



## TRATAMIENTO DE LA ERITROCITOSIS SECUNDARIA EN LA ALTURA

### TREATMENT OF SECONDARY ERYTHROCYTOSIS AT HIGH ALTITUDE

Amaru Ricardo<sup>1,2</sup>, Velarde Jeaneth<sup>2</sup>, Mamani Reyna<sup>2</sup>, Carrasco Mireya<sup>2</sup>, Patón Daniela<sup>2</sup>, Amaru Ariel<sup>2</sup>

RECIBIDO: 01/08/2020

ACEPTADO: 10/11/2020

#### RESUMEN

**Introducción:** La Eritrocitosis Secundaria (ES) está caracterizada por eritropoyetina sérica elevada y complicaciones como eventos trombóticos, Hipertensión Arterial Sistémica e Hipertensión Arterial Pulmonar. Su etiología está relacionada con EPOC u obesidad y es la eritrocitosis más frecuente (90%) en la altura. El tratamiento farmacológico base conlleva atorvastatina y aspirina.

**Objetivo:** describir los resultados del tratamiento con atorvastatina y aspirina en eritrocitosis secundarias asociadas a EPOC u obesidad.

**Material y método:** Estudio prospectivo longitudinal que incluyó 101 pacientes con ES (ES asociada a EPOC=25, ES asociada a obesidad=76), residentes en ciudades de La Paz (3650 msnm) y El Alto (4000 msnm). Se realizó estudios clínicos y laboratoriales. El tratamiento contempló dos fases; la primera, constituida por flebotomías; la segunda, por tratamiento con 20 mg de Atorvastatina VO/día y 100 mg de ASA VO día. Tras dos años de seguimiento de pacientes, se evaluó la respuesta al tratamiento.

**Resultados:** El tratamiento alcanzó un 80 % de respuesta favorable en pacientes con ES a EPOC (Remisión Completa 44 % y Parcial 36 %) y un 53% en pacientes con ES a Obesidad (Remisión Completa 30 % y Parcial 23 %) reflejando mayor beneficio en aquellos con grados de obesidad moderada (53%) y severa (60%).

**Conclusión:** El tratamiento con atorvastatina y aspirina beneficia más a pacientes con ES a EPOC que a pacientes con ES a Obesidad. Se requiere mejorar los resultados del tratamiento considerando la inclusión de otros fármacos y medidas para bajar de peso.

**Palabras Clave:** eritrocitosis secundaria, tratamiento, atorvastatina, aspirina

1. Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz, Bolivia
2. Instituto Boliviano de Oncohematología Paolo Belli, La Paz, Bolivia

**Correspondencia:**

Ricardo Amaru

Email: amaru.ricardo@icloud.com

Unidad de Biología Celular,

Facultad de Medicina,

Universidad Mayor de San Andrés,

La Paz, Bolivia

**ABSTRACT**

**Introduction:** Secondary Erythrocytosis (SE) is characterized by increased serum erythropoietin and complications such as thrombotic events, Systemic Arterial Hypertension and Pulmonary Arterial Hypertension. Its etiology is related to COPD or obesity and represents the most frequent erythrocytosis (90%) at high altitude. The basis pharmacological treatment entails atorvastatin and aspirin.

**Objective:** to describe the results of administering atorvastatin and aspirin for treating secondary erythrocytosis associated with COPD or obesity.

**Material and method:** Longitudinal prospective study that included 101 patients with SE (SE associated with COPD = 25, SE associated with obesity = 76) residing at high altitude (La Paz 3650 m, El Alto 4000 m). Clinical and laboratory studies were carried out. The treatment involved two phases: therapeutic phlebotomies and then treatment with 20 mg of Atorvastatin daily by mouth and 100 mg of ASA daily by mouth. The response to treatment was evaluated after 2-years follow-up.

**Results:** The treatment achieved a favorable response 80% in patients with SE associated to COPD (Complete Remission 44%, Partial Remission 36%), and 53% in patients with SE associated to Obesity (Complete Remission 30%, Partial Remission 23%) as well as a higher benefit in those with Class I (53%) and Class II obesity (60%).

**Conclusion:** Treatment with atorvastatin and aspirin is more beneficial in patients with SE to COPD than patients with SE to Obesity. The inclusion of other drugs and weight loss measures is necessary to improve treatment results.

**Key words:** secondary erythrocytosis, treatment, atorvastatin, aspirin

**INTRODUCCIÓN**

Las Eritrocitosis Secundarias (ES) constituyen el 90% de las eritrocitosis observadas en consulta médica en la altura y tienen como característica común presentar una eritropoyetina sérica (Epo) elevada y eventos trombóticos, considerando que este grupo de pacientes generalmente presenta factores de riesgos cardiovasculares<sup>(1-3)</sup>. Asimismo, las ES tienen características particulares que requieren un tratamiento particular como en las asociadas a enfermedades oncológicas o estenosis de arteria renal<sup>(4-9)</sup>. De esa forma, con fines prácticos y de tratamiento, las ES se pueden agrupar en adquiridas y congénitas (Esquema N° 1).

La etiología diversa de la ES hace necesario proponer fármacos que puedan controlar la etiopatogenia de la eritropoyesis y las complicaciones presentes en las eritrocitosis como los eventos trombóticos (TVP), Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) y

la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)<sup>(10-12)</sup>.

El tratamiento de la ES ha recurrido a medidas terapéuticas como la flebotomía<sup>(2, 13-16)</sup>, la eritroaféresis<sup>(17-19)</sup>, el uso de broncodilatadores como agentes coadyuvantes a mejorar la ventilación pulmonar<sup>(20-22)</sup> y el empleo de distintos fármacos científicamente reportados<sup>(23-25)</sup>. En los últimos años, se ha incluido fármacos como la teofilina por su efecto broncodilatador en el tratamiento de la ES asociada a EPOC<sup>(20-22)</sup>, la metformina por su efecto regulador del peso corporal y su capacidad de inhibir la eritropoyesis en la ES asociada a obesidad<sup>(26-28)</sup> y, recientemente el ascorbato en la ES asociada a incremento de testosterona como un inhibidor de la eritropoyesis vía disminución del factor inductor de la hipoxia (HIF) y eritropoyetina (Epo)<sup>(26, 29-31)</sup>.

En nuestro contexto, la atorvastatina (ATV) y el ácido acetil salicílico (ASA) se han constituido la base del tratamiento farmacológico de la ES por su actividad

inhibitoria de la eritropoyesis que bloquea la vía del mevalonato a través de la inhibición de la HMG-CoA Reductasa, la agregación antiplaquetaria e inhibición del gen NFKB1 <sup>(32, 33)</sup>. De este modo, el presente capítulo describe los resultados obtenidos del tratamiento con ATV y ASA en las eritrocitosis secundarias más frecuentes, ES asociada a EPOC y ES asociada a obesidad.

**Esquema N° 1. Clasificación de la Eritrocitosis Secundaria según importancia clínica**

|  |
|--|
| a. Adquiridas  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>· Secundaria a EPOC                             <ul style="list-style-type: none"> <li>· Neumoconiosis (silicosis)</li> <li>· Secuelas de Tuberculosis pulmonar</li> <li>· Fibrosis pulmonar</li> </ul> </li> <li>· Secundaria a Obesidad / Síndrome metabólico</li> <li>· Síndrome de apnea del sueño</li> <li>· Cardiopatías adquiridas</li> <li>· Tabaquismo</li> <li>· Testosterona incrementada</li> </ul> |
| b. Congénitas  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>· Cardiopatías congénitas</li> <li>· Estenosis de arteria renal</li> </ul>  |

La presente clasificación se desarrolla sobre la base de la frecuencia de presentación y la importancia clínica para el tratamiento de las ES en la altura.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio prospectivo longitudinal que incluyó 101 personas distribuidas en dos grupos: 25 pacientes con Eritrocitosis Secundaria asociada a EPOC (ES a EPOC) y 76 con Eritrocitosis Secundaria asociada a obesidad (ES a Obesidad), todos ellos con radicatura en las ciudades de La Paz y El Alto a 3650 y 4000 m s. n. m. respectivamente. Datos clínicos y familiares fueron extractados de la historia clínica de los pacientes. También se obtuvo muestras de sangre venosa periférica para valoración hematológica.

**Estudios clínicos y laboratoriales**

El diagnóstico de ES a EPOC se realizó de acuerdo a criterios estándar <sup>(34)</sup>, y el diagnóstico de ES a Obesidad consideró el grado de obesidad empleando la clasificación recomendada por la OMS <sup>(35)</sup>. La hiperviscosidad sanguínea se definió según la presencia de dos o más síntomas tales como cefalea, disnea, parestesia y tinnitus. Todas las características clínicas y laboratoriales de los pacientes estudiados se detallan en el Cuadro 1.

**Cuadro 1. Características de los pacientes con Eritrocitosis Secundaria**

|          | N° Ptes<br>M/V | Edad<br>(años) | Hb<br>g/dl    | Síntomas de<br>hiperviscosidad | Follow up<br>(meses) |
|----------|----------------|----------------|---------------|--------------------------------|----------------------|
| EPOC     | 7/18           | 63<br>± 11     | 19.7<br>± 2.2 | 25<br>100%                     | 36<br>± 19           |
| Obesidad | 22/54          | 57<br>± 9      | 20.1<br>± 2.2 | 76<br>100%                     | 33<br>± 19           |
| Total    | 29/72          | 57<br>± 10     | 20.1<br>± 2.2 | 101<br>100%                    | 33<br>± 19           |

Los datos están expresados en media aritmética y desviación estándar. **N° Ptes:** número de pacientes. **M:** mujeres, **V:** varones. **Hb:** Hemoglobina.

**Tratamiento y seguimiento de pacientes**

Se estableció un protocolo de tratamiento que contempló dos fases; la primera, constituida por flebotomías; la segunda, compuesta por tratamiento farmacológico.

La primera fase estableció sangrías de 450 ml semanales, sin reposición, hasta alcanzar una hemoglobina inferior a 18 g/dl.

La segunda fase se inició apenas alcanzados los niveles de hemoglobina establecidos. Todos los pacientes (ES a EPOC, ES a Obesidad) recibieron 20

mg de ATV y 100 mg de ASA VO día. Durante el estudio, los tratamientos concomitantes prohibidos fueron la eritropoyetina, los estrógenos, los andrógenos y los corticoides.

El seguimiento de los pacientes fue realizado mensualmente por

consultorio externo. El análisis de eventos trombóticos fue confirmado con Eco Doppler y Tomografía Axial Computarizada. La evaluación se realizó posterior a un año de tratamiento farmacológico como mínimo y según criterios especificados en el Cuadro 2.

**Cuadro 2. Criterios de valoración de respuesta al tratamiento farmacológico**

| RESPUESTA (criterios) | Hemoglobina g/dl | Síntomas de hiperviscosidad |
|-----------------------|------------------|-----------------------------|
| Completa              | < 18             | No                          |
| Parcial               | 18 a 19          | No                          |
| Sin respuesta         | > 19             | Si                          |

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

## RESULTADOS

### Respuesta al tratamiento

Se observó que las respuestas 'Completa' y 'Parcial' al tratamiento fueron clínicamente aceptables considerando que estos grupos de pacientes manifestaron una notable mejora en la calidad de vida y en el desempeño de sus actividades laborales; mientras que, el grupo de pacientes 'Sin respuesta' manifestaron una mejora parcial de su calidad de vida sobre todo los días posteriores a las sangrías.

Ningún paciente presentó eventos trombóticos durante el tratamiento.

### ATV y ASA en pacientes con Eritrocitosis Secundaria asociada a EPOC

El 80 % de los pacientes con ES a EPOC presentaron respuestas Completa y Parcial, manifestando mejoras en su calidad de vida de forma evidente; el requerimiento de sangrías se redujo a 2 sangrías al año. Un 20% de los pacientes no respondieron al tratamiento, se observó que su calidad de vida no mejoró de acuerdo a las expectativas, además el requerimiento de sangrías de 4 al año persistió (Cuadro 3).

**Cuadro 3. Respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes con ES a EPOC**

| Respuesta     | %   | Nº Ptes M/V | Edad (años) | Hb g/dl Pre Tx | Hb g/dl Post tx | Remisión Síntomas | Sangrías (año) | Follow up (meses) | ET %  |
|---------------|-----|-------------|-------------|----------------|-----------------|-------------------|----------------|-------------------|-------|
| Completa      | 44  | 3/8         | 63 ± 14     | 19.5 ± 2.3     | 16.3 ± 1.4      | 11 100%           | 2.0            | 33 ± 21           | 0 0 % |
| Parcial       | 36  | 2/7         | 65 ± 9      | 19.1 ± 1.7     | 18.5 ± 0.5      | 9 100%            | 2.4            | 34 ± 16           | 0 0 % |
| Sin respuesta | 20  | 2/3         | 61 ± 8      | 21.5 ± 2.0     | 21.1 ± 0.8      | 0 0%              | 4.0            | 45 ± 18           | 0 0 % |
| Total         | 100 | 7/18        | 63 ± 11     | 19.7 ± 2.2     | 18.1 ± 1.1      | 20 80%            | 2.6            | 36 ± 19           | 0 0 % |

Los datos están expresados en media aritmética y desviación estándar. **Nº Ptes:** número de pacientes. **M:** mujeres, **V:** varones. **Hb:** Hemoglobina, **Pre Tx:** pretratamiento, **Post Tx:** post tratamiento, **ET:** evento trombótico.

### ATV y ASA en pacientes con Eritrocitosis Secundaria asociada a Obesidad

Se observó una respuesta favorable al tratamiento en el 53% de los pacientes con ES a Obesidad quienes manifestaron una mejora en su calidad de vida. La

diferencia entre el grupo de respuesta 'Completa' y 'Parcial' radicó en que los primeros requirieron 1 sola sangría al año, y los segundos 2 sangrías al año.

Por otro lado, el 47% de los pacientes no presentaron una respuesta satisfactoria (Cuadro 4).

**Cuadro 4. Respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes con ES a Obesidad**

| Respuesta     | %   | N° Ptes M/V | Edad (años) | Hb g/dl Pre Tx | Hb g/dl Post tx | Remisión síntomas | Sangrías (año) | Follow up (meses) | ET    |
|---------------|-----|-------------|-------------|----------------|-----------------|-------------------|----------------|-------------------|-------|
| Completa      | 30  | 10/13       | 62 ±11      | 19.1 ± 1.6     | 16.8 ± 1.1      | 23 100 %          | 0.9            | 31 ± 21           | 0 0 % |
| Parcial       | 23  | 8/9         | 58 ± 8      | 19.5 ± 1.3     | 18.5 ± 0.3      | 17 100 %          | 2.1            | 36 ± 21           | 0 0 % |
| Sin respuesta | 47  | 4/32        | 54 ± 8      | 21.0 ± 2.5     | 20.2 ± 1.1      | 0 0 %             | 3.4            | 32 ± 17           | 0 0 % |
| Total         | 100 | 22/54       | 57 ± 9      | 20.1 ± 2.2     | 18.8 ± 1.7      | 40 53 %           | 3.7            | 33 ± 19           | 0 0 % |

Los datos están expresados en media aritmética y desviación estándar. **N° Ptes:** número de pacientes, **M:** mujeres, **V:** varones, **Hb:** Hemoglobina, **Pre Tx:** pretratamiento, **Post Tx:** post tratamiento, **ET** evento trombótico.

Considerando las ES según grados de obesidad, los pacientes con grados de obesidad I y II tuvieron comportamientos similares, más de la mitad de ellos reflejaron una respuesta favorable

reportando mejora en su calidad de vida; mientras que, en aquellos con grado de obesidad III solo el 41% reflejaron una respuesta favorable (Cuadros 4,5,6 y 7).

**Cuadro 5. Respuesta a tratamiento en pacientes con ES a Obesidad moderada (grado I)**

| Respuesta     | %   | N° Ptes M/V | Edad (años) | Hb g/dl Pre Tx | Hb g/dl Post tx | Remisión síntomas | Sangrías (año) | Follow up (meses) | ET    |
|---------------|-----|-------------|-------------|----------------|-----------------|-------------------|----------------|-------------------|-------|
| Completa      | 35  | 3/9         | 62 ± 9      | 18.8 ± 1.7     | 16.8 ± 1.2      | 12 100 %          | 1.8            | 32 ± 20           | 0 0 % |
| Parcial       | 18  | 2/4         | 58 ± 12     | 20.2 ± 1.7     | 18.5 ± 0.3      | 6 100 %           | 1.5            | 45 ± 17           | 0 0 % |
| Sin respuesta | 47  | 2/14        | 56 ± 9      | 19.9 ± 1.9     | 20.0 ± 0.9      | 0 0 %             | 2.9            | 27 ± 17           | 0 0 % |
| Total         | 100 | 7/27        | 58 ± 10     | 19.6 ± 1.8     | 18.6 ± 1.7      | 18 53 %           | 2.3            | 32 ± 19           | 0 0 % |

Los datos están expresados en media aritmética y desviación estándar. **N° Ptes:** número de pacientes, **M:** mujeres, **V:** varones, **Hb:** Hemoglobina, **Pre Tx:** pretratamiento, **Post Tx:** post tratamiento, **ET:** evento trombótico.

**Cuadro 6. Respuesta a tratamiento en pacientes con ES a Obesidad severa (grado II)**

| Respuesta       | %   | N° Ptes M/V | Edad años | Hb g/dl Pre Tx | Hb g/dl Post tx | Remisión síntomas | Sangrías (año) | Follow up (meses) | ET    |
|-----------------|-----|-------------|-----------|----------------|-----------------|-------------------|----------------|-------------------|-------|
| Completa        | 28  | 3/4         | 64 ± 13   | 19.6 ± 1.6     | 17.0 ± 1.0      | 7 100 %           | 1.3            | 34 ± 28           | 0 0 % |
| Parcial         | 32  | 3/5         | 55 ± 7    | 19.0 ± 1.0     | 18.6 ± 0.2      | 8 100 %           | 2.7            | 26 ± 19           | 0 0 % |
| Sin respuesta   | 40  | 0/10        | 51 ± 7    | 21.5 ± 2.6     | 20.1 ± 1.1      | 0 0%              | 3.0            | 34 ± 15           | 0 0 % |
| Total pacientes | 100 | 6/19        | 56 ± 10   | 20.2 ± 2.2     | 18.8 ± 1.5      | 15 60 %           | 2.4            | 31 ± 20.0         | 0 0 % |

Los datos están expresados en media aritmética y desviación estándar. **N° Ptes:** número de pacientes, **M:** mujeres, **V:** varones, **Hb:** Hemoglobina, **Pre Tx:** pretratamiento, **Post Tx:** post tratamiento, **ET:** evento trombótico.

**Cuadro 7. Respuesta a tratamiento en pacientes con ES a Obesidad mórbida (grado III)**

| Respuesta     | %   | Nº Ptes M/V | Edad años  | Hb g/dl Pre Tx | Hb g/dl Post tx | Remisión síntomas | Sangrías (año) | Follow up (meses) | ET       |
|---------------|-----|-------------|------------|----------------|-----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------|
| Completa      | 24  | 4/0         | 61<br>± 14 | 19.2<br>± 0.2  | 16.2<br>± 0.9   | 4<br>100%         | 2.7            | 25<br>± 12        | 0<br>0 % |
| Parcial       | 17  | 3/0         | 62<br>± 3  | 19.2<br>± 0.2  | 18.2<br>± 0.2   | 3<br>100%         | 2.7            | 44<br>± 26        | 0<br>0 % |
| Sin respuesta | 59  | 2/8         | 52<br>± 6  | 22.1<br>± 2.8  | 20.8<br>± 0.9   | 0<br>0%           | 4.3            | 38<br>± 18        | 0<br>0 % |
| Total         | 100 | 9/8         | 56<br>± 9  | 20.9<br>± 2.6  | 19.2<br>± 2.1   | 7<br>41%          | 3.7            | 36<br>± 18        | 0<br>0 % |

Los datos están expresados en media aritmética y desviación estándar. **Nº Ptes:** número de pacientes, **M:** mujeres, **V:** varones, **Hb:** Hemoglobina, **Pre Tx:** pretratamiento, **Post Tx:** post tratamiento, **ET:** evento trombotico.

Comparando estos 3 grupos de obesidad, se observó que el grupo de grado I tuvo más remisiones completas que los del grupo de grado III (35 % vs 24 %), además que las sangrías anuales fueron menores

en el grupo de grado I (2.3 vs 3.7); por lo tanto, se evidenció que a mayor grado de obesidad mayor dificultad de respuesta al tratamiento (Cuadro 8).

**Cuadro 8. Comparación de respuesta a tratamiento entre ES a Obesidad y ES a EPOC**

| Respuesta    | Remisión Completa | Remisión Parcial | Sin Respuesta | Sangrías (año) | Remisión Síntomas | Evento trombotico |
|--------------|-------------------|------------------|---------------|----------------|-------------------|-------------------|
| Obesidad I   | 35 %              | 18 %             | 47 %          | 2.3            | 53 %              | 0 %               |
| Obesidad II  | 28 %              | 32 %             | 40 %          | 2.4            | 60 %              | 0 %               |
| Obesidad III | 24 %              | 17 %             | 59 %          | 3.7            | 41 %              | 0 %               |
| EPOC         | 44 %              | 36 %             | 20 %          | 2.6            | 80 %              | 0 %               |

## DISCUSIÓN

El objetivo ideal del éxito del tratamiento de las Eritrocitosis Secundarias es mantener la hemoglobina dentro de parámetros normales sin la necesidad de realizar sangrías.

El tratamiento de la Eritrocitosis Secundaria a EPOC con ATV y ASA no logra el objetivo ideal, pero alcanza un 80 % de respuesta favorable (Remisión Completa 44 % y Parcial 36 %) y permite a los pacientes mejorar su calidad de vida. El 20 % los pacientes sin respuesta al tratamiento generalmente presentan ligeras mejoras en su calidad de vida posterior a las sangrías. Probablemente, una buena estrategia para mejorar la respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes con ES a EPOC debe considerar incluir la teofilina<sup>(36-38)</sup>, y prever además que algunos pacientes

pueden ya tenerlo prescrito por un neumólogo.

Así mismo, el tratamiento la Eritrocitosis Secundaria a Obesidad con ATV y ASA alcanza un 53 % de respuesta favorable en beneficio de estos pacientes, principalmente en los pacientes con grados de obesidad I y II (obesidad moderada y severa). Mientras, los pacientes con grado de obesidad III (obesidad mórbida) no se benefician del tratamiento, requieren más sangrías que los otros grupos y solo un 24% presenta remisión completa. Esto permite considerar que la ES a obesidad debe incluir en el tratamiento la necesidad de bajar de peso; además, incluir la metformina al tratamiento farmacológico por su actividad hipoglucemiante y actividad inhibitoria de la eritropoyesis<sup>(26, 39-42)</sup>.

En conclusión, el tratamiento instaurado con base en ATV y ASA aporta más beneficios a los pacientes con ES a EPOC. Sin embargo, ambos grupos, tanto ES a EPOC como en ES a Obesidad, requieren que la respuesta completa sea mejorada; por lo tanto, según la etiología se recomienda incluir la teofilina de acción prolongada 250 mg VO día en pacientes con ES a EPOC y la metformina 850 mg VO día para los pacientes con ES a Obesidad.

### Limitaciones del estudio

Durante el periodo de tratamiento, algunos pacientes (cantidad no

determinada), suspendieron la toma de los medicamentos (ATV, ASA) ya sea por que cursaban alguna enfermedad o no disponían de los medicamentos; probablemente, este periodo osciló entre 1 a 2 semanas sobre todo en pacientes con seguimiento largo, lo cual podría haber repercutido en el alcance de una remisión completa al tratamiento.

No se realizó la evaluación de gases en sangre, estos datos podrían ser importantes para evaluar la severidad y la respuesta al tratamiento en futuros estudios.

### REFERENCIAS

- Ricardo A, Miguez H, Peñaloza R, Torres G, Vera O, Velarde J, et al. Eritrocitosis patológica de altura: Caracterización biológica, diagnóstico y tratamiento. *Revista Médica La Paz*. 2013;19(2):5-18.
- 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.
- Gordeuk VR, Key NS, Prchal JT. Re-evaluation of hematocrit as a determinant of thrombotic risk in erythrocytosis. *haematologica*. 2019;104(4):653-8.
- CHEN H, PANG D, SONG J, CUI Y, LIU J, HAO H, et al. Clinical Analysis on Perioperative Treatment of Secondary Erythrocytosis of Renal Carcinoma. *Journal of Shanxi Medical College for Continuing Education*. 2007;2.
- Lezrek M, Fassi-Fehri H, Badet L, Marechal J, Martin X. Remission of erythrocytosis and hypertension after treatment of a giant renal cyst. *Urology*. 2002;60(1):164.
- King AJ, Eyre T, Littlewood T. Obstructive sleep apnoea does not lead to clinically significant erythrocytosis. *Bmj*. 2013;347:f7340.
- Argumanis E, Quispe D, Ruiz E. Eritrocitosis asociada a carcinoma hepatocelular: reporte de dos casos. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2002;22(1):84-7.
- Reyes MM, Ríos JP, Guerra MM, Bustamante GP. Eritrocitosis sintomática en un adulto con persistencia del conducto arterioso y síndrome de Eisenmenger. *Presentación de un caso. Medicina Interna de México*. 2010;26(2).
- Lundy SD, Parekh NV, Shoskes DA. Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Polycythemia in Hypogonadal Men on Testosterone Replacement Therapy. *The Journal of Sexual Medicine*. 2020.
- Amaru R, Vera O, Loza F, Patón D, Carrasco M, Quispe T. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS PATOLÓGICAS. *Revista Médica La Paz*. 2019;25(2):27-35.
- 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.
- Guzmán REG. Artículo de revision. Eritrocitosis secundaria.
- Gonzales Rengifo GF. Contribución peruana a la hematología en poblaciones nativas de altura. *Acta andin*. 1998;7(2):105-30.
- Lechuga G, Chavez N, Frati M, Graef S, Garcia-Arreola R. Eritropoyetina en pacientes con eritrocitosis secundaria sometidos a hemodilución contra sangría. *Developments in Radioimmunoassay and related procedures*. 1991:301.
- Cruz JC, Díaz C, Marticorena E, Hilarío V. Phlebotomy improves pulmonary gas exchange in chronic mountain polycythemia. *Respiration*. 1979;38(6):305-13.
- Dayton LM, McCullough R, Scheinhorn DJ, Weil JV. Symptomatic and pulmonary response to acute phlebotomy in secondary polycythemia. *Chest*. 1975;68(6):785-90.
- Blaha M, Skořepová M, Mašín V, Špásová I, Parakova Z, Malý J, et al. The role of erythrocytapheresis in secondary erythrocytosis therapy. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2002;26(4):273-5.
- Salinas IP, Flores VR, Montañés MÁ, García-Erce JA. Therapeutic erythroapheresis: Experience in patients with polycythemia vera and secondary erythrocytosis. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2020;154(1):16-9.
- Jaiyesimi F. Erythropheresis in children with polycythaemia. *Annals of tropical paediatrics*.

- 1986;6(1):51-7.
20. Galindo JL, Granados CE, García-Herreros P, Saavedra A, Sánchez EA. Erythrocytosis Secondary to Hypoxemia in Chronic Lung Diseases: From Rheology to Clinical Practice. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2016;64(2):309-17.
  21. Galindo Pedraza JL. Eritrocitosis secundaria a hipoxemia como factor pronóstico en pacientes con neumopatía crónica exacerbada. Fundación Hospital San Carlos. Bogotá DC, Colombia: Universidad Nacional de Colombia.
  22. Lazo AD. COR PULMONALE CRÓNICO: Aspectos Clínicos Epidemiológicos en adultos de altura 2000. *Revista Peruana de Cardiología*. 2009;35(1):45.
  23. Pearson T, Messinezy M. Idiopathic erythrocytosis, diagnosis and clinical management. *Pathologie Biologie*. 2001;49(2):170-7.
  24. Cario H. Childhood polycythemia/erythrocytoses: classification, diagnosis, clinical presentation, and treatment. *Annals of hematology*. 2005;84(3):137-45.
  25. Vlahakos DV, Marathias K, Kosmas E. Losartan reduces hematocrit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and secondary erythrocytosis. *Annals of internal medicine*. 2001;134(5):426-7.
  26. Machado-Neto JA, Fenerich BA, Scopim-Ribeiro R, Eide CA, Coelho-Silva JL, Dechandt CRP, et al. Metformin exerts multitarget antileukemia activity in JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasms. *Cell death & disease*. 2018;9(3):1-16.
  27. Zhao B, Luo J, Yu T, Zhou L, Lv H, Shang P. Anticancer mechanisms of metformin: A review of the current evidence. *Life Sciences*. 2020:117717.
  28. Saito T, Itoh M, Tohda S. Metformin suppresses the growth of leukemia cells partly through downregulation of AXL receptor tyrosine kinase. *Leukemia Research*. 2020:106383.
  29. Deruyver Y, Gabriel C, Debussche S, Waterloos M, Huybrechts S, Dekuyper P, et al. An excessive testosterone producing testicular Leydig cell tumor as a rare cause of secondary acquired erythrocytosis. *Urology*. 2020.
  30. Kawashima I, Kirito K. Metformin inhibits JAK2V617F activity in MPN cells by activating AMPK and PP2A complexes containing the B56 $\alpha$  subunit. *Experimental hematology*. 2016;44(12):1156-65. e4.
  31. Smith TG, Robbins PA, Ratcliffe PJ. The human side of hypoxia & inducible factor. *British journal of haematology*. 2008;141(3):325-34.
  32. 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.
  33. 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. *American Society of Hematology*; 2009.
  34. De Miguel Díez J, Alonso JI, París JM, González-Moro JR, de Lucas Ramos P, Alonso-Vega GG. Fiabilidad del diagnóstico de la EPOC en atención primaria y neumología en España. Factores predictivos. *Archivos de Bronconeumología*. 2003;39(5):203-8.
  35. Moreno GM. Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2012;23(2):124-8.
  36. Navarro Reynoso F. Efecto de las combinaciones salbutamol-ipratropio y salbutamol-tiotropio inhalados y teofilina vía oral en pacientes con EPOC. Análisis de costo/efectividad. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*. 2006;19(2):122-6.
  37. Miravittles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. *Archivos de Bronconeumología*. 2009;45:27-34.
  38. Dreyse J, Silva F, Díaz O, Borzone G, Lisboa C. Beneficios clínicos y funcionales de agregar teofilina a la terapia inhalatoria con broncodilatadores de acción corta en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Revista médica de Chile*. 2005;133(10):1211-9.
  39. Fenerich BA, Fernandes JC, Alves APNR, Coelho-Silva JL, Scopim-Ribeiro R, Scheucher PS, et al. NT157 has antineoplastic effects and inhibits IRS1/2 and STAT3/5 in JAK2 V617F-positive myeloproliferative neoplasm cells. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1):1-10.
  40. Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(8):4593-8.
  41. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2014;21(5):323-9.
  42. Chukir T, Mandel L, Al-Mulla N, Kumar RB, Igel LI, Waitman J, et al. MON-LB102 Metformin-Induced Weight Loss in Patients With or Without Type 2 Diabetes/Prediabetes. *Journal of the Endocrine Society*. 2020;4(Supplement\_1):MON-LB102.