

## Hidroxiurea en el tratamiento de eritrocitosis secundaria en adultos mayores contraindicados para flebotomía

### Hydroxyurea for secondary erythrocytosis treatment in old patients with contraindications for phlebotomy.

Ricardo Amaru,<sup>1,4,5</sup> Oscar Vera,<sup>2</sup> Daniela Paton,<sup>1</sup> Mireya Carrasco,<sup>3</sup> Ariel Amaru<sup>3</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Evidenciar la utilidad de hidroxiurea en el tratamiento de pacientes adultos mayores con eritrocitosis secundaria contraindicados para flebotomía.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio longitudinal prospectivo realizado de marzo de 2016 a abril de 2019 en pacientes residentes en ciudades de La Paz (a 3600 msnm) y El Alto (a 4000), Bolivia, con promedio de edad de 69 años y diagnóstico de eritrocitosis secundaria a enfermedad cardiopulmonar contraindicados para flebotomías. El protocolo de tratamiento consideró atorvastatina 20 mg VO, ácido acetilsalicílico 100 mg VO e hidroxiurea 500 mg VO para remitir síntomas de hiperviscosidad sanguínea y alcanzar Hb < 18 g/dL.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 27 pacientes (14 mujeres, 13 varones). Se evidenció hasta 48 meses (n = 3) del esquema atorvastatina y ácido acetilsalicílico asociado con hidroxiurea. La dosis habitual de hidroxiurea fue de 500 mg VO día y frecuencia de administración siete veces a la semana. Los síntomas de hiperviscosidad remitieron en 74% de los pacientes desde el primer mes de tratamiento y en 100% al sexto mes. La hemoglobina disminuyó hasta alcanzar Hb < 18 g/dL en 22% de los pacientes el primer mes, en 56% el sexto y en 100% al año de tratamiento. No se observaron eventos adversos; los leucocitos y las plaquetas se mantuvieron dentro de rangos normales.

**CONCLUSIÓN:** El efecto mielosupresor de la hidroxiurea en bajas dosis es favorable para tratar eritrocitosis secundarias de difícil manejo, permite disminuir la hemoglobina, el hematócrito, los síntomas por hiperviscosidad sanguínea y evitar riesgos de deficiencia de hierro por flebotomía.

**PALABRAS CLAVE:** Hidroxiurea; eritrocitosis; flebotomía; adulto mayor.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To evidence the applicability of hydroxyurea in the treatment of elderly patients with secondary erythrocytosis contraindicated for phlebotomy.

**MATERIAL AND METHOD:** A prospective longitudinal study was done from March 2016 to April 2019 in subjects living in cities of La Paz (at 3600 masl) and El Alto (at 4000 masl), Bolivia, average age of 69 years and diagnoses of erythrocytosis secondary to cardiopulmonary disease with contraindication for phlebotomies. The treatment protocol considered atorvastatin 20 mg orally, acetylsalicylic acid 100 mg orally and hydroxyurea 500 mg orally to diminish blood hyperviscosity symptoms and reach Hb < 18 g/dL.

**RESULTS:** There were included 27 patients (14 women, 13 men). It was evidenced 48 months (n = 3) of the scheme atorvastatin and acetylsalicylic acid associated with hydroxyurea. The usual dose of hydroxyurea was 500 mg/day with a frequency of 7 times a week. Hyperviscosity symptoms decreased in 74% of patients from the first month, and 100% the sixth month of treatment. Hemoglobin decreased < 18 g/dL in 22% of patients during the first month, 56% the sixth and 100% during the year following treatment. No adverse events were observed, leukocytes and platelets remained within normal ranges.

<sup>1</sup> Unidad de Biología Celular.

<sup>2</sup> Cátedra de Farmacología.

Facultad de Medicina, UMSA, Bolivia.

<sup>3</sup> Instituto Boliviano de Oncohematología, La Paz, Bolivia.

<sup>4</sup> Academia Nacional de Ciencias de Bolivia.

<sup>5</sup> Academia Boliviana de Medicina, Bolivia.

**Recibido:** 17 de octubre 2019

**Aceptado:** 8 de enero 2020

#### Correspondencia

Ricardo Amaru  
amaru.ricardo@icloud.com

#### Este artículo debe citarse como

Amaru R, Vera O, Paton D, Carrasco M, Amaru A. Hidroxiurea en el tratamiento de eritrocitosis secundaria en adultos mayores contraindicados para flebotomía. Hematol Méx. 2020 abril-junio;21(2):77-85.

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v21i2.4104](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i2.4104)

**CONCLUSION:** Myelosuppressive effect of low-dose hydroxyurea is favorable to treat secondary erythrocytosis of difficult management, it allows to reduce hemoglobin, hematocrit, blood hyperviscosity symptoms, and to avoid risks of iron deficiency due to phlebotomy.

**KEYWORDS:** Hydroxyurea; Erythrocytosis; Phlebotomy; Aged.

## ANTECEDENTES

Los medicamentos quimioterápicos tienen actividad farmacológica que puede ser de utilidad en varias enfermedades no neoplásicas, por ejemplo, la administración de metotrexato<sup>1,2</sup> o de rituximab<sup>3,4</sup> en el tratamiento de la artritis reumatoide, la ciclofosfamida en el lupus eritematoso sistémico<sup>5,6</sup> y la hidroxiurea en otras enfermedades hematológicas.

La hidroxiurea es un fármaco que inhibe la síntesis del ADN actuando como inhibidor de la enzima ribonucleótido reductasa, sin interferir con la síntesis de ARN o de las proteínas.<sup>7,8</sup> La hidroxiurea habitualmente se administra en el tratamiento de neoplasias mieloproliferativas, como la policitemia vera;<sup>9,10</sup> sin embargo, también se prescribe en el tratamiento de enfermedades hematológicas no neoplásicas, como el síndrome de activación mastocitaria,<sup>11</sup> la anemia falciforme<sup>12,13</sup> y la eritrocitosis secundaria a cardiopatías congénitas donde su aplicabilidad ha proporcionado resultados prometedores sobre todo en edad pediátrica.<sup>14-16</sup>

Respecto a lo anterior, la eritrocitosis, caracterizada por aumento de la masa eritrocitaria, es una enfermedad hematológica frecuente en poblaciones residentes en grandes alturas y su prevalencia difiere de acuerdo con la región, altura y tiempo de residencia.<sup>17,18</sup> El tratamiento

inicial de las distintas eritrocitosis patológicas en la altura consiste en realizar flebotomías para compensar las alteraciones hemodinámicas y alcanzar la remisión de los síntomas de hiperviscosidad sanguínea. Posteriormente, el tratamiento de mantenimiento conlleva la administración de la atorvastatina que actúa como inhibidor de la eritropoyesis<sup>19</sup> y el ácido acetilsalicílico que actúa como antiagregante plaquetario.<sup>20,21</sup>

La atorvastatina es uno de los fármacos más prescritos en el mundo por su acción inhibidora de la síntesis *de novo* del colesterol, acción pleiotrópica inhibidora de la eritropoyesis, reguladora de los eventos trombóticos y de la hipertensión arterial pulmonar; por lo que este medicamento constituye uno de los más importantes para el tratamiento de las eritrocitosis patológicas.<sup>22-24</sup> Conjuntamente, el ácido acetilsalicílico es relevante no solo por su acción como antiagregante plaquetario, sino también como inhibidor de la proteína NFκB1 que está implicada en la fisiopatología de la eritrocitosis como reguladora potencial en la disminución de la eritropoyesis vía disminución de HIF1α.<sup>25-28</sup> De esta manera, el tratamiento de mantenimiento permite prevenir eventos trombóticos e incremento de la hemoglobina, alcanza 60% de respuesta favorable y 30% de respuesta parcial, datos confirmados por las experiencias de otros grupos de estudio.<sup>29</sup>

En los últimos años, también se ha observado la utilidad de la atorvastatina y el ácido acetilsalicílico asociados con la hidroxiurea, que es un fármaco de primera elección en el tratamiento de la policitemia vera. Se ha reportado que la administración de la hidroxiurea con atorvastatina y ácido acetilsalicílico tiene resultados prometedores y mejor respuesta en comparación con el tratamiento solo con hidroxiurea.<sup>30,31</sup> Algunos autores indagan que, la administración de hidroxiurea a largo plazo podría inducir eventos adversos y neoplasias secundarias,<sup>32,33</sup> sin embargo, tras experiencias con la administración de hidroxiurea durante más de 20 años en pacientes pediátricos con anemia falciforme, no se han reportado casos de cáncer inducido por este medicamento.<sup>34-36</sup>

Sentado esto, en el tratamiento de las eritrocitosis patológicas en la altura existe un grupo de pacientes mayores de 65 años con comorbilidades cardiopulmonares y metabólicas<sup>37,38</sup> en los que realizar la flebotomía resulta contraindicada debido a que este procedimiento podría empeorar la alteración hemodinámica; por lo que su tratamiento debe ser distinto a los protocolos vigentes. De esta manera, este documento pretende evidenciar la aplicabilidad de la hidroxiurea en el tratamiento de pacientes adultos mayores con eritrocitosis secundaria.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio longitudinal prospectivo, efectuado de marzo de 2016 a abril de 2019, que incluyó pacientes con diagnóstico de eritrocitosis secundaria a enfermedad cardiopulmonar contraindicados para flebotomías, todos ellos residentes en las ciudades de La Paz y El Alto, a 3600 y 4000 metros sobre el nivel del mar, respectivamente.

Los pacientes recibieron el diagnóstico de acuerdo con criterios establecidos<sup>20,39</sup> tras realizar

estudios de laboratorio (hemograma, glucemia, ácido úrico, creatinina, bilirrubinas, transaminasas, lactato deshidrogenasa, reticulocitos) y estudios de gabinete (radiografía de tórax). El diagnóstico de eventos trombóticos se confirmó con ecografía Doppler.

Previo consentimiento informado, el tratamiento se inició con hidroxiurea a dosis de 500 mg VO tres veces a la semana (lunes, miércoles y viernes), atorvastatina 20 mg/día VO horas 20:00 y ácido acetilsalicílico 100 mg/día VO en horario de almuerzo. El objetivo fue la remisión de los síntomas de hiperviscosidad sanguínea y la reducción de la concentración de hemoglobina por debajo de 18 g/dL. En casos en los que no se llegó al objetivo, la dosis de hidroxiurea se modificó a 500 mg VO cinco veces a la semana (lunes a viernes) y en los casos en los que aun así no se alcanzó el objetivo, se consideró la dosis de hidroxiurea de 500 mg VO todos los días. El seguimiento de los pacientes se realizó mensualmente por consultorio externo y después de la estabilización fue cada dos meses.

Se vigilaron los posibles eventos adversos en cada uno de los medicamentos. La hidroxiurea se vigiló manteniendo un recuento de neutrófilos mayor a 2000/ $\mu$ L y de plaquetas mayor a 100,000/ $\mu$ L. La atorvastatina se vigiló controlando la existencia de dolores musculares y la dosificación de creatinfosfocinasa (CPK). El ácido acetilsalicílico se vigiló controlando la existencia de sangrados, sobre todo epistaxis, gingivorragia o petequias.

El registro y análisis de datos se realizó a través del programa Microsoft Office Excel versión 16.23 (190309).

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 27 pacientes, 14 mujeres y 13 varones, con promedio de edad

de 69 años; 4 pacientes tenían fibrosis pulmonar y 23 EPOC.

En 16 pacientes se encontraron comorbilidades como hipertensión arterial sistémica (n = 7), obesidad grado II (n = 8) y evento trombotico (n = 1), otros datos extraídos de las historias clínicas se describen en el **Cuadro 1**.

#### Dosis habitual de hidroxiurea y frecuencia de administración

La dosis habitual de hidroxiurea fue de 500 mg/día VO y la frecuencia de administración fue de 7 veces a la semana. De los 27 pacientes tratados, 7 pacientes permanecieron con hidroxiurea 500 mg 3 veces a la semana, 3 pacientes con hidroxiurea 500 mg 5 veces a la semana, 16 pacientes con hidroxiurea 500 mg 7 veces a la semana y solo un paciente con hidroxiurea 1000 mg 7 veces a la semana; en este último la dosis se aumentó debido a que ni los síntomas de hiperviscosidad ni las concentraciones de hemoglobina alcanzaban el objetivo pretendido.

Este esquema de tratamiento, atorvastatina y ácido acetilsalicílico asociadas con hidroxiurea, permaneció de forma continua; al momento del

estudio, se evidenció que tres pacientes continuaron recibiendo este tratamiento por más de 48 meses.

#### Remisión de los síntomas de hiperviscosidad

Los síntomas de hiperviscosidad sanguínea remitieron desde el primer mes de tratamiento en 74% de los pacientes y solo 26% persistió con síntomas de hiperviscosidad, pero en menor grado que al momento del diagnóstico. Al sexto mes de tratamiento, los síntomas de hiperviscosidad remitieron en todos los pacientes, esta remisión persistió de modo continuo hasta el momento del estudio (**Cuadro 2**).

#### Disminución de hemoglobina a concentraciones objetivo

La concentración de hemoglobina disminuyó progresivamente hasta alcanzar el objetivo establecido (hemoglobina menor de 18 g/dL). Se evidenció que, en el primer mes de tratamiento 22% de los pacientes alcanzó el objetivo, al sexto mes fue 56% y al año de tratamiento el 100% de los pacientes (**Cuadro 2**).

#### Ausencia de eventos adversos

El recuento de leucocitos y plaquetas se mantuvo dentro de los parámetros normales, ningún paciente tuvo neutrófilos por debajo de 2000/ $\mu$ L, ni plaquetas por debajo de 100,000/ $\mu$ L (**Cuadro 2**). Asimismo, ningún paciente tuvo eventos colaterales por la administración de atorvastatina y ácido acetilsalicílico.

## DISCUSIÓN

El tratamiento de la eritrocitosis en habitantes a grandes alturas requiere considerar elementos como la caracterización de las distintas eritrocitosis patológicas en la altura,<sup>17,18</sup> sus criterios de diagnóstico<sup>20</sup> y protocolos de tratamiento;<sup>19,21</sup>

**Cuadro 1.** Características clínicas de los pacientes

<b>Número de pacientes</b>	<b>27</b>
Género F/M (n)	14/13
Edad en años (media $\pm$ DS)	69 $\pm$ 11.8
Eritropoyetina, mUI/mL (media $\pm$ DS)	31 $\pm$ 18
<b>Diagnóstico</b>	
Fibrosis pulmonar	4
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	23
<b>Comorbilidad</b>	
Hipertensión arterial sistémica	7
Obesidad > grado 2 (n)	8
Evento trombotico (n)	1

Cuadro 2. Evolución de variables clínicas y datos hematológicos de los pacientes durante el tratamiento

Seguimiento	Diagnóstico (n = 27)	Mes 1 (n = 27)	Mes 6 (n = 16)	Mes 12 (n = 11)	Mes 24 (n = 11)	Mes 36 (n = 7)	Mes 48 (n = 3)
Hemoglobina (g/dL)	20.0 ± 1.3	18.1 ± 1.6	18.7 ± 2.0	18.3 ± 1.4	18.6 ± 1.7	17.9 ± 0.8	18.4 ± 0.9
VCM (fl)	81 ± 9	83 ± 9	89 ± 6	93 ± 8	90 ± 9	91 ± 8	94 ± 2
Leucocitos (/mL)	5832 ± 1638	5527 ± 1582	5119 ± 2388	5164 ± 1415	5027 ± 1089	5781 ± 1181	7000 ± 2107
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL)	167 ± 56	163 ± 49	155 ± 37	148 ± 39	147 ± 35	176 ± 35	124 ± 29
Hiperviscosidad Remisión sí/no	0/27	20/7	16/0	11/0	11/0	7/0	3/0
Hemoglobina (< 18 g/dL) sí/no	0/27	6/21	9/7	11/0	11/0	7/0	3/0

Los datos se expresan en media aritmética y desviación estándar.

estos últimos implican ajustes y adaptaciones según las características de los pacientes. En este estudio, el protocolo planteado para el tratamiento de pacientes adultos mayores de 65 años con eritrocitosis secundaria a enfermedad cardiopulmonar, con contraindicación para flebotomía, considera la administración de atorvastatina y ácido acetilsalicílico junto con bajas dosis de hidroxiurea.

La atorvastatina es uno de los medicamentos más prescritos en la práctica clínica,<sup>40</sup> sus efectos pleiotrópicos benefician a pacientes con diagnósticos como eritrocitosis patológica, hipertensión arterial pulmonar<sup>21,22</sup> y tromboembolismo.<sup>23</sup> Estudios *in vitro* e *in vivo* de los efectos de las estatinas como antitrombóticos, antiproliferativos y proapoptóticos muestran los beneficios clínicos en pacientes con eritrocitosis secundaria.<sup>31,41</sup> La atorvastatina también disminuye los daños pulmonares producidos por hipertensión arterial pulmonar por medio de la inhibición de mecanismos antiinflamatorios<sup>23,24</sup> y mecanismos de señalización de RhoA/Rho cinasa (ROCK).<sup>42-44</sup> Igualmente, las acciones pleiotrópicas de atorvastatina tienen un papel importante en la prevención de trombosis venosa profunda y el síndrome posttrombótico, sobre todo en pacientes sin tratamiento de anticoagulación o sin terapia de antiagregantes plaquetarios.<sup>21</sup> Por último, la atorvastatina puede actuar como activador de la telomerasa y potencialmente como geroprotector efectivo beneficiando a pacientes adultos mayores.<sup>45</sup>

El ácido acetilsalicílico forma parte del protocolo de tratamiento de la policitemia vera;<sup>46</sup> sin embargo, también se ha evidenciado su utilidad en el tratamiento de la trombocitosis esencial<sup>47</sup> y las eritrocitosis patológicas. En dosis bajas, el ácido acetilsalicílico funciona como antiagregante plaquetario e inhibidor de la eritropoyesis suscitando un efecto antiproliferativo en los eritrocitos que resulta beneficioso para la prevención de eventos trombóticos,<sup>48</sup> estos datos son corrobo-

rados por reportes de otros grupos de estudio que mostraron el efecto supresor del ácido acetilsalicílico inyectando tres dosis de 5 mg de ácido acetilsalicílico a intervalos de 4 horas en ratones sanos evidenciando depresión de la eritropoyesis en 35%.<sup>49</sup> De este modo, el ácido acetilsalicílico es de utilidad en pacientes con eritrocitosis secundaria en los que los eventos trombóticos, entre otros síntomas, están incrementados en relación con otros tipos de eritrocitosis.<sup>17,50,51</sup> Además, estudios recientes han evidenciado la acción del ácido acetilsalicílico como inhibidor en NFκB1 disminuyendo la eritropoyesis a través de la inhibición del HIF 1α.<sup>26-28</sup>

La hidroxiurea se ha prescrito no solo en el tratamiento de la policitemia vera, sino también en enfermedades no neoplásicas, como el síndrome de activación mastocitaria,<sup>11</sup> la anemia falciforme<sup>12,13</sup> y eritrocitosis secundaria a cardiopatías congénitas.<sup>14-16</sup> El ácido acetilsalicílico influye en varios factores críticos contribuyendo a la reducción de la hiperviscosidad y la reología de la sangre, incluidos el hematócrito, la hemoglobina, el recuento y morfología de los eritrocitos.<sup>52-54</sup> También puede valorarse el efecto mielosupresor del ácido acetilsalicílico en dosis bajas para disminuir suficientemente la hemoglobina, el hematócrito, así como los síntomas por hiperviscosidad sanguínea, además de evitar la leucopenia o trombocitopenia.

La administración de 500 mg VO de hidroxiurea en los pacientes tratados de este estudio permitió disminuir la concentración de la hemoglobina a concentraciones objetivo (Hb < 18 g/dL) desde el primer mes de tratamiento, un elemento importante considerando que la concentración de hemoglobina menor a 18 g/dL reduce directamente la viscosidad de la sangre, mejora la perfusión y el suministro de oxígeno a los tejidos.<sup>55</sup>

En relación con los posibles eventos adversos, se ha reportado probable leucemogenicidad de la

hidroxiurea en la policitemia vera que va desde la inexistencia hasta 11.5% después de 10 años de exposición, sin verdadero riesgo definido;<sup>56</sup> no obstante, la comparación de los efectos de hidroxiurea en una neoplasia mieloproliferativa frente a enfermedades no neoplásicas puede no ser apropiada.

Reportes de estudios realizados en pacientes pediátricos que recibieron hidroxiurea por enfermedad cardíaca congénita<sup>15,16</sup> evidenciaron que el tratamiento con hidroxiurea no produjo complicaciones graves, ninguno padeció neutropenia grave ni trombocitopenia sintomática y que la reducción de la dosis revirtió rápidamente cualquier mielosupresión leve. Asimismo, otros reportes dan cuenta de más de 14 años de experiencia en la administración a largo plazo de hidroxiurea en la anemia de células falciformes donde algunos informan efectos secundarios infrecuentes, como cambios en la piel y uñas o formación de úlceras en las piernas,<sup>57,58</sup> pero hasta la fecha no se ha demostrado ningún aumento del riesgo de malignidad.<sup>59-61</sup>

Evaluar el riesgo de mutagénesis con la administración de hidroxiurea en una condición no maligna como la eritrocitosis secundaria es inconsistente considerando un periodo de tratamiento relativamente corto, tal es el caso de este estudio con un seguimiento máximo de cuatro años y baja dosificación del fármaco. En relación con efectos secundarios, en este estudio no se observaron, pero se considera relevante continuar la vigilancia para conocer el potencial de aparición de estos efectos en pacientes sin enfermedades oncohematológicas.

Otro punto importante que converge en este estudio es la evaluación y el tratamiento de la deficiencia de hierro concurrente, un factor importante en los pacientes con eritrocitosis secundaria considerando que las flebotomías repetidas conducen a deficiencia de hierro,

afectan negativamente la eritropoyesis y conllevan microcitosis.<sup>62</sup> Se ha reconocido la rigidez relativa de los glóbulos rojos deficientes en hierro<sup>63-65</sup> y se considera un peligro significativo por flebotomía excesiva en este contexto clínico. Incluso en un hematócrito relativamente normal los eritrocitos con microcitosis pueden aumentar de manera importante la viscosidad sanguínea y conducir al desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina,<sup>66</sup> por lo que será importante considerar que sin la corrección diligente de la deficiencia de hierro la terapia con hidroxiurea puede no ser eficiente.

Aún así, la hidroxiurea proporciona dos efectos benéficos en el contexto de las eritrocitosis secundarias en adultos mayores contraindicados para flebotomía: la disminución del número de eritrocitos a través de la mielosupresión y el cambio en la morfología al inducir macrocitos con aumento de VCM. Ambos efectos juntos conducen a la reducción de los síntomas de hiperviscosidad. Asimismo, estos efectos benéficos de la terapia con hidroxiurea también evitarían los riesgos de agotamiento del hierro que se producen en los casos con flebotomías recurrentes. La evidencia de toxicidad mínima en éste y en reportes de otros grupos de estudio sugiere que la hidroxiurea puede ser una alternativa terapéutica adecuada y segura.

## CONCLUSIÓN

La administración de hidroxiurea puede ser de utilidad en el tratamiento de las eritrocitosis secundarias de difícil manejo que involucran contraindicaciones para la flebotomía además del estado general malo de los pacientes, esto referido a la importante morbilidad asociada con eritrocitosis secundaria en pacientes adultos mayores con afección cardiopulmonar. Estudios prospectivos posteriores deben considerar una cohorte más grande de pacientes con eritrocitosis secundaria, particularmente un seguimiento de

mayor alcance justificable para evaluar los riesgos y beneficios a largo plazo de esta novedosa intervención terapéutica.

## REFERENCIAS

1. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther* 2014;36(3):427-35. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014.
2. Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, Cantagrel A, Wendling D, Le Loët X, et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2011;78(6):587-92. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.01.010.
3. Bagust A, Boland A, Hockenhull J, Fleeman N, Greenhalgh J, Dundar Y, et al. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess* 2009;13(Suppl 2):23-9.
4. Mena-Vázquez N, Manrique-Arija S, Ureña-Garnica I, Romero-Barco CM, Jiménez-Núñez FG, Coret V, et al. Efficiency of different doses of rituximab in rheumatoid arthritis. *Reumatología Clínica (English Edition)* 2016;12(3):139-45. DOI: 10.1016/j.reumae.2015.07.002
5. Jiménez AT, Vallejo ES, Cruz MZ, Cruz AC, Jara BS. Macrophage activation syndrome as the initial manifestation of severe juvenile onset systemic lupus erythematosus. Favorable response to cyclophosphamide. *Reumatología Clínica (English Edition)* 2014;10(5):331-5. DOI: 10.1016/j.reumae.2013.12.009.
6. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Treatment of systemic lupus erythematosus: myths, certainties and doubts. *Medicina clínica* 2013;141(12):533-42. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.02.014.
7. Fishbein WN, Carbone PP. Hydroxyurea: mechanism of action. *Science*. 1963;142(3595):1069-70.
8. Yarbro JW, editor Mechanism of action of hydroxyurea. *Semin Oncol* 1992;19(3 Suppl 9):1-10.
9. Maffioli M, Mora B, Passamonti F. Polycythemia vera: From new, modified diagnostic criteria to new therapeutic approaches. *Clin Adv Hematol Oncol* 2017;15(9):700-7.
10. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92(1):94-108. DOI: 10.1002/ajh.24607.
11. Afrin LB. Utility of hydroxyurea in mast cell activation syndrome. *Exp Hematol Oncol* 2013;2(1):28. DOI: 10.1186/2162-3619-2-28.
12. Cabana MD, Kanter J, Marsh AM, Treadwell MJ, Rowland M, Stemmler P, et al. Barriers to Pediatric Sickle Cell Disease Guideline Recommendations. *Global Pediatric Health* 2019;6:2333794X19847026. doi: 10.1177/2333794X19847026.

13. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(11):1749-58. DOI: 10.1517/14740338.2015.1088827.
14. Reiss UM, Bensimhon P, Zimmerman SA, Ware RE. Hydroxyurea therapy for management of secondary erythrocytosis in cyanotic congenital heart disease. *Am J Hematol* 2007;82(8):740-3. DOI: 10.1002/ajh.20925.
15. Cornu P. Long-term hematological management of cyanotic congenital heart diseases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994;87(11):1413-20.
16. Triadou P, Maier-Redelsperger M, Krishnamoorthy R, Deschamps A, Casadevall N, Dunda O, et al. Fetal haemoglobin variations following hydroxyurea treatment in patients with cyanotic congenital heart disease. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994;36(5):367-72.
17. Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, Aguilar M, Miguez H, et al. Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica de altura. *Revista de Hematología* 2016;17(1):8-20.
18. Colleen GJ, Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude. *High Alt Med Biol.* 2001;2(2):257-79. DOI: 10.3390/genes10020150.
19. Amaru R, Villarroel M, Miguez H, Peñaloza R, Torres G, Barbui T, et al. Hematopoietic progenitor cells from patients with chronic mountain sickness lack the JAK2V617F mutation, show hypersensitivity to erythropoietin and are inhibited by statins. *Am Soc Hematology* 2009. DOI: 10.1182/blood.V114.22.1894.1894.
20. 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.
21. Amaru R, Vera O, Miguez H, Peñaloza R, Torres G, Velarde J, et al. Mecanismo molecular de las estatinas en el tratamiento de la eritrocitosis patológica de altura. *Revista Médica La Paz.* 2013;19(2):19-27.
22. Brinkkoetter PT, Gottmann U, Schulte J, Van Der Woude F, Braun C, Yard B. Atorvastatin interferes with activation of human CD4+ T cells via inhibition of small guanosine triphosphatase (GTPase) activity and caspase-independent apoptosis. *Clin Exp Immunol* 2006;146(3):524-32. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2006.03217.x.
23. Lassila R, Jula A, Pitkaniemi J, Haukka J. The association of statin use with reduced incidence of venous thromboembolism: a population-based cohort study. *BMJ open* 2014;4(11):e005862. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005862>.
24. Kozarov E, Padro T, Badimon L. View of statins as antimicrobials in cardiovascular risk modification. *Cardiovasc Res* 2014;102(3):362-74. DOI: 10.1093/cvr/cvu058.
25. Tafani M, Pucci B, Russo A, Schito L, Pellegrini L, Perrone G, et al. Modulators of HIF1 $\alpha$  and NF $\kappa$ B in Cancer Treatment: Is it a Rational Approach for Controlling Malignant Progression? *Front Pharmacol* 2013;4(13). doi: 10.3389/fphar.2013.00013.
26. Zhang M-Y, Sun S-C, Bell L, Miller BA. NF- $\kappa$ B transcription factors are involved in normal erythropoiesis. *Blood* 1998;91(11):4136-44.
27. Van Uden P, Kenneth NS, Rocha S. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  by NF- $\kappa$ B. *Biochem J* 2008;412(3):477-84. doi: 10.1042/BJ20080476.
28. Görlach A, Bonello S. The cross-talk between NF- $\kappa$ B and HIF-1: further evidence for a significant liaison. *Biochem J* 2008;412(3):e17-e9. DOI: 10.1042/BJ20080920.
29. Canaviri C, María A, Mamani P, Phillco Lima P. Prevalencia de síndrome metabólico y factores asociados en personal de salud dependiente del gobierno municipal de la ciudad de El Alto (4050 msnm), 2013. *Revista Médica La Paz* 2016;22(1):27-35.
30. Amaru R, Amaru A, Miguez H, Torres G, Mamani J, Aguilar M, et al. Successful treatment of HU-refractory polycythemia vera with atorvastatin and low dose hydroxyurea. Results from a pilot study in Bolivia. *Blood* 2015. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.5621.5621>.
31. Hasselbalch HC, Riley CH. Statins in the treatment of polycythaemia vera and allied disorders: an anti-thrombotic and cytoreductive potential? *Leukemia Research* 2006;30(10):1217-25. DOI: 10.1016/j.leukres.2005.12.018.
32. Chaîne B, Neonato M-G, Girot R, Aractingi S. Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with sickle cell disease. *Arch Dermatol* 2001;137(4):467-70.
33. Kattamis A, Lagona E, Orfanou I, Psichou F, Ladis V, Kanavakis E, et al. Clinical response and adverse events in young patients with sickle cell disease treated with hydroxyurea. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21(4):335-42. DOI: 10.1080/08880010490440473.
34. Brousseau DC, Richardson T, Hall M, Ellison AM, Shah SS, Raphael JL, et al. Hydroxyurea use for sickle cell disease among medicaid-enrolled children. *Pediatrics* 2019:e20183285. DOI: 10.1542/peds.2018-3285.
35. Thomas R, Dulman R, Lewis A, Notarangelo B, Yang E. Prospective longitudinal follow-up of children with sickle cell disease treated with hydroxyurea since infancy. *Pediatr Blood Cancer* 2019:e27816. DOI: 10.1002/pbc.27816.
36. Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, Ohene-Frempong K, Wang W, Daeschner C, et al. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. *Blood* 1999;94(5):1550-4.
37. Guzmán Guzmán RE. EPOC en el adulto mayor: control de síntomas en consulta del Médico de Familia. *Revista Clínica de Medicina de Familia* 2008;2(5):244-9.
38. Díaz Lazo A. Cor pulmonale crónico: aspectos clínicos epidemiológicos en adultos de altura 2000-2006. *Rev Peru Cardiol (Lima)* 2009;35(1):44-52.
39. Finazzi G, Gregg XT, Barbui T, Prchal JT. Idiopathic erythrocytosis and other non-clonal polycythemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2006;19(3):471-82.



- <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.1016%2Fj.beha.2005.07.006>.
40. Soto Hernández KA, Loza Escutia O, García Mendoza N, Rodríguez Galván KG, Sánchez-Reyes L, Fanghanel Salmón G. Estatinas en adultos mayores, una población creciente. *Rev Fac Med (México)* 2013;56(1):19-29.
  41. Gazzo P, Proto MC, Gangemi G, Malfitano AM, Ciaglia E, Pisanti S, et al. Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer. *Pharmacol Rev* 2012;64(1):102-46. DOI:10.1124/pr.111.004994.
  42. Girgis RE, Mozammel S, Champion HC, Li D, Peng X, Shimoda L, et al. Regression of chronic hypoxic pulmonary hypertension by simvastatin. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;292(5):L1105-10. DOI: 10.1152/ajplung.00411.2006.
  43. Oka M, Fagan K, Jones P, McMurtry I. Therapeutic potential of RhoA/Rho kinase inhibitors in pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol* 2008;155(4):444-54. doi: 10.1038/bjp.2008.239.
  44. Wilkins MR, Ali O, Bradlow W, Wharton J, Taegtmeier A, Rhodes CJ, et al. Simvastatin as a treatment for pulmonary hypertension trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(10):1106-13. doi: 10.1164/rccm.2009111-699OC.
  45. Strazhesko ID, Tkacheva ON, Akasheva DU, Dudinskaya EN, Plokhova EV, Pykhtina VS, et al. Atorvastatin therapy modulates telomerase activity in patients free of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Front Pharmacol* 2016;7:347. doi: 10.3389/fphar.2016.00347.
  46. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350(2):114-24. DOI: 10.1056/NEJMoa035572.
  47. Randi ML, Rossi C, Fabris F, Menapace L, Girolami A. State-of-the-Art Review: Aspirin seems as effective as myelosuppressive agents in the prevention of rethrombosis in essential thrombocythemia. *Clin Applied Thromb Hemost* 1999;5(2):131-5. DOI: 10.1177/107602969900500210.
  48. Alvarez-Larran A, Besses C. Antiplatelet therapy in the management of myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep* 2014;9(4):319-23. DOI: 10.1007/s11899-014-0226-1.
  49. Giglio M, Santoro R, Bozzini C. Suppressive effect of acetylsalicylic acid on erythropoietin-responsive cells in mice. *Acta Physiolo Pharmacol Latinoam* 1984;34(3):229-34.
  50. Limmroth V, Katsarava Z, Diener HC. Acetylsalicylic acid in the treatment of headache. *Cephalalgia* 1999;19(6):545-51. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1999.019006545.x.
  51. Randjelović P, Veljković S, Stojiljković N, Sokolović D, Ilić I, Laketić D, et al. The beneficial biological properties of salicylic acid. *Acta Facultatis Medicae Naisensis* 2015;32(4):259-65. <https://doi.org/10.1515/afmna-2015-0026>
  52. Burns ER, Reed LJ, Wenz B. Volumetric erythrocyte macrocytosis induced by hydroxyurea. *Am J Clin Pathol* 1986;85(3):337-41. DOI: 10.1093/ajcp/85.3.337.
  53. Ballas SK, Dover GJ, Charache S. Effect of hydroxyurea on the rheological properties of sickle erythrocytes in vivo. *Am J Hematol* 1989;32(2):104-11. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830320206>.
  54. Stevens MR. Hydroxyurea: an overview. *J Biol Regul Homeost Agents* 1999;13(3):172-5.
  55. Kontras SB, Bodenberder JG, Craenen J, Hosier D. Hyperviscosity in congenital heart disease. *J Pediatrics* 1970;76(2):214-20. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(70\)80165-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(70)80165-2).
  56. Silver RT. Treatment of polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost* 2006;32(4 Pt 2):437-42. DOI: 10.1055/s-2006-942765.
  57. O'Branski EE, Ware RE, Prose NS, Kinney TR. Skin and nail changes in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(5):859-61. Doi : 10.1067/mjd.2001.113471.
  58. Kersgard C, Osswald MB. Hydroxyurea and sickle cell leg ulcers. *Am J Hematol* 2001;68(3):215-6. DOI: 10.1002/ajh.1183.
  59. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, Wynn LW, Lane PA, Scott JP, et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood* 2005;106(7):2269-75. doi: 10.1182/blood-2004-12-4973.
  60. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003;289(13):1645-51. DOI: 10.1001/jama.289.13.1645.
  61. Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, Pickens CV, Mortier NA, Howard TA, et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103(6):2039-45. DOI: 10.1182/blood-2003-07-2475.
  62. Cortés A, Jiménez ML, Fajardo A, Valencia G, Marín MC, Sandoval N. Deficiencia de hierro en donantes de sangre. *Colombia Médica* 2005;36(1):34-9.
  63. Yip R, Mohandas N, Clark MR, Jain S, Shohet SB, Dallman PR. Red cell membrane stiffness in iron deficiency. *Blood* 1983;62(1):99-106. DOI: 10.1182/blood.V62.1.99.blood-journal62199.
  64. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, Rampling MW, Bayne S, Harries C, et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(2):356-65. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.040.
  65. Brandao MM, Castro MdLR, Fontes A, Cesar CL, Costa FF, Saad ST. Impaired red cell deformability in iron deficient subjects. Clinical hemorheology and microcirculation. 2009;43(3):217-21. DOI: 10.3233/CH-2009-1211.
  66. Ghosh K. Non haematological effects of iron deficiency - a perspective. *Indian J Med Sci* 2006;60(1):30-7. DOI: 10.4103/0019-5359.19676.