Revista de Hematología

Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica de altura

Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, Aguilar M, Miguez H, Peñaloza R, Velarde J, Patón D, Ticona J, Cuevas H

Resumen

ANTECEDENTES: la baja presión de oxígeno en grandes alturas y tiempos de exposición distintos a los que vivieron los tibetanos y los andinos permitieron una selección natural y adaptación genética diferente en cada una de las poblaciones. En la región de Los Andes existen habitantes que padecen eritrocitosis de características propias, en relación con otras eritrocitosis.

OBJETIVO: describir la eritrocitosis patológica de altura, eritrocitosis propia de la población andina.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio descriptivo que incluyó 40 muestras de sangre periférica y médula ósea para establecer la caracterización biológica. Además, 175 sujetos fueron evaluados para determinar sus características clínicas; todos eran varones que radicaban en las ciudades de La Paz y El Alto, a 3,600 y 4,000 msnm, respectivamente. El seguimiento clínico consideró estudios biomoleculares y evaluaciones en consultorio externo.

RESULTADOS: los pacientes con eritrocitosis patológica de altura tuvieron la hemoglobina y el hematócrito moderadamente elevados; sin embargo, la hemoglobina fetal y la metahemoglobina fueron normales. El índice de reticulocitos estaba aumentado, la concentración de eritropoyetina sérica era normal, no tenía mutación del gen Jak2^{V617F} y la apoptosis celular estaba retardada, en relación con los controles sanos. Las manifestaciones clínicas fueron síntomas de hiperviscosidad sanguínea y cianosis.

CONCLUSIONES: la eritrocitosis patológica de altura es una nueva entidad clínica de características propias, que se manifiesta en habitantes nativos de Los Andes. Las características biomoleculares más representativas son la concentración de eritropoyetina sérica normal, apoptosis celular retardada, presencia de colonias BFU-E endógenas y ausencia de mutación del gen JAK2^{V617F}. La manifestación clínica más importante es la ausencia de episodios trombóticos en relación con eritrocitosis secundaria y policitemia vera.

PALABRAS CLAVE: eritrocitosis patológica de altura, eritrocitosis.

Rev Hematol Mex. 2016 Jan;17(1):8-20.

Clinical characterization of high altitude pathological erythrocytosis.

Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, Aguilar M, Miguez M, Peñaloza R, Velarde J, Patón D, Ticona J, Cuevas H

Abstract

BACKGROUND: Low partial pressure of oxygen at high altitudes and different exposure times of Tibetan and Andean populations have allowed a

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

Recibido: octubre 2015

Aceptado: enero 2016

Correspondencia
Dr. Ricardo Amaru
amaru.ricardo@icloud.com

Este artículo debe citarse como
Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J y col. Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica de altura. Rev Hematol Mex. 2016 ene;17(1):8-20.

natural selection and genetic adaptation that differ from each one. In The Andes region, there are dwellers affected by a type of erythrocytosis that has own characteristics in relation to other pathological erythrocytosis.

OBJECTIVE: To describe a specific erythrocytosis of the Andean population: high altitude pathological erythrocytosis (HAPE).

MATERIAL AND METHOD: A descriptive study that included 40 peripheral blood and bone marrow samples to establish the biological characterization. Then, 175 subjects were evaluated to determine the clinical characteristics. Subjects were all men living in La Paz and El Alto cities (Bolivia) at 3,600 and 4,000 m.a.s.l., respectively. Clinical follow-up considered biomolecular studies and outpatient assessments.

RESULTS: HAPE patients reflected an increased hemoglobin and hematocrit; however, fetal hemoglobin and methemoglobin levels were normal. Likewise, reticulocytes rate was increased; serum erythropoietin concentration was normal, there was no mutation of $JAK2^{V617F}$ gene and the apoptosis was delayed in relation to normal controls. The clinic was represented by hyperviscosity syndrome and cyanosis.

CONCLUSIONS: High altitude pathological erythrocytosis is a new clinical entity with own characteristics and it is present in Andean dwellers. The most representative biomolecular features were normal serum erythropoietin levels, delayed apoptosis, presence of endogenous BFU-E colonies and no $JAK2^{V617F}$ gene mutation. The most important clinical feature was the absence of thrombotic events in relation to secondary erythrocytosis and polycythemia vera.

KEYWORDS: high altitude pathological erythrocytosis; erythrocytosis

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

Correspondence
Dr. Ricardo Amaru
amaru.ricardo@icloud.com

ANTECEDENTES

El estudio de determinados cambios evolutivos del genoma humano y, en particular, de la repercusión de las condiciones ambientales extremas ha proporcionado información valiosa acerca de la biología humana de las poblaciones nativas del Tíbet y Los Andes, que colonizaron regiones de grandes alturas desde hace 25,000 y 11,000 años, respectivamente.[1-3] En la actualidad, alrededor de 3 millones de personas residen en el Tíbet y 35 millones en Los Andes.[4-8] La baja presión de oxígeno en grandes alturas y tiempos de exposición distintos a los que vivieron ambas poblaciones permitieron una selección natural y adaptación genética de manera diferente.[9-11] Los tibetanos montañeses, gracias a la selección positiva de genes implicados en el control de la eritropoyesis, evolucionaron hacia una concentración de hemoglobina similar a la de los habitantes a nivel del mar; mientras que los andinos evolucionaron a una concentración de hemoglobina elevada, en relación con los habitantes a nivel del mar; esto debido probablemente a mecanismos de selección genética distintos o por un periodo insuficiente de exposición a grandes alturas.[12-15]

La eritropoyesis, proceso de proliferación y diferenciación de la línea eritroide, desde células progenitoras hematopoyéticas hasta eritrocitos, está regulada por un delicado equilibrio entre la proliferación y la apoptosis de los eritrocitos. La citocinas hematopoyéticas juegan un papel decisivo en la regulación de este equilibrio homeostásico y la falta de estas citocinas inducen a la apoptosis celular. La eritropoyetina es una citocina hematopoyética de linaje específico, importante en la proliferación, diferenciación y supervivencia de la línea eritroide. Asimismo, todos esos procesos están regulados por proteínas antiapoptósicas que involucran a los reguladores Bcl-XL y Bim, de la familia Bcl-2.[16-18]

La eritrocitosis es el incremento patológico de la masa eritrocitaria en la sangre circulante; ocurre por encima del límite normal establecido en cada región y está asociada con aumento de la hemoglobina y del hematócrito.[19-21] El cuadro clínico de las eritrocitosis patológicas se manifiesta mediante síntomas de hiperviscosidad sanguínea y complicaciones sistémicas. Los síntomas de hiperviscosidad se caracterizan por cefaleas, parestesias, acúfenos, hipersomnias, disneas, alteraciones del estado de conciencia, visión borrosa y mialgias;[22] las principales complicaciones sistémicas se caracterizan por episodios trombóticos, hipertensión arterial sistémica, hipertensión arterial pulmonar, hemorragia e insuficiencia cardiaca congestiva.[23]

Los síntomas de hiperviscosidad son característica común de las principales eritrocitosis patológicas;[23,24] sin embargo, cada una de éstas tiene síntomas adicionales que distinguen una de otra. La eritrocitosis secundaria por lo general manifiesta una afección cardiopulmonar;[25,26] mientras que la policitemia vera tiene síntomas propios de enfermedades neoplásicas.[27-29] El punto de corte de los valores de hemoglobina-hematócrito en el diagnóstico de eritrocitosis en una población depende de muchas variables, entre ellas: edad, género, raza y lugar de residencia; por ejemplo, en la ciudad de La Paz, Bolivia, se considera eritrocitosis cuando el paciente tiene hemoglobina superior a 18 g/dL en mujeres y superior a 19 g/dL en varones.[23] Este estudio tiene el objetivo de describir la eritrocitosis patológica de altura como una nueva entidad clínica propia de los habitantes de grandes alturas.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo que incluyó 40 muestras de sangre periférica y médula ósea para establecer la caracterización biológica; además, se evaluaron 175 sujetos para determinar características clínicas.

Muestras

Previo consentimiento informado, se obtuvieron muestras de aspirado de médula ósea y sangre venosa periférica. Para establecer las características biológicas de la eritrocitosis patológica de altura se obtuvieron 10 muestras de sujetos sanos, que fueron los controles, y 30 muestras de pacientes con eritrocitosis patológicas. El estudio clínico incluyó a 175 sujetos distribuidos en controles sanos, pacientes con eritrocitosis patológica de altura, eritrocitosis secundaria y policitemia vera. Todos los sujetos estudiados eran varones que radicaban en las ciudades de La Paz y El Alto, en Bolivia, a 3,600 y 4,000 msnm, respectivamente. Los datos clínicos se recolectaron de la historia clínica de cada paciente.

Estudios de laboratorio

Las concentraciones de hemoglobina y hematócrito se obtuvieron de las muestras de sangre venosa periférica depositadas en tubos Vacutainer con EDTA (BectonDickinson, Estados Unidos) y procesadas en un contador hematológico automático (Micro 60, Estados Unidos). Para confirmar los resultados se realizaron es-

tudios con técnicas manuales, utilizando una microcentrífuga (Hawksley, Inglaterra) para el hematócrito y técnica colorimétrica (Unico 1200 Spectrophotometer, Estados Unidos) para la concentración de hemoglobina.[5]

La concentración de hemoglobina fetal se estableció por método fotocolorimétrico, con el equipo Emoglobina Fetale Kit (Globe Diagnostic, Italia) en un espectrofotómetro (Unico1200 Spectrophotometer, Estados Unidos); la metahemoglobina se determinó mediante el método de Malloy-Evelyn. La determinación de la concentración de hemoglobina fetal se revalidó por HPLC (*high pressure liquid chromatography*).[6,7]

El recuento de reticulocitos se realizó mediante microscopia, previa tinción con azul brillante de cresil; la determinación de eritropoyetina sérica se realizó en muestras de sangre venosa periférica depositadas en tubos Vacutainer SST II Advance (Becton Dickinson, Plymouth, Reino Unido), con el método de ELISA, utilizando equipo comercial (R&D System, Estados Unidos) y un lector Stat Fax 2100 (Awareness Technologies Inc., Estados Unidos). Estos datos se revalidaron con la técnica de quimioluminiscencia.

La cuantificación de leucocitos y plaquetas se realizó en la sangre venosa periférica obtenida en tubos con EDTA (Becton Dickinson, Estados Unidos) y procesados en un contador hematológico automatizado (Micro 60, Estados Unidos).

La gasometría se determinó mediante un gasómetro automatizado (Critical Care Xpress, Nova Biomedical, Reino Unido); la medición se realizó en muestras de sangre obtenidas de la arteria radial.

Con el método fenol-cloroformo se extrajo ADN de las células mononucleares de la médula ósea para evaluar la mutación del gen Jak2^{V617F}. Para la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa se usaron 100 ng de ADN, 50 pM de los oligos JAK2R (5′ CTGAATAGTCCTACAGTGTTTTCAGTTTCA3′), JAK2F (5′ AGCATTTGGTTTTAAATTATGGAGTATATT3′) y JAK2FWT (5′ ATCTATAGTCATGCTGAAAGTAGGAGAAAG3′). La hibridación se realizó a 59°C, seguida de 35 ciclos de amplificación. El producto de la reacción en cadena de la polimerasa se separó en gel de agarosa a 2%; se observó la banda de 364 bp, correspondiente al exón 12 del gen Jak2 no mutado, y la banda 203 bp, correspondiente al gen Jak2^{V617F} mutado.

Para el cultivo celular, las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea se separaron por centrifugación en gradiente de densidad Histopaque 1077 (Sigma-Aldrich, Estados Unidos), luego se lavaron con tampón de lisis y RPMI1640 con suero fetal bovino a 2%; posteriormente se identificaron y cuantificaron por citometría de flujo con anti-CD34; por último, la viabilidad se determinó con azul de tripano. Se cultivaron 2x10^{5}cel/mL de células progenitoras hematopoyéticas en cajas de Petri de 33 mm con grilla, en 1 mL de metilcelulosa (MethoCult H4230 Without Epo, StemCell Technologies, Canadá), penicilina 250 UI/mL, estreptomicina 50 µg/mL y suplementadas con y sin 2 UI/mL de eritropoyetina. Los cultivos se realizaron a 37ºC y 5% de CO_2 y la lectura de las colonias BFU-E se realizó a los días 7 y 14, de acuerdo con los criterios estandarizados.

La sensibilidad de las células progenitoras hematopoyéticas a la eritropoyetina se determinó por técnica de cultivo celular; para ello se cultivaron 2x10^5 cel/mL de estas células en medio de metilcelulosa (Metho Cult 4531medium, StemCell Technologies Inc, Vancouver, Canadá) con penicilina 250 UI/mL, estreptomicina 50 µg/mL y suplementadas con eritropoyetina a las siguientes concentraciones: 0, 0.03, 0.06, 0,125, 0.250 y 2 U/mL.

El estudio de la apoptosis celular se realizó con las técnicas ADN ladder, cultivo de colonias

BFU-E y anexina V/7AAD. *a)* Para el ADN ladder se cultivaron 5x10^{6}cel/mL de células mononucleares en 700 µL de RPMI-1640 con 300 µL de suero fetal bovino, 2 nM de L-glutamina, 250 UI de penicilina, 50 µg de estreptomicina y 2 UI/mL de eritropoyetina. Los cultivos se realizaron en placas CCW (Corning Cell Well, Estados Unidos) a 37°C y 5% de CO_2; se cultivaron durante 1, 2, 7 y 14 días; luego, estas células fueron adquiridas, lavadas con fosfato salino (PBS) y lisadas en solución de guanidinio; luego fueron expuestas a proteasa K. Se procedió a la incubación de células a 58ºC por 60 minutos, para luego separarlas mediante electroforesis en gel de agarosa a 2%. El patrón de ADN ladder se visualizó y fotografió bajo luz ultravioleta. *b)* Para el cultivo de BFU-E se usaron 2x10^5 cel/mL de células progenitoras hematopoyéticas en metilcelulosa (Metho Cult 4531medium, StemCell Technologies Inc., Vancouver, Canadá) con 250 UI/mL de penicilina, 50 µg/mL de estreptomicina y 2 UI/mL de eritropoyetina. Los cultivos se realizaron en cajas de Petri de 35 mm, a 37°C y 5% de CO_2 durante 14 días. La lectura de BFU-E se realizó de acuerdo con los criterios estandarizados. *c)* Para la técnica de anexina-V/7AAD (BectonDickinson, Pharmigen, Estados Unidos) se cultivaron 5x10^{6}cel/mL de células mononucleares en RPMI-1640 a 30% de suero fetal bovino con 2 nM de L-glutamina, 250 UI de penicilina, 50 µg de estreptomicina y 2 UI/mL de eritropoyetina por 48 horas; posteriormente las células se marcaron con anexina V/7AAD, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante y se evaluaron en un citómetro de flujo FASCAN (Becton Dikinson, Estados Unidos).

Seguimiento de los pacientes

Se realizó de manera mensual, en consultorio externo. Los signos y síntomas evaluados fueron: *a)* hiperviscosidad sanguínea: cefaleas, parestesias, acúfenos, hipersomnias, disneas y alteraciones del estado de conciencia; *b)* aumento de la masa eritrocitaria: hiperemia; *c)* disminución de la saturación de oxígeno: cianosis periférica; *d)* hipervolemia: facies pletórica, ingurgitación venosa y edema; *e)* complicaciones: episodios trombóticos, hipertensión arterial sistémica, hipertensión arterial pulmonar, hemorragia e insuficiencia cardiaca congestiva. El diagnóstico de los eventos trombóticos se confirmó con ecografía doppler y tomografía axial computada.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos mediante los diversos procedimientos realizados se detallan en el Cuadro 1, que describe las características biológicas; el Cuadro 2 comunica las características clínicas observadas en cada grupo, principalmente en la eritrocitosis patológica de altura.

Caracterización biológica de la eritrocitosis patológica de altura

Concentraciones de hemoglobina y hematócrito

Los sujetos sanos tuvieron un valor medio de hemoglobina de 15.9 g/dL (hematócrito: 50.5%); los pacientes con eritrocitosis patológica de altura tuvieron hemoglobina de 20.2 g/dL (hematócrito: 62%), los pacientes con eritrocitosis secundaria reportaron hemoglobina de 22.9 g/dL (hematócrito: 71%); finalmente, los pacientes con policitemia vera resultaron con hemoglobina de 20.3 g/dL (hematócrito: 63%). De esta manera se evidenció que los pacientes con eritrocitosis patológica de altura tienen la hemoglobina y el hematócrito estadísticamente diferentes a los pacientes con eritrocitosis secundaria y a los controles sanos, pero similares a los pacientes con policitemia vera.

Las concentraciones de hemoglobina en condiciones normales y de enfermedad dependen de la edad, género, grupo étnico y altura de residencia (Amaru-Prchal, datos no publicados). Los valores normales de los habitantes adultos de las ciudades de La Paz y El Alto,

Cuadro 1. Características biológicas de la eritrocitosis patológica de altura

	Controles sanos (n=10)	Eritrocitosis patológica de altura (n=10)	Eritrocitosis secundaria (n=10)	Policitemia vera (n=5)
Hemoglobina g/dL (DS)	15.9 (±0.6)	20.2(±0.8)	22.9 (±1.1)	20.3 (±2.5)
Hemoglobina fetal % (mediana e intervalos)	0.46 (0.27-0.55)	0.57 (0.36-0.72)	0.76 (0.31-1.24)	0.44 (±0.28-0.84)
MetHb % (mediana e intervalos)	0.63 (0.98-0.40)	0.43 (0.24-2.35)	0.34 (0.28-0.99)	0.29 (0.11-0.82
Hematócrito % (DS)	50.5 (±2.7)	62.1 (±3.7)	70.7 (±3.7)	63.4 (±5.9)
Índice de reticulocitos % (DS)	1.3 (±0.3)	2.9 (±1.3)	3.6 (±1.2)	2.1 (±0.3)
Leucocitos x10^3/µL (DS)	6.3 (±1.6)	7.2 (±1.9)	6.6 (±1.7)	16.6 (±4.8)
Plaquetas x10^3/µL (DS)	273 (±80)	229 (±58)	193 (±54)	604 (±177)
Eritropoyetina sérica mU/mL (DS)	10.0 (±1.7)	10.5 (±1.1)	30.5 (±2.8)	2.1 (±0.6)
pH	7.39 (±0.01)	7.41 (±0.02)	7.39 (±0.02)	7.42
pCO_2 (mmHg)	30 (±0.1)	34.1 (±3.3)	37.8 (±3.5)	27.5
pO_2 (mmHg)	60.2 (±0.4)	49.9 (±4.3)	43.4 (±1.6)	48.3
Sat O_2 (%)	93.2 (±1.6)	86.1 (±3.8)	78.3 (±2.7)	91
Mutación Jak2 ^{V617F}	0/10	0/10	0/10	5/5
BFU-E autónomos, núm. (intervalos)	0	11 (2-25)	0	46 (25-70)
Hipersensibilidad a Epo	0/3	3/3	0/3	3/3
Apoptosis celular	Normal	Retardada	Normal	Retardada

Cuadro 2. Características clínicas de la eritrocitosis patológica de altura

	Controles sanos	Eritrocitosis patológica de altura	Eritrocitosis secundaria	Policitemia vera
Número de pacientes	15	17	51	8
Masculino/femenino	15/0	17/0	51/0	6/2
Edad en años (mediana e intervalos)	36.5 (28-46)	49.3 (43-71)	51.2 (36-76)	61 (56-73)
Cefalea, n (%)	NA	17 (100)	51 (100)	8 (100)
Parestesias, n (%)	NA	17 (100)	51 (100)	5 (62)
Acúfenos, n (%)	NA	9 (53)	24 (47)	3 (50)
Hipersomnia, n (%)	NA	8 (47)	24 (47)	1 (12)
Disnea, n (%)	NA	17 (100)	51 (100)	8 (100)
Cianosis, n (%)	NA	17 (100)	51 (100)	8 (100)
Episodio trombótico, n (%)	0	0	6 (11)	2 (25)
Hipertensión arterial sistémica, n (%)	0	2 (12)	25 (49)	1 (12.5)

El estudio se realizó con sujetos masculinos para eliminar el factor de confusión género, debido a la acción inhibitoria de la heritropoyesis de las hormonas femeninas.

Bolivia, son de 14 a 17 g/dL, en las mujeres, y de 15 a 18 g/dL en los varones. Se consideraron eritrocitosis patológicas las concentraciones de hemoglobina mayores de 18 g/dL en las mujeres y mayores de 19 g/dL en los varones; estos puntos de corte se determinaron al considerar la existencia del síndrome de hiperviscosidad sanguínea en más de 80% de los pacientes.

Hemoglobina fetal y metahemoglobina

Los controles sanos reportaron una concentración media de hemoglobina fetal de 0.46% (metahemoglobina: 0.63%), los pacientes con eritrocitosis patológica de altura tuvieron hemo-globina fetal de 0.57% (metahemoglobina: 0.43%), los pacientes con eritrocitosis

secundaria tuvieron hemoglobina fetal de 0.76% (metahemoglobina: 0.34%) y con policitemia vera reportaron hemoglobina fetal de 0.44% (metahemoglobina: 0.29%). De acuerdo con los valores citados, la hemoglobina fetal y la metahemoglobina en pacientes con eritrocitosis patológica de altura, eritrocitosis secundaria y policitemia vera fueron normales.

Reticulocitos

Los controles sanos reportaron una media de índice de reticulocitos de 1%, los pacientes con eritrocitosis patológica de altura tuvieron 3%; con eritrocitosis secundaria 4% y con policitemia vera 2%. El análisis estadístico realizado para verificar las diferencias entre grupos evidenció que las eritrocitosis patológicas (eritrocitosis patológica de altura, eritrocitosis secundaria y policitemia vera) reportaron un incremento del índice de reticulocitos, pero sin diferencias estadísticas entre ellas.

Concentraciones de eritropoyetina sérica

Los controles sanos tuvieron una media de eritropoyetina sérica de 10 mU/mL; los pacientes con eritrocitosis patológica de altura, 10.5 mU/mL; con eritrocitosis secundaria, 30.5 mU/mL y con policitemia vera, 2.1 mU/mL. Estos datos reflejaron que la concentración de eritropoyetina sérica en pacientes con eritrocitosis patológica de altura fue normal, elevada en los pacientes con eritrocitosis secundaria y disminuida en los sujetos con policitemia vera (Figura 1).

Leucocitos y plaquetas

Los grupos estudiados reportaron una media de leucocitos y plaquetas de 6.300/µL. Los controles sanos tuvieron 273,000/µL; los pacientes con eritrocitosis patológica de altura tuvieron 7,200/µL y 229,000/µL; con eritrocitosis secundaria 6,600/µL y 193,000/µL; y con policitemia vera, 16,600/µL y 604,000/µL.

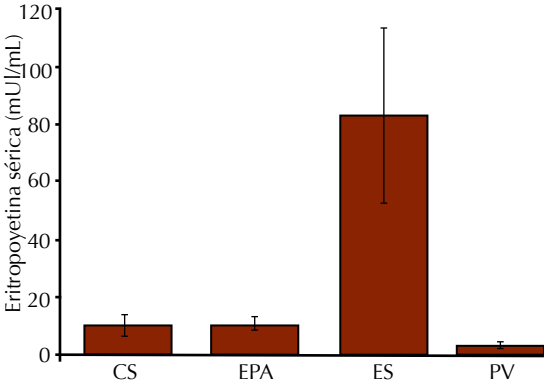

Figura 1. Concentración de eritropoyetina sérica. CS: controles sanos; EPA: eritrocitosis patológica de altura; ES: eritrocitosis secundaria; PV: policitemia vera.

Los datos analizados reflejan que los pacientes con policitemia vera tuvieron leucocitosis y trombocitosis; mientras que los pacientes con eritrocitosis patológica de altura y eritrocitosis secundaria reportaron valores normales. La leucocitosis y la trombocitosis son características de la policitemia vera, afección neoplásica mieloproliferativa que daña la línea mieloide.

Gasometría arterial

Se observó que el pH de los cuatro grupos estudiados fue normal; la pCO_2 estuvo elevada en la eritrocitosis secundaria y en la eritrocitosis patológica de altura, pero más en la primera; la pO_2 estuvo disminuida en la eritrocitosis secundaria y en la eritrocitosis patológica de altura, pero más disminuida en la primera, y la saturación de O_2 estuvo disminuida en la eritrocitosis secundaria y en la eritrocitosis patológica de altura (Cuadro 3).

El incremento de pCO_2, la disminución de pO_2 y Sat O_2 reportados en la eritrocitosis secundaria probablemente se debieron a hemoglobina-hematócrito elevados, además del origen pulmonar que dificultó el intercambio gaseoso en este grupo de pacientes.

Cuadro 3. Gasometría arterial

	Controles sanos n=10	Eritrocitosis patológica de altura n=15	Eritrocitosis secundaria n=10	Policitemia vera n=5
pH (mmHg)	7.39±0.01	7.41±0.02	7.39±0.02	7.42±0.02
$paCO_2$ (mmHg)	30±0.1	34.1±3.3	37.8±3.5	27.5±3.8
paO_2 (mmHg)	60.2±0.4	49.9±4.3	43.4±1.6	48.3±3.4
Sat O_2 (%)	93.2±1.6	86.1±3.8	78.3±2.7	91±2.6

Mutación del gen Jak2^{V617F}

Los pacientes con policitemia vera tuvieron mutación del gen Jak2^{V617F}, mientras que las muestras de los controles sanos y de los pacientes con eritrocitosis patológica de altura y eritrocitosis secundaria no tuvieron la mutación de este gen (Figura 2).

BFU-E endógenas

Asimismo, se observó un crecimiento autónomo de las colonias eritrocitarias BFU-E (BFU-E endógenas) en los pacientes con policitemia vera y eritrocitosis patológica de altura, aunque el número de colonias fue menor en esta última (Figura 3).

Sensibilidad de las células progenitoras hematopoyéticas en la eritropoyetina

La evaluación de este experimento evidenció que estas células en los pacientes con eritrocitosis patológica de altura y policitemia vera son hipersensibles a la eritropoyetina, mientras que estas mismas células en los controles sanos y en los pacientes con eritrocitosis secundaria respondieron de manera normal a la eritropoyetina (Figura 4).

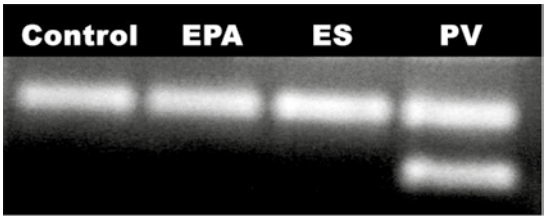

Figura 2. Mutación del gen Jak2^{V617F}.
EPA: eritrocitosis patológica de altura; ES: eritrocitosis secundaria; PV: policitemia vera.

Apoptosis celular

Los estudios evidenciaron que los progenitores eritropoyéticos de los pacientes con eritrocitosis patológica de altura tuvieron apoptosis celular retardada, en relación con los controles sanos (Figuras 5 a 7).

Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica de altura

Cefalea

En nuestro estudio, todos los pacientes con eritrocitosis patológicas tuvieron cefalea, que constituyó el síntoma más frecuente y el primer

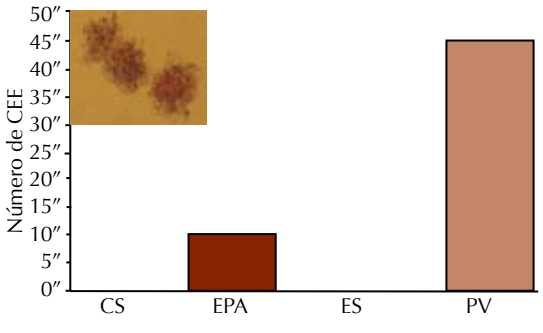

Figura 3. BFU-E endógenas de pacientes con eritrocitosis patológicas.
CS: controles sanos; EPA: eritrocitosis patológica de altura; ES: eritrocitosis secundaria; PV: policitemia vera.

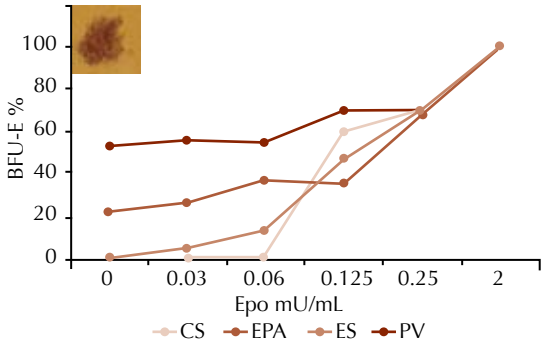

Figura 4. Sensibilidad a eritropoyetina.
CS: controles sanos; EPA: eritrocitosis patológica de altura; ES: eritrocitosis secundaria; PV: policitemia vera.

Figura 5. Apoptosis con técnica ADN ladder.
CS: controles sanos; EPA: eritrocitosis patológica de altura; PV: policitemia vera.

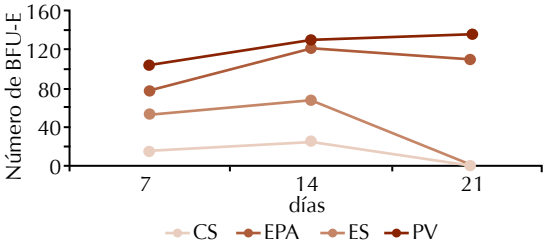

Figura 6. Apoptosis de colonias BFU-E.
CS: controles sanos; EPA: eritrocitosis patológica de altura; ES: eritrocitosis secundaria; PV: policitemia vera. Los números representan los días de lectura de las colonias.

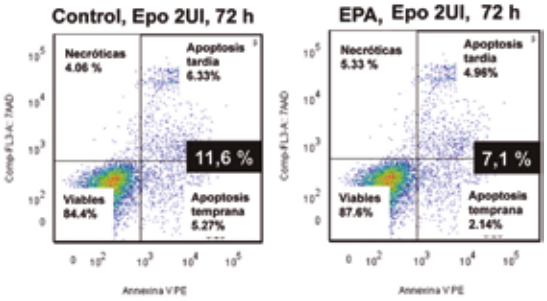

Figura 7. Apoptosis con técnica anexina-V/7AAD.

motivo de consulta médica. La cefalea fue de tipo indefinido, la mayoría de los pacientes la describió como "pesadez", ubicada usualmente en la región occipital, de intensidad moderada a leve, con manifestación en las mañanas; algunas veces los pacientes se despertaron por el dolor.

Parestesia

Todos los pacientes con eritrocitosis patológica de altura y eritrocitosis secundaria tuvieron parestesias; sólo 62% de los pacientes con policitemia vera manifestaron esta afección. La parestesia apareció generalmente en los miembros superiores e inferiores; inició durante la noche, mientras los pacientes dormían y usualmente se asoció con la falta de movimiento.

Acúfenos

De los pacientes con eritrocitosis, 50% tuvo esta afección, descrita como silbido, soplo o chirrido, que se exacerbaba durante la noche, pero remitió luego de las primeras sangrías.

Hipersomnia

De los pacientes con eritrocitosis patológica de altura y eritrocitosis secundaria, 47% tuvo hipersomnia y sólo 12% de los pacientes con policitemia vera manifestaron esta afección.

La hipersomnia en pacientes eritrocíticos fue frecuente durante la marea alcalina posprandial.

Disnea

Se observó como síntoma común en pacientes con eritrocitosis patológicas; se reportó de medianos esfuerzos y con frecuencia asociada con palpitaciones precordiales.

Prurito

Éste se manifestó en 50% de los pacientes con policitemia vera, por lo general se evidenció después de las duchas con agua caliente; en contraste, los pacientes con eritrocitosis patológica de altura y eritrocitosis secundaria no tuvieron este síntoma.

Hiperemia

Todos los pacientes con eritrocitosis patológicas tuvieron hiperemia; se evidenció que a mayor concentración de hemoglobina-hematócrito, mayor fue la hiperemia; ésta se manifestó con más evidencia en la palmas, los labios y los lóbulos de las orejas.

Cianosis periférica

Los pacientes con eritrocitosis tuvieron diversos grados de cianosis, desde leves hasta los más severos, evidenciables principalmente en los pulpejos de los dedos, los labios y los lóbulos de la oreja; los pacientes con hábitos de tabaquismo tuvieron cianosis más severas, al igual que aquéllos con afecciones pulmonares.

Hipervolemia

Los signos de ésta se caracterizaron por facies pletórica, ingurgitación venosa y edema en los miembros inferiores. Estos signos afectaron con mayor intensidad a los pacientes con hemoglobina-hematócrito muy incrementados.

Complicaciones de las eritrocitosis

Episodio trombótico

El 25% de los pacientes con policitemia vera tuvieron episodio trombótico, seguido de los pacientes con eritrocitosis secundaria, con 12%; mientras que los sujetos con eritrocitosis patológica de altura no reportaron estos episodios (Figura 8). El evento trombótico observado con mayor frecuencia fue la trombosis venosa profunda, mientras que la trombosis mesentérica, la tromboembolia pulmonar y la trombosis en la vena porta fueron poco frecuentes. Estas tres últimas condiciones, por lo general, se asociaron con comorbilidades como obesidad mórbida, dislipidemia e hipertensión arterial sistémica (Cuadro 4).

Hipertensión arterial sistémica

El 13% de los pacientes con eritrocitosis patológica de altura y 49% de los pacientes con eritrocitosis secundaria manifestaron hipertensión arterial sistémica. Estas complicaciones se normalizaron luego de las sangrías, con excepción de los pacientes con eritrocitosis secundaria (12%), que continuaron con este síntoma y tuvieron comorbilidades como obesidad y dislipidemia (Cuadro 5 y Figura 9).

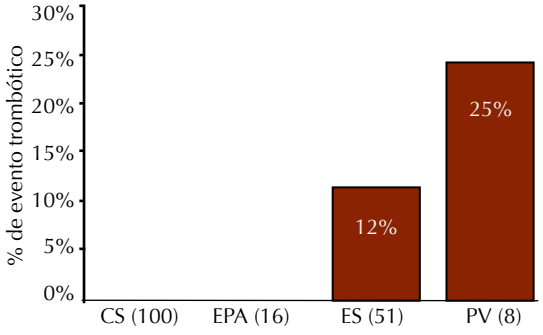

Figura 8. Episodios trombóticos en pacientes con eritrocitosis patológicas. CS: controles sanos; EPA: eritrocitosis patológica de altura; ES: eritrocitosis secundaria; PV: policitemia vera.

Cuadro 4. Comorbilidades asociadas con trombosis en pacientes con eritrocitosis patológicas

Diagnóstico	Edad (años)	Comorbilidad	Hb (g/dL)	P/A diagnóstico	Trombosis
Policitemia vera	60	No	23.5	130/88	Vena porta
Policitemia vera	73	Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica	18.7	150/120	Trombosis venosa profunda
Eritrocitosis secundaria	68	Obesidad, várices	19.1	105/90	Trombosis venosa profunda
Eritrocitosis secundaria	38	Obesidad, várices	22.9	125/90	Trombosis venosa profunda
Eritrocitosis secundaria	64	Obesidad	21.3	114/80	Mesenterio
Eritrocitosis secundaria	71	Dislipidemia	10	110/80	Vena porta
Eritrocitosis secundaria	43	Obesidad	18.8	110/80	Tromboembolia pulmonar
Eritrocitosis secundaria	38	Obesidad, hipertensión arterial sistémica	22.9	126/90	Trombosis venosa profunda

Cuadro 5. Comorbilidades en pacientes con eritrocitosis patológicas

Diagnóstico	Edad (años)	Evolución	Comorbilidad	Hb	P/A	P/A
Eritrocitosis secundaria	42	2	Obesidad	25.3	140/102	120/90
Eritrocitosis secundaria	53	10	Obesidad, hipertensión arterial sistémica	20.9	150/120	130/90
Eritrocitosis secundaria	38	5	Obesidad, hipertensión arterial sistémica	22.9	126/90	150/110

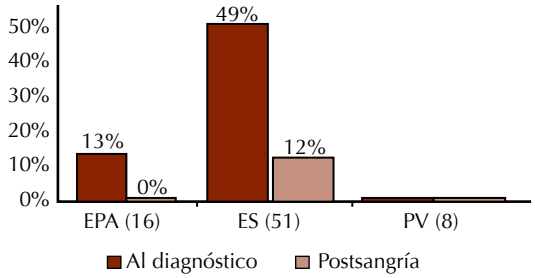

Figura 9. Hipertensión arterial sistémica en pacientes con eritrocitosis patológicas. EPA: eritrocitosis patológica de altura; ES: eritrocitosis secundaria; PV: policitemia vera.

Hipertensión arterial pulmonar

Los pacientes con eritrocitosis patológicas reportaron esta afección y se evidenció que a mayores concentraciones de hemoglobina-hematócrito, los valores de hipertensión arterial pulmonar fueron mayores; esta hipertensión disminuyó de manera notable luego de las sangrías, aunque sin llegar a las concentraciones normales.

Epistaxis

Esta complicación se reportó aproximadamente en 5% de los pacientes; la mayoría tuvo presión arterial elevada.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Dos de los pacientes observados reportaron esta afección; éstos tuvieron en común rasgos de obesidad y hematócrito superior a 70%. El cuadro clínico remitió con sangrías de volúmenes menores (100 mL) hasta alcanzar concentraciones normales de hemoglobina-hematócrito.

Convulsiones

Esta complicación se observó en un solo paciente, quien tuvo hematócrito superior a 70%

y saturación de oxígeno inferior a 70%; fue necesaria la prescripción de ácido valproico.

CONCLUSIONES

La eritrocitosis patológica de altura es la manifestación hematológica de la enfermedad crónica de montaña (enfermedad de Monge), caracterizada por el aumento del número de eritrocitos, hemoglobina y hematócrito; clínicamente se expresa por existencia del síndrome de hiperviscosidad sanguínea y cianosis.

La eritrocitosis patológica de altura tiene características propias que la distinguen de las demás eritrocitosis patológicas; las más representativas son la concentración normal de eritropoyetina sérica, apoptosis celular retardada, existencia de colonias BFU-E endógenas y ausencia de la mutación del gen $JAK2^{V617F}$.

Los pacientes con eritrocitosis patológica de altura con seguimiento por más de tres años no reportaron episodios trombóticos, probablemente porque la eritrocitosis aislada no es un factor de riesgo de éstos; sin embargo, las trombosis son frecuentes en policitemia vera y eritrocitosis secundaria, ambas asociadas con obesidad, y en el caso de la policitemia vera, por la existencia de factores procoagulantes propios de una enfermedad neoplásica.

La eritrocitosis patológica de altura tiene como principales complicaciones la hipertensión arterial sistémica y la hipertensión arterial pulmonar, ambas secundarias a hipervolemia.

REFERENCIAS

1. Cracraft J. The scientific response to creationism. Department of Astronomy, University of Illinois, 1982. Disponible en: .es.wikipedia.org/wiki/Historia_de_la_Tierra.
2. Futuyma DJ. Evolution. Sunderland, Massachusetts: Sinuer Associates, 2005. ISBN0-87893-187-2. Disponible en: es.wikipedia.org/wiki/Historia_de_la_vida
3. Storz JF. Genes for high altitudes. Science 2010;329:40-41. doi:10.1126/science.1192481.
4. Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude. High Alt Med Biol 2001;2:257-279.
5. Scheinfeldt LB, Soi S, Thompson S, Ranciaro A, et al. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands. Genome Biol 2012;13:R1.
6. Rademaker K, Hodgins G, Moore K, Zarrillo S, et al. Paleoindian settlement of the high-altitude Peruvian Andes. Science 2014;346:466-469. doi: 10.1126/science.1258260.
7. Pasha MA, Newman JH. High-altitude disorders: pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. Chest 2010;137:13-19.
8. Lorenzo FR, Huff C, Myllymäki M, Olenchock B, et al. A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. Nat Genet 2014;46:951-956.
9. Simonson TS, Yang Y, Huff CD, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. Science 2010;329:72-75. doi:10.1126/science.1189406.
10. Tashi T, Feng T, Koul P, Amaru R, et al. High altitude genetic adaptation in Tibetans: no role of increased hemoglobin-oxygen affinity. Blood Cells Mol Dis 2014;53:27-29.
11. Ge GL, Simonson TS, Cooksey RC, Tanna U, et al. Metabolic insight into mechanisms of high-altitude adaptation in Tibetans. Mol Genet Metab 2012;106:244-247.
12. Petousi N, Robbins PA. Human adaptation to the hypoxia of high altitude: the Tibetan paradigm from the pregenomic to the postgenomic era. J Appl Physiol 2014;116:875-884.
13. Beall CM. Genetic changes in Tibet. High Alt Med Biol 2011;12:101-102.
14. Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. Science 2010;329:72-75.
15. Beall CM. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. Proc Natl Acad Sci 2007;104:8655-8660.
16. Barminko J, Reinholt B, Baron MH. Development and differentiation of the erythroid lineage in mammals. Dev Comp Immunol 2015. doi: 10.1016/j.dci.2015.12.012.
17. Liu J, Han X, An X. Novel methods for studying normal and disordered erythropoiesi. Sci China Life Sci 2015;58:1270-1275.
18. Moura IC, Hermine O, Lacombe C, Mayeux P. Erythropoiesis and transferrin receptors. Curr Opin Hematol 2015;22:193-198.
19. Finazzi G, Gregg XT, Barbui T, Prchal JT. Idiopathic erythrocytosis and other non-clonal polycythemias. Best Pract Res Clin Haematol 2006;19:471-482.
20. McMullin MF. The classification and diagnosis of erythrocytosis. Int J Lab Hematol 2008;30:447-459.
21. Lee G, Arcasoy MO. The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis. Eur J Intern Med 2015;26:297-302.

22. Oliver Ruiz JM, González García AE. Síndrome hipoxémico crónico. Rev Esp Cardiol 2009;9:13-22.
23. Amaru R, Miguez H, Peñaloza R, Torres G y col. Eritrocitosis patológica de altura: caracterización biológica, diagnóstico y tratamiento. Rev Med La Paz 2013;19:5-18.
24. Gonzales GF. Contribución peruana a la hematología en poblaciones nativas de altura. Acta Andina 1998;7:105.
25. Pasha MA, Newman JH. High-altitude disorders: pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. Chest 2010;137:13-19.
26. Whayne TF Jr. Cardiovascular medicine at high altitude. Angiology 2014 ;65:459-472.
27. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: morphology and clinical practice. Am J Hematol 2015;30.
28. Raedler LA. Diagnosis and management of polycythemia vera: proceedings from a multidisciplinary roundtable. Am Health Drug Benefits 2014;7:36-47.
29. Stein BL, Oh ST, Berenzon D, Hobbs GS, et al. Polycythemia vera: an appraisal of the biology and management 10 years after the discovery of JAK2 V617F. J Clin Oncol 2015;33:3953-3960.