- La investigación es descriptiva, transversal y comparativa.

2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Media Aritmética, Frecuencia Relativa y Absoluta

3. METODOLOGIA

Para el presente estudio se realizaron dos fases de trabajo:

- a) Revisión de historias clínicas. La recolección de la edad, el género, las manifestaciones clínicas y el diagnóstico previo, fueron recabados de las historias clínicas, tras el consentimiento de los jefes de unidad de los nosocomios mencionados.

- b) Obtención de muestras sanguíneas para la determinación de la concentración de la eritropoyetina. Para ello se colectó 3 mL de sangre sin anticoagulante, obteniéndose suero libre de lípidos y hemólisis.

C.- METODOS GENERALES

1. Método:

QUIMIOLUMINISCENCIA

(Ensayo Inmunométrico Quimioluminiscente)

2. Fundamento:

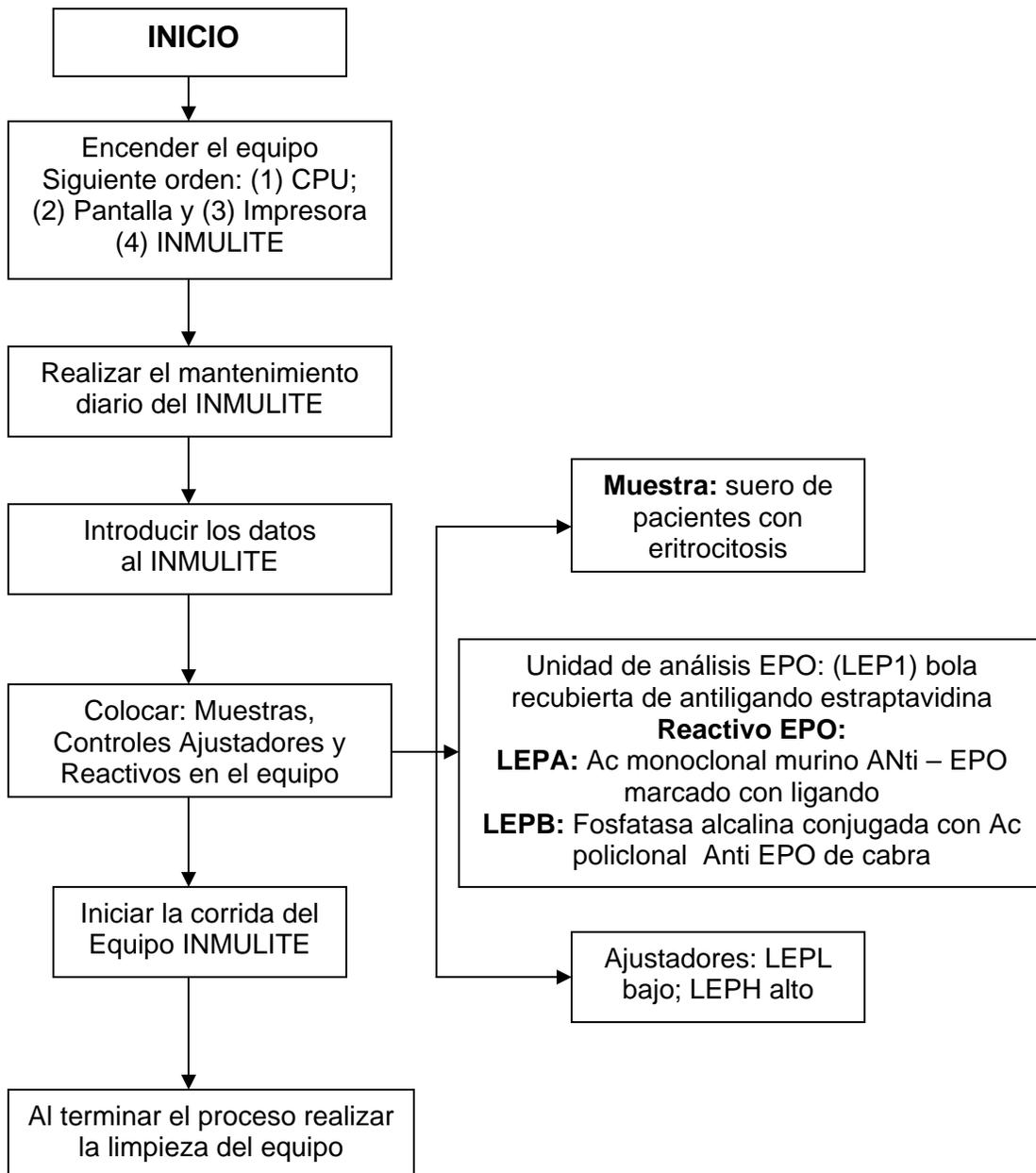
En la quimioluminiscencia la emisión de luz es causada por los productos de una reacción específica química, en la cual se involucran las siguientes sustancias según el sistema automatizado que sea utilizado: éster de acridina, peróxido – ácido, hidróxido de sodio, fosfatasa alcalina.

2.1 QUIMIOLUMINISCENCIA AMPLIFICADA (INDIRECTA)

Existe otro método quimioluminiscente, el cual emplea como marca una enzima, la fosfatasa alcalina que cataliza la hidrólisis del éster de fosfato del substrato adamantil diacetano (el cual es un compuesto estable) para formar constantemente un anión

inestable el cual produce una fuerte emisión de luz. Esta señal luminosa prolongada en lugar del relámpago de luz de los otros métodos quimioluminiscentes permite hacer numerosas lecturas con el consiguiente aumento en la precisión del ensayo.

Procedimiento y uso del equipo INMULITE



3 Equipos:

- ✓ INMULITE 1000 “Quimioluminiscencia”
- ✓ Centrifugadora. (Presvac).

4 Material fungible:

- Tubos colectores
- Tubos Ependorf
- Cubetas porta muestra
- Micropipetas
- Gradillas
- Tips nuevos

5 Reactivos:

- Unidad de análisis Eritropoyetina (EPO) para INMULITE.
- Sustrato para equipo INMULITE
- Ajustadores (Control de calidad)
- CON6: Bajo (4), Medio (5), Alto (6)

D. PROCEDIMIENTO:

1. Toma de muestra sanguínea:

1. Desinfectar con alcohol yodado la región anterior del antebrazo.
2. Identificar la vena más representativa
3. Tomar la muestra con una jeringa y aguja.
4. Verter la sangre en un tubo bien identificado.
5. Desechar la jeringa y la aguja en desechos cortopunzante

2. Procesamiento de la muestra:

1. Dejar coagular el tubo donde se encuentra la muestra sanguínea.
2. Luego romper el coagulo
3. Centrifugar a 2000rpm durante 5 minutos.
4. Separar el suero en un ependorf bien identificado y guardarlo entre 2 – 8°C hasta su procesamiento.

3. Determinación de Eritropoyetina.

PROCEDIMIENTO PRE ANALITICO:

1. Encender el equipo INMULITE 1000.
2. Realizar los ajustes de lavado correspondiente.
3. Descongelar las muestras, si estas han sido tomadas días antes.
4. Preparar las cubetas del equipo según sus códigos de barras ascendentes.
5. Colocar la cubeta para la muestra primero y verter la muestra.
6. Luego colocar la cubeta de la Unidad de Análisis EPO.
7. En otra cubeta colocar un control (CON6) ya sea alto, medio ó bajo para cada procesamiento de las muestras.
8. Programar el equipo automatizado.
9. Introducir los datos de los pacientes y la prueba EPO.
10. Colocar el sustrato para la prueba EPO en el equipo.
11. Colocar las muestras y la unidad de análisis en el equipo.

PROCEDIMIENTO ANALITICO

El equipo procesa las muestras aproximadamente en unos 45 minutos.

Posteriormente los resultados serán impresos junto con el control, para su posterior evaluación.

PROCEDIMIENTO POST ANALITICA

Una vez concluido el procesamiento de las muestras para la determinación de la concentración de eritropoyetina, el equipo imprime los resultados de la muestra más el control que se ha utilizado.

Si se utiliza el CON6 alto el valor obtenido será superior a los valores de referencia es decir por ejemplo 83,7 mU/mL.

Si se utiliza el CON6 medio el resultado obtenido estará dentro de los valores de referencia, lo mismo ocurre con el CON6 bajo en donde el resultado obtenido será inferior a los valores de referencia.

Los resultados obtenidos siempre se correlacionan con los controles CON6, es decir si se procesa un número de muestras y se utiliza el control Alto y este se encuentre dentro de los valores normales, se debe volver a procesar todas las muestras más el control, porque el resultado obtenido no es confiable ya que el control debería presentar un valor superior a lo normal y no estar dentro de los valores normales.

Los valores normales de eritropoyetina son de **3,7 a 29, 5 mU/mL**

VALIDACION:

Para nuestro estudio de los pacientes con diagnóstico de eritrocitosis la concentración de eritropoyetina obtenida debería ser superior a los valores normales.

VIII. RESULTADOS

TABLA N° 1: NUMERO DE PACIENTES DE ACUERDO AL NIVEL DE ERITROPOYETINA SEGÚN EL GÉNERO.

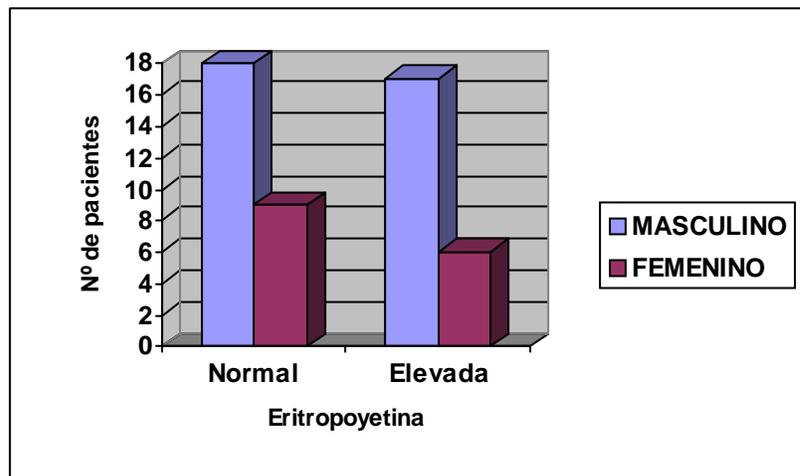
EPO (mU/mL)	GENERO				TOTAL	%
	MASC	%	FEM	%		
3,7 – 29,5	18	34	9	18	27	52
30 – >200	17	36	6	12	23	48
TOTAL	35	70	15	30	50	100

EPO NORMAL (3,7-29,5)

EPO ELEVADA (30- >200)

Del total de los 50 pacientes estudiados se tiene que el 70% son del género masculino y el 30% pertenecen al género femenino, dando un total de 100%, de los cuales el 48% presentan una eritropoyetina elevada, tanto del género masculino como del femenino.

GRAFICA N° 1: NUMERO DE PACIENTES DE ACUERDO AL NIVEL DE ERITROPOYETINA SEGÚN EL GÉNERO.



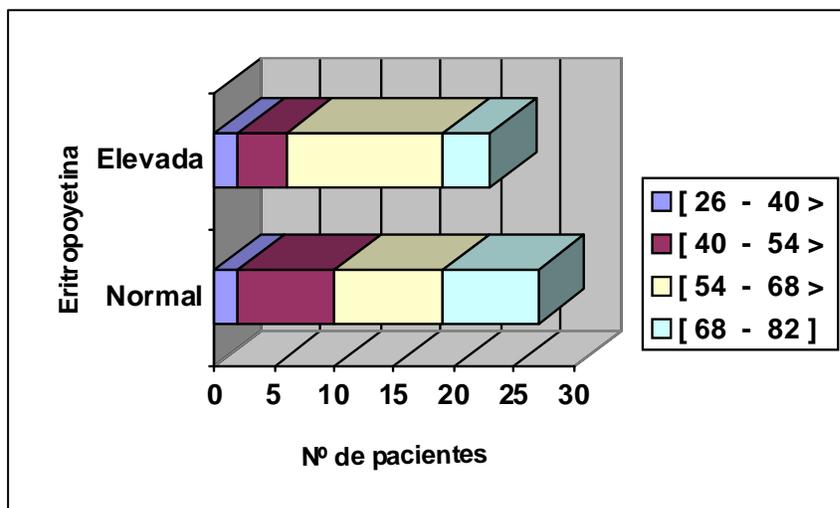
Del total de los 50 pacientes estudiados se tiene que 35 pacientes son del género masculino y 15 pacientes pertenecen al género femenino, dando un total de 50 pacientes, de los 23 pacientes con eritropoyetina elevada, 17 pacientes son del género masculino y 6 son del femenino.

TABLA Nº 2: NUMERO DE PACIENTES DE ACUERDO AL NIVEL DE ERITROPOYETINA SEGÚN LA ÉDAD.

EDAD	ERITROPOYETINA				TOTAL	%
	NORMAL	%	ELEVADA	%		
[26 - 40 >	2	4	2	4	4	8
[40 - 54 >	8	16	4	8	12	24
[54 - 68 >	9	18	13	26	22	44
[68 - 82]	8	16	4	8	12	24
TOTAL	27	54	23	46	50	100

Del total de los 50 pacientes estudiados que se encuentran entre las edades de 26 a 82 años, el 26% se encuentran comprendidos entre 54 a 68 años de edad y a su vez presentan una eritropoyetina elevada.

GRAFICA Nº 2: NUMERO DE PACIENTES DE ACUERDO AL NIVEL DE ERITROPOYETINA SEGÚN LA ÉDAD.



Del total de los 50 pacientes estudiados que se encuentran entre las edades de 26 a 82 años, 13 pacientes se encuentran entre 54 a 68 años de edad, 2 pacientes entre 26 a 40 años, 4 pacientes entre 40 a 54 años de edad y también 4 pacientes entre 68 a 82 años de edad, a su vez los 23 presentan una eritropoyetina elevada.

TABLA N° 3: NUMERO DE PACIENTES DE ACUERDO AL PORCENTAJE DE HEMATOCRITO Y NIVEL DE ERITROPOYETINA

HEMATOCRITO	ERITROPOYETINA				TOTAL	%
	NORM	%	ELEV	%		
NORMAL	7	14	3	6	12	24
ELEVADO	20	40	20	40	38	76
TOTAL	27	54	23	46	50	100

HEMATOCRITO: V = 51- 60; M = 46 - 53

Del total de los 50 pacientes estudiados, el 40% presentan un hematocrito elevado y una eritropoyetina superior a los niveles normales con lo cual estaríamos hablando de una eritrocitosis secundaria, a su vez el también el 40% presenta una EPO normal y hematocrito elevado en este caso estaríamos hablando de una posible eritrocitosis primaria la cual debería ser confirmada por otras pruebas. .

TABLA N° 4: NUMERO DE PACIENTES DE ACUERDO AL PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA Y NIVEL DE ERITROPOYETINA

HEMOGLOBINA	ERITROPOYETINA				TOTAL	%
	NORM	%	ELEV	%		
NORMAL	2	4	3	6	7	14
ELEVADO	25	50	20	40	43	86
TOTAL	27	54	23	46	50	100

HEMOGLOBINA: V = 16 - 19; M = 15 – 17

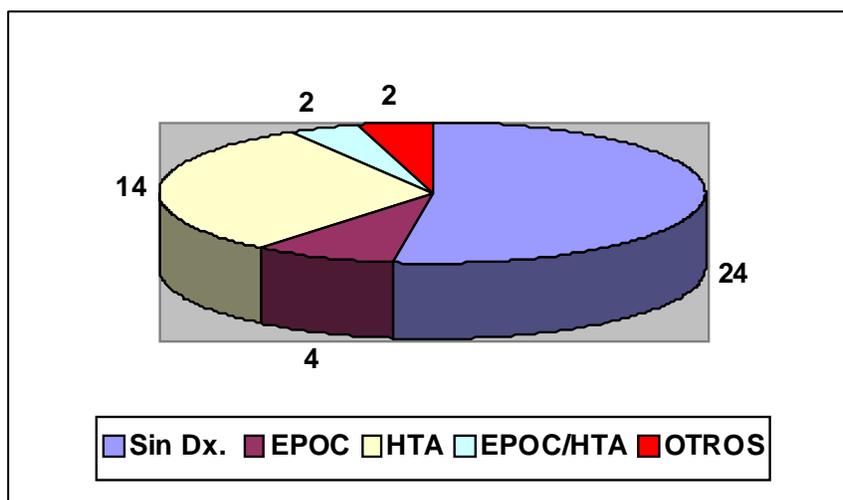
Del total de los 50 pacientes estudiados, el 40% presentan una concentración de hemoglobina elevada y una EPO superior a los niveles normales lo cual nos indica una eritrocitosis secundaria y un 50% presenta una EPO normal y una hemoglobina elevada en este caso estaríamos hablando de una posible eritrocitosis primaria la cual debería ser confirmada por otras pruebas

TABLA Nº 5: NUMERO DE PACIENTES DE ACUERDO A LA ERITROPOYETINA Y ENFERMEDADES PREVIAS A ERITROCITOSIS

Dx Previo	ERITROPOYETINA				TOTAL	%
	NORMAL	%	ELEVADA	%		
Sin Dx.	15	30	12	24	24	54
EPOC	2	4	2	4	4	8
HTA	5	10	7	14	14	24
EPOC/HTA	2	4	1	2	3	6
OTROS	3	6	1	2	4	8
TOTAL	27	54	23	46	50	100

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
HTA: Hipertensión arterial

GRAFICA Nº 3: NUMERO DE PACIENTES DE ACUERDO A LA ERITROPOYETINA ELEVADA Y ENFERMEDADES PREVIAS A ERITROCITOSIS

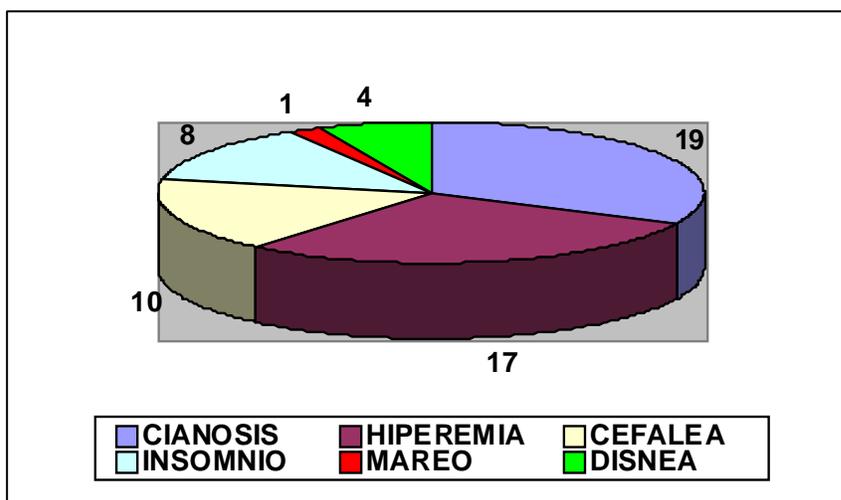


Del total de los 50 pacientes estudiados el 24% no presenta diagnostico previo pero tienen EPO elevada, esto nos indica que estos pacientes presentan una eritrocitosis secundaria por hipoxia de la altura, el 14% presenta diagnostico previo de HTA, el 4% diagnostico previo de EPOC, el 2% presenta diagnostico previo de EPOC/HTA, también el 2% presenta diagnostico previo de otras enfermedades como ser CA de tiroides, las cuales son causantes de una eritrocitosis secundaria por obstrucción en el transporte de oxigeno, los 15 pacientes que no tienen diagnostico y presentan una EPO normal, hematocrito y hemoglobina elevada, son indicadores de una posible eritrocitosis primaria, la cual debería ser confirmada por otras pruebas mas especificas.

TABLA Nº 6: NÚMERO DE PACIENTES DE ACUERDO A LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ERITROPOYETINA

Manifestaciones Clínicas	Sin MC	%	ERITROPOYETINA				TOTAL
			NORMAL	%	ELEVADA	%	
Cianosis	14	28	17	34	19	38	50
Hiperemia	13	26	20	40	17	34	50
Cefalea	30	60	10	20	10	20	50
Insomnio	40	80	2	4	8	16	50
Mareo	45	90	4	8	1	2	50
Disnea	39	78	7	14	4	8	50

GRAFICA Nº 4: NÚMERO DE PACIENTES DE ACUERDO A LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ERITROPOYETINA ELEVADA



Del los 23 pacientes estudiados con eritropoyetina elevada; 19 pacientes presentan Cianosis, 17 Hiperemia, 10 Cefalea, 8 Insomnio, 1 Mareo, los cuales son manifestaciones clínicas de una eritrocitosis.

IX. DISCUSION.

Esta determinación se logro obtener gracias a la técnica de quimioluminiscencia para la prueba de eritropoyetina serica (EPO),

La determinación de la concentración de EPO es una prueba confiable, por el hecho de haber realizado comparaciones con hematocrito y hemoglobina de los mismos pacientes y se presento el caso de que existe correlación en cuanto a los valores elevados de los tres métodos para el diagnostico de eritrocitosis.

Por otro lado hubiese sido bueno realizar el recuento de los Glóbulos rojos de las muestras de los mismos pacientes en donde tendría que haberse presentado un incremento de los glóbulos rojos.

Tras la culminación del estudio se pudo observar que del total de los 50 pacientes 35 son del género masculino y 15 del género femenino, 23 pacientes del total presentan EPO elevada (17 varones y 6 mujeres), por lo cual se puede apreciar que existe mayor predominio de eritropoyetina elevada en pacientes del genero masculino.

En otros estudios el rango de edades de pacientes con eritrocitosis es de 15 a 90 años, con una edad promedio de 40 años, comparado con nuestro estudio se pudo apreciar que el rango de edades esta entre 26 a 82 años con una edad promedio de 53 años, por lo cual su puede apreciar que las edades de nuestro estudio tienen correlacione con las edades de otros estudios.

Mediante la determinación de la concentración de eritropoyetina y los valores de Hematocrito y Hemoglobina podemos diferenciar una eritrocitosis primaria de una secundaria, tal es el caso de nuestro estudio donde se presenta 20 pacientes con Hematocrito, Hemoglobina y EPO elevados los cuales presentan una eritrocitosis secundaria, a su vez también existen entre 20 y 25 pacientes que presentan una EPO normal, Hematocrito y hemoglobina elevados, donde estaríamos hablando de una

posible eritrocitosis primaria, la cual debería confirmarse mediante la determinación de otras pruebas como ser el recuento de reticulocitos, plaquetas y leucocitos los cuales deberían estar elevados. Tras la revisión de otros estudios que nos indican que uno de cada 1.000.000 de pacientes presenta eritrocitosis primaria ó policitemia vera, por lo cual no se podría dar un diagnostico exacto de eritrocitosis primaria en nuestro estudio.

En este estudio el diagnostico previo nos ayuda a diferenciar si la eritrocitosis secundaria es debida obstrucción en el transporte de oxigeno ó falta del mismo, por lo cual 12 pacientes sin diagnostico y EPO elevada están cursando una eritrocitosis secundaria debida a la hipoxia de la altura y los 11 pacientes estarían cursando también una eritrocitosis secundaria debida a la obstrucción en el transporte de oxigeno.

Las manifestaciones clínicas que se presentan en pacientes con diagnostico de eritrocitosis son comunes en su gran mayoría, tal es el caso de la cianosis, hiperemia, entre otras tenemos la cefalea, el insomnio, el mareo y disnea, todas estas manifestaciones pueden o no presentarse en pacientes con eritrocitosis, como se pudo observar en la revisión de las historias clínicas.

X. CONCLUSIONES

La metodología propuesta y los resultados obtenidos en la investigación llevan a las siguientes conclusiones:

Tras la determinación de la concentración de eritropoyetina en 50 pacientes, se pudo observar que 23 pacientes presentan una eritrocitosis secundaria, de los cuales 20 son confirmados con ayuda de la Hemoglobina y del Hematocrito, a su vez mediante las manifestaciones clínicas previas a la eritrocitosis, también se puede apreciar que 12 pacientes no presentan diagnostico previo, con lo cual se asume que estos pacientes están cursando una eritrocitosis causada por hipoxia de la altura y 11 pacientes que presentan diagnostico previo, cursan una eritrocitosis secundaria causada por obstrucción en el transporte de oxigeno, con lo cual se confirma de que la altura no es la principal causante de eritrocitosis secundaria, sino también por aparición de las

enfermedades tal es el caso de la HTA y EPOC las cuales posteriormente son obstructivas para el transporte de oxígeno y generan una eritrocitosis secundaria.

Tras la determinación de la concentración de eritropoyetina de un total de 50 pacientes con eritrocitosis se observa que 35 pacientes pertenecen al género masculino y 15 al género femenino, de los cuales 17 pacientes del género masculino presentan EPO elevada, con estos datos podemos confirmar nuestra hipótesis de que la eritrocitosis se presenta en pacientes en su gran mayoría del género masculino.

De nuestra población es estudio de 50 pacientes con diagnóstico previo de eritrocitosis el 26% presenta EPO elevada y se encuentra en el rango de 54 a 68 años de edad con lo cual también se confirma nuestra hipótesis de que la eritrocitosis se presenta sobre todo en pacientes mayores de 40 años de edad.

De los 50 pacientes en estudio se puede apreciar que 20 presentan una EPO y Hematocrito elevado, estos pacientes cursan una eritrocitosis secundaria y 20 pacientes presentan una EPO normal y hematocrito elevado, los cuales podrían estar cursando una posible eritrocitosis primaria, los cuales deberían ser confirmados por otras pruebas.

De los 50 pacientes en estudio 20 presentan EPO y Hemoglobina elevada, los cuales estarían cursando una eritrocitosis secundaria y 25 pacientes presentan EPO normal y Hemoglobina elevada lo cual nos indica un posible eritrocitosis primaria que debería ser confirmada con otras pruebas.

Tras el estudio de pacientes con eritrocitosis se puede apreciar que 12 pacientes no presentan diagnóstico previo pero si presentan EPO elevada, los cuales están cursando una eritrocitosis secundaria por hipoxia de la altura y 11 pacientes están cursando eritrocitosis secundaria por obstrucción en el transporte de oxígeno

En la revisión de las historias clínicas se pudo obtener las enfermedades previas al diagnóstico de eritrocitosis, las cuales fueron Enfermedades Respiratorias como ser EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), TB Pulmonar (Tuberculosis), también se presentó Enfermedades Cardíacas como ser HTA (Hipertensión Arterias), y otras enfermedades entre las que tenemos DM (Diabetes Mellitus), CA Tiroides y Artrosis.

Delos 23 pacientes estudiados con eritropoyetina elevada, en 19 pacientes hay la presencia de Cianosis, en 17 Hiperemia, en 10 Cefalea, en 8 Insomnio y en 1 Mareo, el resto de los pacientes que presentan diagnóstico previo de eritrocitosis también presentaron las mismas manifestaciones clínicas, las cuales se mencionan en los resultados en la tabla 6. Se pudo apreciar que las manifestaciones clínicas más comunes de los pacientes con eritrocitosis son la Cianosis y la Hiperemia y en menor frecuencia la cefalea y Insomnio.

XI. BIBLIOGRAFIA:

- (1) Parada, Gumier Carlos MM. Eritrocitosis. Número 1464 (Pag. 64 – 73)
- (2) Norman A. W. y Litwack G. “Hormones”. 1° Edición.2003 USA: Academi (Pag 1987- 97).
- (3) http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol8_02_02/revisiones/r2_v8_0202.htm
- (4) Dr. Guzmán Ramiro, Lic. Camargo Sandra. Hematología y Hemoterapia Artículo de revisión: eritropoyetina y eritrocitosis secundaria. 06.2008. Pg 134,145
- (5) Bauer C, Kurtz A. Erythropoietin Production in News Physiology. 4Ed (Pag 1988 – 2006).
- (6) Guyton MD, Hall J. Tratado de Fisiología Médica Mc Grow-Hill. Interamericana Novena Edición. (2341- 2345).
- (7) Plaza Bazkardo, BIOLASTER .Apoyo Científico y Tecnológico para el Deporte 2Ed (Pag 456 – 472)

- (8)** Harris JR. Erythroid Cell. New York: Plenum Publishing Corp;(Pag1994 -2017).
- (9)** García Carballo, MM. Poliglobulia. JANO EMC 21 Febrero 2003. Volumen 64 - Número 1464 (p. 51 – 53)
- (10)** Oscar F. Canseco F. FISIOPATOLOGIA SANGUINEA Archivo del blog 2007 (Pag 1654 – 1666)
- (11)** Domingo Claros A. Problemas hematológicos. Ed 9; (Pag 1345-71)
- (12)** Oscar f. Canseco f. fisiopatología sanguínea Archivo del blog 2007 (pag 1722- 1740)
- (13)** Parejo, García Carballo, MM. Poliglobulia. Número 1464 (Pag. 64 – 73)
- (14)** Beutler Lichtman TJ, editors. Williams hematology. 5ed. McGraw-Hill Inc.(Pag 1945-54) .
- (15)** Sabón, Arteixo, Eritrocitosis.A CORUÑA (España) tomo 2438, (Pag 2141-2156)
- (16)** Morales Polanco, Manuel R; Guerrero Rivera, Susana. Gac. Méd. Méx;133(5):399-402, sept.-oct. 2003.
- (17)** JJ Villalobos1, E Carrasquel. Revista de La Facultad de Medicina, Volumen 24 Número 2, 2001 (128-134)
- (18)** Badia R., Torre R., Segura 1. Eritropoyetina: Potencial abuso en el deporte y métodos posibles para su detección. Biología & Clínica Hematológica. 14: 177-184. 1992. 148

ANEXOS

**CONCENTRACIÓN DE LA ERITROPOYETINA, HEMATOCRITO Y HEMOGLOBINA
DE PACIENTES CON ERITROCITOSIS**

HOSPITAL MILITAR COSSMIL

EDAD	GENERO	PROCEDENCIA	HTO (%)	HB(g/dL)	EPO(mU/mL)
74	M	LA PAZ	61	20	14,8
69	M	LA PAZ	73	24.09	19.2
69	M	LA PAZ	59	19.4	18,7
68	M	LA PAZ	64	20	19.2
61	M	LA PAZ	60	19.8	25
59	F	LA PAZ	61	20	55,9
64	M	LA PAZ	63	20.7	20,5
59	F	LA PAZ	64	21.1	16.3
50	M	LA PAZ	60	19.8	10.6
78	M	LA PAZ	63	20.7	30,9
70	M	LA PAZ	62	20.4	111,2
50	M	LA PAZ	63,7	20.7	14.1
82	M	LA PAZ	62	20.4	89,2
61	M	LA PAZ	62	20.4	25
38	F	LA PAZ	63	20.7	22,2
31	M	LA PAZ	64	21.1	126
28	M	LA PAZ	61	20.1	10,3
26	F	LA PAZ	60	19.8	32,5
56	M	ORURO	68	22.4	10
48	F	LA PAZ	58	18.8	11.2
54	M	LA PAZ	59	19	200
78	M	LA PAZ	61	20.1	20,2
66	F	LA PAZ	67	22	41,8
59	M	LA PAZ	63	20.7	49.9
59	F	LA PAZ	63	20.7	16,3
70	F	LA PAZ	61	20	186
58	M	LA PAZ	60	19.8	13,9
45	M	LA PAZ	55	18.1	200
54	M	LA PAZ	58	18	200
59	M	LA PAZ	74	24.4	145
46	F	LA PAZ	61	20	46,3
40	F	LA PAZ	72	22	66,1
66	F	LA PAZ	63	20.7	41.8
62	M	LA PAZ	62	20.4	46
74	M	LA PAZ	63	20.7	14.8
59	M	LA PAZ	65	21	49,9
69	M	LA PAZ	65	21.4	19,2
49	M	LA PAZ	58	19	14,1
59	M	LA PAZ	63	20.7	43,2

HOSPITAL DE CLINICAS

EDAD	GENERO	PROCEDENCIA	HTO (%)	HB(g/dL)	EPO(mU/mL)
64	F	LA PAZ	73	23,3	19
64	M	LA PAZ	59	18,8	48,1
60	M	POTOSI	63	20,1	65,5
51	F	LA PAZ	61	19,5	19,9
55	F	LA PAZ	64	20,7	19
45	M	LA PAZ	63	19,3	10
54	M	LA PAZ	62	19,8	223
52	F	ORURO	70	22,4	16,2
49	M	LA PAZ	60	19	34,2
51	M	LA PAZ	64	20	10,6
55	M	LA PAZ	62	19,2	112

DIAGNOSTICO PREVIO Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON ERITROCITOSIS

HOSPITAL MILITAR COSSMIL

EDAD	GENERO	ENF.Dx	CIA	HIP	CEF	INS	MAR	DIS
74	M	X	SI	SI	SI	X	SI	SI
69	M	EPOC	X	SI	X	X	X	SI
69	M	X	X	X	X	X	X	X
68	M	X	SI	SI	X	X	X	X
61	M	X	SI	SI	X	X	SI	X
59	F	X	SI	SI	X	SI	X	X
64	M	EPOC	X	X	X	X	X	SI
59	F	X	SI	SI	SI	X	X	X
50	M	X	SI	SI	SI	X	X	X
78	M	X	SI	X	SI	SI	X	X
70	M	HTA	SI	X	SI	X	X	X
50	M	X	SI	SI	X	X	X	X
82	M	X	SI	SI	X	X	X	X
61	M	DM	X	X	X	X	X	X
38	F	X	X	X	X	X	X	X
31	M	HTA	SI	SI	SI	SI	SI	SI
28	M	HTA	SI	SI	SI	X	SI	SI
26	F	X	SI	SI	X	X	X	X
56	M	HTA	SI	SI	X	X	X	X
48	F	X	X	X	X	X	X	X
54	M	X	SI	SI	X	SI	X	X
78	M	X	X	SI	X	X	X	X
66	F	EPOC/HTA	SI	SI	SI	X	X	X
59	M	EPOC	SI	SI	X	X	X	SI
59	F	X	SI	SI	X	X	X	X
70	F	X	SI	SI	SI	X	X	X
58	M	HTA	SI	SI	X	SI	X	X
45	M	HTA	X	X	X	X	X	X
54	M	X	X	X	SI	X	X	X
59	M	HTA	SI	SI	X	X	X	X
46	F	HTA	SI	SI	X	SI	X	X
40	F	X	SI	SI	X	X	X	X
66	F	X	X	SI	X	X	X	X
62	M	EPOC	SI	X	SI	X	X	SI
74	M	HTA/DM	SI	SI	X	X	X	X
59	M	X	SI	SI	SI	X	X	X
69	M	ARTROSIS	SI	SI	SI	X	SI	X
49	M	EPOC/HTA	SI	X	X	X	X	X
59	M	X	SI	X	X	X	X	X

HOSPITAL DE CLINICAS

EDAD	GENERO	ENF.Dx	CIA	HIP	CEF	INS	MAR	DIS
64	F	X	SI	SI	SI	X	X	X
64	M	EPOC/HTA	SI	SI	X	SI	X	X
60	M	HTA/DM	SI	SI	SI	SI	X	X
51	F	X	X	X	X	X	X	X
55	F	TB PULMON	SI	SI	SI	X	X	X
45	M	HTA	SI	SI	SI	X	X	SI
54	M	CA.TIROIDES	SI	SI	SI	X	X	SI
52	F	X	SI	SI	SI	X	X	SI
49	M	HTA	SI	SI	SI	X	X	X
51	M	X	SI	SI	SI	SI	X	X
55	M	X	X	X	X	SI	X	SI

MANIFESTACIONES CLINICAS:

CIA= CIANOSIS; **HIP=** HIPEREMIA; **CEF=** CEFALEA; **INS=** INSOMNIO; **MAR=** MAREOS; **DIS=** DISNEA

QUIMIOLUMINISCENCIA

