

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.7

Tromboprofilaxis en pacientes con eritrocitosis a gran altitud

Thromboprophylaxis in erythrocytosis patients at high altitude.

Ricardo Amaru,^{1,3} Reyna Mamani,¹ Jeaneth Velarde,¹ Emma Mancilla,² Silvia Mancilla,¹ Daniela Patón,¹ Mireya Carrasco³

Resumen

OBJETIVO: Plantear estratos de riesgo trombótico y procedimientos tromboprolifáticos mediante la evaluación de variables clínicas y hematimétricas en pacientes con eritrocitosis residentes en altitudes elevadas.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte retrospectiva que evaluó los registros de pacientes diagnosticados con eritrocitosis, entre 2019 y 2023, residentes en La Paz y El Alto (Bolivia) a 3650 y 4150 metros sobre el nivel del mar, respectivamente. Se analizó la ocurrencia de eventos trombóticos, concentraciones de eritropoyetina, índice de masa corporal, hemoglobina y edad. Se planteó una estratificación de riesgo trombótico (bajo, intermedio, alto) incorporando puntuaciones concatenantes con la ocurrencia de trombosis.

RESULTADOS: Se incluyeron 636 pacientes con edad media de 53 años. Las concentraciones de eritropoyetina mayores de 30 mU/mL y edad mayor de 60 años se correlacionaron con la ocurrencia de eventos trombóticos. La obesidad y hemoglobina no se correlacionaron con trombosis. Las tasas de trombosis en los grupos de riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto fueron del 1.6, 12.5 y 30%, respectivamente. No hubo eventos trombóticos durante el tratamiento tromboprolifático.

CONCLUSIONES: La eritropoyetina incrementada y la edad mayor de 60 años son factores de riesgo trombótico en pacientes con eritrocitosis en altitud. Los estratos de riesgo trombótico albergan utilidad clínica para procedimientos tromboprolifáticos.

PALABRAS CLAVE: Eritrocitosis; trombosis; estratificación; tromboprofilaxis.

Abstract

OBJECTIVE: To propose thrombotic risk strata and thromboprophylactic procedures through the evaluation of clinical and hematimetric variables in patients with erythrocytosis residing at high altitudes.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective cohort study that included records of patients diagnosed with erythrocytosis, from 2019 to 2023, all dwellers of La Paz and El Alto (Bolivia) at 3650 and 4150 meters above sea level, respectively. Occurrence of thrombotic events, erythropoietin, body mass index, hemoglobin and age were analyzed. A thrombotic risk stratification was proposed (low, intermediate, high) incorporating scores concatenated with the occurrence of thrombosis.

RESULTS: There were included 636 patients with an average age of 53 years. Erythropoietin concentrations higher than 30 mU/mL and age older than 60 years correlated with the occurrence of thrombotic events. Obesity and hemoglobin did not correlate with thrombosis. According to the proposed risk stratification, thrombosis rates reflected 1.6%, 12.5% and 30% in low, intermediate and high risk groups, respectively. No thrombotic events were observed during the thromboprophylactic treatment.

CONCLUSIONS: Increased erythropoietin and age older than 60 years are thrombotic risk factors in patients with erythrocytosis at high altitude. Thrombotic risk stratification implies clinical utility regarding thromboprophylactic procedures.

KEYWORDS: Erythrocytosis; Thrombosis; Stratification; Thromboprophylaxis.

¹ Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina.

³ Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales. Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

² Instituto Boliviano de Oncohematología, La Paz, Bolivia.

Recibido: 7 de diciembre 2023

Aceptado: 24 de diciembre 2024

Correspondencia

Ricardo Amaru
amaru.ricardo@icloud.com

Este artículo debe citarse como:

Amaru R, Mamani R, Velarde J, Mancilla E, Mancilla S, Patón D, Carrasco M. Tromboprofilaxis en pacientes con eritrocitosis a gran altitud. Hematol Méx 2025; 1: 1-8.

ANTECEDENTES

La eritrocitosis es una enfermedad caracterizada por el incremento patológico de la masa eritrocitaria en la sangre circulante, asociada con aumento de la hemoglobina y del hematocrito por encima de los valores normales establecidos según la región. En altitudes elevadas, las eritrocitosis, como la eritrocitosis patológica de altura y la eritrocitosis secundaria, se manifiestan clínicamente a través de síntomas de hiperviscosidad sanguínea (cefalea, disnea, acúfeno, parestesias) o complicaciones sistémicas (hipertensión arterial sistémica, hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva y eventos trombóticos).¹

Entre las complicaciones sistémicas, los eventos trombóticos destacan por su relevancia clínica. Según la localización de la obstrucción, estos eventos pueden causar isquemia tisular que, en casos graves, puede resultar en necrosis irreversible.² Este estado hipercoagulable se ha asociado con factores genéticos (mutaciones del factor II y V, deficiencias de proteínas C y S y antitrombina III),³ además de otras afecciones, como procesos inflamatorios crónicos.^{4,5} Estudios previos han reportado aumento en la incidencia de trombosis en altitudes elevadas^{6,7} asociada con concentraciones incrementadas de la eritropoyetina,^{8,9} y con ciertos factores, como la edad mayor a 60 años.^{9,10}

En entornos de altitud, la eritropoyetina, hormona que regula la proliferación y diferenciación eritrocitaria, se incrementa como respuesta a la sobrerregulación del factor inducible por hipoxia (HIF), un mecanismo adaptativo típico de ambientes de baja presión atmosférica o hipoxia hipobárica.^{11,12} Este aumento de eritropoyetina contribuye a una mayor proliferación de eritrocitos, observable principalmente en la eritrocitosis secundaria, lo que incrementa la demanda de hierro para la síntesis de hemoglobina.¹³ La subsecuente deficiencia de hierro, junto con el

aumento de HIF-1 α , estimula aún más la síntesis de eritropoyetina.¹⁴ Este proceso también activa las plaquetas, incrementa el factor von Willebrand y disminuye las proteínas anticoagulantes naturales C y S,¹⁵ lo que refuerza las propiedades protrombóticas de la eritropoyetina y su relación con eventos trombóticos.^{16,17,18}

La deficiencia de hierro inhibe la función de la prolil-hidroxilasa-2 (PHD2) en la hidroxilación de HIF-2, un paso decisivo para su reconocimiento y degradación mediante proteosomas.¹⁹ Como consecuencia, se eleva el factor inducible por hipoxia y, subsecuentemente, la síntesis de eritropoyetina, lo que podría explicar la relación entre la deficiencia de hierro y el aumento de eventos trombóticos.^{8,20}

Por otro lado, la edad avanzada se asocia con mayores tasas de eventos trombóticos.²¹ Este fenómeno se atribuye al aumento de fibrinógeno y factores de coagulación (VIII y IX), sin un incremento proporcional en los factores anticoagulantes. Además, la actividad plaquetaria aumentada y los cambios anatómicos y moleculares en la pared vascular contribuyen al riesgo trombótico.^{22,23} Asimismo, la obesidad, otra afección relacionada con eritrocitosis, representa un factor de riesgo significativo de eventos trombóticos. Se ha vinculado con mayor riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso, aunque los mecanismos protrombóticos subyacentes no se comprenden completamente, lo que limita las estrategias de prevención y el tratamiento.^{24,25}

Con base en lo anterior, se infiere que la trombosis constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con eritrocitosis en altitudes elevadas.²⁶ Las estrategias terapéuticas actuales, como la aspirina y la flebotomía,^{27,28} buscan reducir el riesgo trombótico. Sin embargo, es esencial profundizar en los factores y parámetros que permitan categorizar ese riesgo e instaurar procedimientos

tromboprolifácticos adecuados, con el fin de prevenir eventos trombóticos graves y optimizar el tratamiento de la eritrocitosis en ambientes de hipoxia hipobárica. En este contexto, el objetivo de este estudio fue plantear estratos de riesgo trombótico y procedimientos tromboprolifácticos mediante la evaluación de variables clínicas y hematimétricas en pacientes con eritrocitosis residentes en altitudes elevadas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectiva, basado en la revisión de registros clínicos en el que los datos se recabaron de acuerdo con el código de ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.

Los datos analizados incluyeron información demográfica, clínica y de laboratorio obtenida en el momento del diagnóstico, durante el tratamiento y el seguimiento de pacientes con diagnóstico de eritrocitosis, eritrocitosis patológica de altura o eritrocitosis secundaria. Los pacientes fueron atendidos en consulta externa entre 2019 y 2023. Todos residían en ciudades de gran altitud: La Paz (3650 metros sobre el nivel del mar) y El Alto (4150 metros sobre el nivel del mar), en Bolivia.

La muestra se seleccionó mediante un muestreo por conveniencia con un diagrama de flujo (**Figura 1**) basado en la metodología CONSORT para optimizar los criterios de selección, por lo que se eligieron los registros clínicos que cumplían con los siguientes criterios de inclusión:

1. Diagnóstico de eritrocitosis basado en concentraciones de hemoglobina mayores a 18 g/dL en mujeres y 19 g/dL en hombres.
2. Tener al menos dos síntomas de hiperviscosidad sanguínea (cefalea, disnea, parestesia o acúfeno) o complicaciones

sistémicas, como hipertensión arterial sistémica, hipertensión arterial pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva o eventos trombóticos.

3. Residencia permanente en altitudes comprendidas entre 3650 y 4150 metros sobre el nivel del mar.¹

Se excluyeron los pacientes con policitemia vera.

Características diferenciales según riesgo de evento trombótico

Tras un análisis preliminar de los datos, la ocurrencia de eventos trombóticos fue de interés. Por lo que, para estudiar los factores implicados en la trombosis en pacientes con eritrocitosis, se consideró examinar las concentraciones de eritropoyetina, edad, índice de masa corporal (IMC) y hemoglobina.

Respecto de la eritropoyetina sérica, se consideraron cuatro parámetros: menor de 30 mU/mL, de 30 a 99 mU/mL, de 100 a 499 mU/mL y mayor o igual a 500 mU/mL. Así también, se consideraron parámetros de obesidad: IMC menor o mayor de 25; concentración de hemoglobina: menor o mayor de 22 g/dL, y edad: menor o mayor de 60 años.

La eritropoyetina y la edad fueron las variables de mayor relevancia, por lo que se eligieron para la categorización según estratos. Esto dio lugar a plantear tres niveles referentes a una estratificación de riesgo trombótico: riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto; además, se estableció una escala (puntaje) concatenante con la probabilidad de ocurrencia de los eventos trombóticos. **Cuadro 1**

Tratamiento tromboprolifáctico

Al tomar en cuenta a los pacientes con seguimiento entre 2 y 6 años (n = 133), se evaluaron

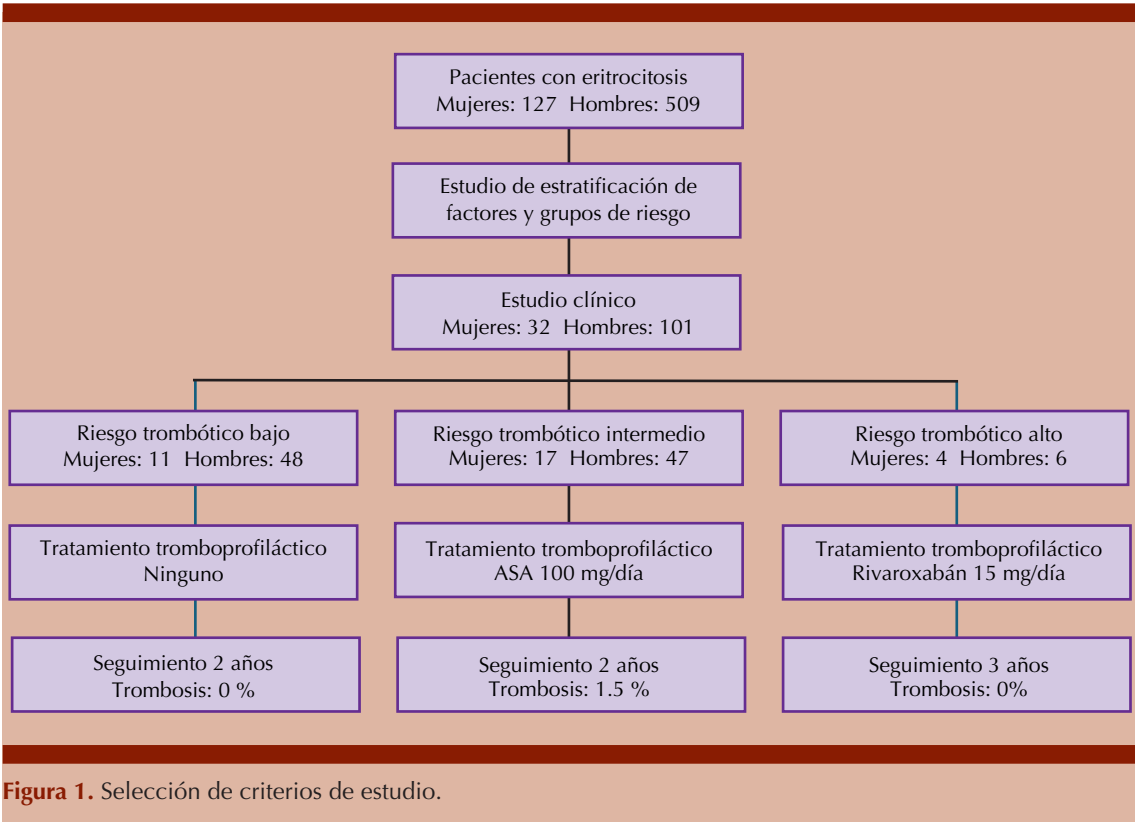


Figura 1. Selección de criterios de estudio.

Cuadro 1. Escala y estratificación de riesgo trombótico en pacientes eritrocíticos en altitudes elevadas

Variable	Puntaje
Eritropoyetina 30-99 mU/mL	1
Eritropoyetina 100-499 mU/mL	2
Eritropoyetina ≥ 500 mU/mL	3
Edad mayor de 60 años	1

Riesgo trombótico	Puntaje	Tratamiento
Bajo	0	Ninguno
Intermedio	1-2	ASA 100 mg/d
Alto	3-4	Rivaroxabán 15mg/d

Fuente: Elaboración propia.
Debido a que las variables de eritropoyetina y edad fueron relevantes, éstas constituyeron los parámetros para la estratificación de riesgo trombótico.

los distintos estratos de riesgo trombótico propuestos y el tratamiento trombotrópico administrado que albergó el siguiente esquema: los pacientes correspondientes al grupo de riesgo bajo no recibieron medicamento antitrombótico, los de riesgo intermedio recibieron 100 mg de aspirina al día y los de riesgo alto recibieron 15 mg de rivaroxabán al día.

Análisis estadísticos

Se hicieron diversos análisis estadísticos para evaluar la relación entre variables clínicas y la incidencia de trombosis en pacientes con eritrocitosis. Se usó estadística descriptiva para calcular medias y desviaciones estándar de variables como edad, índice de masa corpo-

ral (IMC) y hemoglobina. Para las pruebas de hipótesis, se utilizó la prueba χ^2 y la exacta de Fisher; se identificaron asociaciones significativas entre la incidencia de trombosis y variables como la edad avanzada (mayores de 60 años) y concentraciones elevadas de eritropoyetina ($p < 0.05$). Asimismo, se usó la prueba t de Student para comparar hemoglobina e índice de masa corporal entre grupos con y sin trombosis. Un análisis de regresión logística permitió ajustar por factores de confusión.

Los análisis se hicieron con el programa R, versión 4.3.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 636 pacientes, 127 mujeres y 509 hombres; la edad media fue de 53 años. Al correlacionar las variables con el riesgo de trombosis, la eritropoyetina sérica incrementada (> 30 mU/mL) y una edad mayor (más de 60 años) reflejaron un papel relevante en la ocurrencia de eventos trombóticos en pacientes con eritrocitosis. Como muestra el **Cuadro 2**, las distintas concentraciones de eritropoyetina agrupadas en intervalo ascendentes se correlacionaron con los estratos de riesgo de trombosis, a mayor incremento de eritropoyetina, mayor riesgo de evento trombótico; en contraste, la hemoglobi-

na y la obesidad no reflejaron relevancia como factores de riesgo.

Eritropoyetina y edad como factores de riesgo de trombosis

Las concentraciones incrementadas de eritropoyetina sérica conforme los parámetros considerados y la edad avanzada (mayor de 60 años) fueron estadísticamente diferenciales; por lo que constituyeron factores de riesgo de trombosis en los pacientes con eritrocitosis.

Respecto de la edad, el 3.4% de los pacientes menores de 60 años y el 11.3% de los mayores de 60 años padecieron trombosis.

Eritropoyetina directamente proporcional con eventos trombóticos

Las diferentes concentraciones de eritropoyetina fueron concisamente proporcionales con los porcentajes de eventos trombóticos. El 4% de los pacientes con eritropoyetina menor a 30 mU/mL tuvieron trombosis, al igual que el 7% de los sujetos con concentraciones de eritropoyetina entre 30 y 99 mU/mL, el 30% de aquéllos con eritropoyetina entre 100 y 499 mU/mL y el 67% de los pacientes con eritropoyetina mayor a 500 mU/mL. Al comparar entre los distintos

Cuadro 2. Factores de riesgo de trombosis en pacientes con eritrocitosis en la altura

	Eritropoyetina (mU/mL) n = 301				Edad (años) n = 636		Obesidad (IMC) n = 629		Hemoglobina (g/dL) n = 636	
	< 30	30-99	100-499	≥ 500	< 60	≥ 60	< 25	≥ 25	< 22	≥ 22
Hombres	163	58	13	7	344	164	38	464	378	131
Mujeres	37	14	7	2	61	67	5	122	103	24
Trombosis, n (%)	8 (3.9)	5 (6.9)	6 (30.0)	6 (66.6)	14 (3.4)	26 (11.3)	5 (11.6)	33 (5.6)	32 (6.6)	8 (5.1)
Valor p	0.000				0.000		-		-	

Datos correspondientes al momento del diagnóstico. Los datos se expresan en promedios y porcentajes. El valor p se calculó con la prueba exacta de Fisher.

IMC: índice de masa corporal.

grupos de eritropoyetina, el valor p fue significativo ($p = 0.000$).

Obesidad y hemoglobina no correlacionables con trombosis

Las concentraciones incrementadas de hemoglobina (> 22 g/dl) y la obesidad ($\text{IMC} > 30$) no conllevaron diferencias significativas como factores de riesgo de trombosis en pacientes con eritrocitosis. Incluso cifras de hemoglobina superiores a 25 g/dL y un IMC mayor de 35 no mostraron representatividad de riesgo de trombosis en estos pacientes.

Proporción de trombosis según grupos de riesgo

A 133 pacientes se les dio seguimiento de 5.3 ± 2.4 años; en su análisis se valoraron los eventos trombóticos según los distintos estratos de riesgo, correspondientes al momento del diagnóstico y en el seguimiento con tratamiento trombotrófico. De forma global, al diagnóstico se observó un 9% ($n = 12$) de ocurrencia de trombosis. Según la distribución de grupos por estratos de riesgo descrita en el **Cuadro 3**, se evidenció 1.6% ($n = 1$) de trombosis concerniente al riesgo bajo, 12.5% ($n = 8$) en el riesgo intermedio y 30% ($n = 3$) en el riesgo alto. En el seguimiento del tratamiento trombotrófico solo un paciente (1.5%) del grupo de riesgo intermedio tuvo evento trombótico durante el tratamiento.

DISCUSIÓN

A lo largo de los últimos años han surgido nuevas evidencias sobre la patogenia, los factores de riesgo y las opciones de tratamiento profiláctico de los eventos trombóticos²⁹ a fin de evitar complicaciones relacionadas con la trombosis debido a que ésta constituye una complicación trascendental en los pacientes con eritrocitosis en altitudes elevadas.

Los resultados obtenidos en este estudio reflejaron que la eritropoyetina sérica incrementada y la edad mayor a 60 años son factores de riesgo de trombosis en pacientes con eritrocitosis (eritrocitosis patológica de altura, eritrocitosis secundaria) en la altitud. La eritropoyetina, una citocina pleiotrópica que regula la eritropoyesis, la angiogénesis, citoprotección y proliferación celular,³⁰ se asocia con la trombogénesis.^{15,30,31} Asimismo, la edad se ha implicado en varios estudios relacionados con el incremento de la trombosis.^{22,32,33}

Este estudio planteó una estratificación de riesgo de trombosis (bajo, intermedio, alto) en pacientes con eritrocitosis en la altitud, en la que cada estrato de riesgo alberga características diferenciales. A la vez, se distinguen los procedimientos trombotróficos concernientes.

Las características perceptibles en el estrato de riesgo bajo albergan eventos trombóticos infrecuentes al momento del diagnóstico (1.6%), por lo que no se requiere un tratamiento trombotrófico. En consecuencia, los pacientes no muestran eventos trombóticos durante el tratamiento por eritrocitosis. Otro dato de interés en este grupo es la edad promedio de 48 años.

El estrato de riesgo intermedio se distingue por eventos trombóticos al momento del diagnóstico (12.5%), requiere ASA a manera de trombotrófico, lo que atribuye una posibilidad de presencia de evento trombótico mínima (1.5%) durante el tratamiento por eritrocitosis. Estos pacientes corresponden a una edad media de 61 años.

El estrato de riesgo alto se caracteriza por eventos trombóticos recurrentes al momento del diagnóstico (30%); se requiere trombotrófico con rivaroxabán. En consecuencia, no se observan eventos trombóticos durante el tratamiento. El promedio de edad en este grupo de pacientes fue de 63 años.

Cuadro 3. Grupos de riesgo trombótico y tratamiento tromboprolifáctico

	Riesgo bajo n = 59	Riesgo intermedio n = 64	Riesgo alto n = 10
Hombres	48	47	6
Mujeres	11	17	4
Edad $\pm$ DE	48 $\pm$ 8	61 $\pm$ 13	63 $\pm$ 12
Trombosis al diagnóstico, n (%)	1 (1.6)	8 (12.5)	3 (30)
Tratamiento	No*	Aspirina 100 mg/d	Rivaroxabán 15 mg/d***
Seguimiento (años)	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	3 $\pm$ 2
Trombosis en tratamiento, (%)	0	1** (1.5)	0

Los datos se expresan en media aritmética, desvío estándar y porcentajes.

* Algunos pacientes recibieron aspirina en algún momento de su tratamiento. ** Manifestó accidente isquémico transitorio.

*** Cuatro pacientes recibieron warfarina en algún momento de su tratamiento.

Un aspecto de importante reflexión es el descuido en la toma de medicamentos por parte de los pacientes; se observó que no todos los pacientes tomaron los medicamentos tromboprolifácticos de acuerdo con las indicaciones médicas, algunos suspendieron el tratamiento por uno o dos meses y luego lo retomaron, aspecto que representó una limitante en este estudio.

CONCLUSIONES

Este estudio da la pauta para continuar evaluando los factores de riesgo de trombosis, así como las medidas de tromboprofilaxis idóneas para pacientes con eritrocitosis en la altitud porque, por su gran heterogeneidad, representan un desafío en la práctica clínica diaria. Asimismo, proporciona perspectivas de utilidad médica referidas al tratamiento, la respuesta a éste y el pronóstico de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, et al. Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica de altura. *Rev Hematol* 2016; 17 (1): 8-20.
2. Morales OAS, Vela EV, Acosta FG, González PB, et al. Estudio PETRO: evaluación de tromboprofilaxis y riesgo
- embólico en pacientes hospitalizados en una institución de tercer nivel en Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Neumol* 2017; 29 (1): 7-18.
3. Noroña Calvachi CD. Trombofilias hereditarias. *Rev Científica Ciencia Médica* 2015; 18 (1): 43-9.
4. Esmon CT. Molecular circuits in thrombosis and inflammation. *Thromb Haemost* 2013; 109 (03): 416-20. <https://doi.org/10.1160/TH12-08-0634>
5. Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18 (9): 666-82. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00552-1>
6. Nair V, Singh S, Ashraf MZ, Yanamandra U, et al. Epidemiology and pathophysiology of vascular thrombosis in acclimatized lowlanders at high altitude: A prospective longitudinal study. *Lancet Regional Health-Southeast Asia* 2022; 3. <https://doi.org/10.1016/j.lansea.2022.05.005>
7. Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019; 181: 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>
8. Amaru R, Mamani LF, Mancilla E, Paton D, et al. Transferrin and erythropoietin increased levels correlate with thrombosis at high altitude. *Blood* 2023; 142: 5548. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-188302>
9. Olivas-Martínez A, Corona-Rodarte E, Nuñez-Zuno A, Baralles-Benítez O, et al. Causes of erythrocytosis and its impact as a risk factor for thrombosis according to etiology: experience in a referral center in Mexico City. *Blood Res* 2021; 56 (3): 166-74. <https://doi.org/10.5045/br.2021.2021111>
10. Salas Morales GA. Incidencia y caracterización de la Trombosis Venosa Profunda en los pacientes adultos con cáncer, en los hospitales: Honorio Delgado Espinoza, Goyeneche e IREN Sur 2017-2018. 2019.

11. Semenza GL. Regulation of erythropoiesis by the hypoxia-inducible factor pathway: Effects of genetic and pharmacological perturbations. *Ann Rev Med* 2023; 74: 307-19. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-102602>
12. Mallet RT, Burtcher J, Richalet J-P, Millet GP, Burtcher M. Impact of high altitude on cardiovascular health: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2021; 17: 317-35. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S294121>
13. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol* 2011; 589 (6): 1251-8. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195057>
14. Rolfs A, Kvietikova I, Gassmann M, Wenger RH. Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1. *J Biol Chem* 1997; 272 (32): 20055-62. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.32.20055>
15. Smith KJ, Bleyer AJ, Little WC, Sane DC. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res* 2003; 59 (3): 538-48. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(03\)00468-1](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(03)00468-1)
16. Stohlawetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N, Lackner E, et al. Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood* 2000; 95 (9): 2983-9. https://doi.org/10.1182/blood.V95.9.2983.009k27_2983_2989
17. Amaru R, Mancilla E, Patón D, Luna J, et al. Eritrocitosis patológicas con niveles de eritropoyetina baja e incrementada: características clínicas y laboratoriales. *Revista Médica La Paz* 2022; 28 (1): 27-32.
18. Rolfs A, Kvietikova I, Gassmann M, Wenger RH. Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1. *J Biol Chem* 1997; 272 (32): 20055-62. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.32.20055>
19. Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology (Bethesda)* 2009; 24 (2): 97-106. <https://doi.org/10.1152/physiol.00045.2008>
20. Shah BN, Zhang X, Sergueeva AI, Miasnikova GY, et al. Increased transferrin protects from thrombosis in Chuvash erythrocytosis. *Am J Hematol* 2023; 98 (10): 1532-9. <https://doi.org/10.1002/ajh.27021>
21. Méndez Osorio AP. Factores de riesgo de trombosis: Universidad de Talca (Chile). *Escuela de Tecnología Médica*; 2022.
22. Wilkerson WR, Sane DC, editors. *Aging and thrombosis. Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers, 2002.
23. Campoverde Vintimilla VA. *Tromboembolia pulmonar en pacientes adultos mayores diagnóstico y tratamiento*. 2021.
24. Raso AG. *Dislipemia y obesidad en la enfermedad tromboembólica venosa: factores de riesgo y complicaciones trombóticas*: Universidad Autónoma de Madrid; 2013.
25. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol* 2013; 20 (5): 437-44. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e3283634443>
26. Bryce-Moncloa A, Alegría-Valdivia E, Martín-San Martín S, Mauricio G, editors. *Obesidad y riesgo de enfermedad cardiovascular*. Anales de la Facultad de Medicina; 2017: UNMSM. Facultad de Medicina.
27. Amaru R, Velarde J, Mamani R, Carrasco M, et al. Tratamiento de la eritrocitosis secundaria en la altura. *Revista Médica La Paz* 2020; 26 (2): 16-23.
28. Amaru Lucana R, Vera Carrasco O. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las eritrocitosis patológicas en la altura. *Revista Médica La Paz* 2016; 22 (2): 70-7.
29. Torres DZ, Rodríguez MR, Quismondo NC, Martínez-López J. Tratamiento anticoagulante profiláctico. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2020; 13 (22): 1280-3.
30. Tobu M, Iqbal O, Fareed D, Chatha M, et al. Erythropoietin-induced thrombosis as a result of increased inflammation and thrombin activatable fibrinolytic inhibitor. *Clin Applied Thromb Hemost* 2004; 10 (3): 225-32. <https://doi.org/10.1177/107602960401000304>
31. Salvati F, Liani M. Erythropoietin and thrombotic events. *Lancet* 1998; 352 (9138): 1471.
32. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev* 2009; 23 (5): 225-9. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2009.07.002>
33. McDonald AP, Meier TR, Hawley AE, Thibert JN, et al. Aging is associated with impaired thrombus resolution in a mouse model of stasis induced thrombosis. *Thromb Res* 2010; 125 (1): 72-8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.06.005>