



HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES CON ERITROCITOSIS PATOLÓGICAS

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH PATHOLOGICAL ERYTHROCYTOSIS

Amaru Ricardo^{1,5,6}, Vera Oscar^{2,6}, Loza Felix³, Patón Daniela¹, Carrasco Mireya⁴, Quispe Teddy¹.

RECIBIDO: 02/10/19
ACEPTADO: 02/12/19

RESUMEN

Introducción. Las eritrocitosis patológicas (EP) se caracterizan por el incremento de masa eritrocitaria, hemoglobina (Hb) y hematócrito (Ht), son frecuentes en poblaciones residentes de altura. Una de las complicaciones en las EP es la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) y su detección depende de la Presión Arterial Pulmonar sistólica (PAPs), considerándose HAP cuando PAPs es mayor a 35 mmHg.

Objetivo. Determinar la incidencia y severidad de HAP en pacientes con EP, y la utilidad de Atorvastatina (ATV) y Ácido Acetil Salicílico (ASA) para su tratamiento.

Material y métodos. Estudio prospectivo en 44 varones, 38 pacientes con EP y 6 Controles Normales (CN). Se realizó estudios laboratoriales y Ecocardiografía Transtorácica al diagnóstico y 6 meses después. En los pacientes, se realizó sangrías de 450 ml hasta alcanzar Hb <18 g/dl; posteriormente, tratamiento con ATV 20 mg y ASA 100 mg. Se monitoreó presión arterial sistémica, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, hemograma, IMC y Epo sérica.

Resultados. Se evidenció diferencias entre CN y pacientes con EP en Hb (16,1 vs 21,1 g/dl), Epo sérica (16,6 vs 39,9 mUI/ml), PAPs (28,1 vs 39,4 mmHg) y daños anatómicos del corazón (0,0 vs 81%). Considerando follow-up de 6 meses en los pacientes, se evidenció disminución en Hb de 21,2 a 18 g/dl, Epo sérica de 43 a 37 mUI/ml y PAPs de 37,7 a 33 mmHg. No se observó modificaciones en las lesiones anatómicas.

Conclusión. La incidencia de HAP en pacientes con EP es 71%, con aparente correlación entre HAP, concentración de Epo sérica y eritrocitosis. La ATV y ASA constituyen una opción de tratamiento para HAP en pacientes con EP en la altura.

Palabras claves: Eritrocitosis patológica, Hipertensión Arterial Pulmonar, Presión Arterial Pulmonar sistólica, Atorvastatina, Acido Acetil Salicílico.

1 Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz, Bolivia.

2 Cátedra de Farmacología Facultad de Medicina, UMSA, La Paz, Bolivia.

3 Cátedra de Cardiología, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz, Bolivia.

4 Instituto Boliviano de Oncohematología Paolo Belli, La Paz, Bolivia.

5 Academia Nacional de Ciencias de Bolivia.

6 Academia Boliviana de Medicina.

Referencias: Ricardo Amaru · E-mail: amaru.ricardo@icloud.com

ABSTRACT

Introduction. Pathological erythrocytoses (PE) are characterized by increasing erythrocyte mass, hemoglobin (Hb) and hematocrit (Ht), besides are frequent in highlanders. Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) is one of the complications in PE and its detection depends on systolic Pulmonary Arterial Pressure (sPAP). It is considered PAH when sPAP is greater than 35 mmHg.

Objective. To determine incidence and severity of PAH in patients with PE, likewise the utility of Atorvastatin (ATV) and Acetyl Salicylic Acid (ASA) for its treatment.

Material and methods. Prospective study in 44 men, 38 PE patients and 6 Normal Controls (CN). Laboratory studies and TTE were performed at diagnosis and 6 months later. Phlebotomies of 450 ml were performed in patients until getting Hb <18 g/dl, then they started treatment with ATV 20 mg and ASA 100 mg. Systemic blood pressure, heart rate, respiratory rate, CBC, BMI and serum Epo were monitored.

Results. CN and patients with PE differed in Hb (16.1 vs 21.1 g/dl), serum Epo (16.6 vs. 39.9 mUI/ml), sPAP (28.1 vs. 39.4 mmHg) and heart muscle damage (0.0 vs. 81%). Considering a 6-month follow-up in treated patients, decrease of Hb from 21.2 to 18 g/dl, serum Epo from 43 to 37 mUI/ml and sPAP from 37.7 to 33 mmHg were evidenced, without modifications in anatomical heart lesions.

Conclusion. Incidence of PAH in PE patients stands for 71% with a correlation among PAH, serum Epo concentration and erythrocytosis. ATV and ASA constitute a treatment option for PAH in PE patients at high altitude.

Keywords: Pathological erythrocytosis, Pulmonary Arterial Hypertension, Systolic Pulmonary Arterial Pressure, Atorvastatin, Acetyl Salicylic Acid.

Introducción

La eritrocitosis es un trastorno hematológico caracterizado por el incremento patológico de la masa eritrocitaria en la sangre circulante, ocurre por encima del límite normal establecido en cada región y está asociado también al aumento de la hemoglobina y el hematócrito⁽¹⁾. Es un trastorno frecuente en poblaciones residentes en la altura, donde las principales eritrocitosis patológicas de importancia clínica son la Eritrocitosis Patológica de Altura (EPA), Eritrocitosis Secundaria (ES) y Policitemia Vera (PV), patologías que engloban más del 98% de todas las eritrocitosis patológicas.

En la práctica médica diaria, la EPA constituye el 7% de las eritrocitosis patológicas, la ES 90% y PV 1% aproximadamente⁽²⁾. El cuadro clínico de estas eritrocitosis patológicas se manifiesta mediante síntomas de hiperviscosidad sanguínea y complicaciones sistémicas. Los síntomas de hiperviscosidad se

caracterizan por cefaleas, parestesias, acúfenos, hipersomnias y disneas; así mismo, las principales complicaciones sistémicas se caracterizan por episodios trombóticos, hemorragia, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial sistémica (HAS) e hipertensión arterial pulmonar (HAP)⁽¹⁾.

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es un trastorno hemodinámico grave donde la presión de la arteria pulmonar se eleva de forma persistente conduciendo a una insuficiencia cardíaca derecha y probabilidad de muerte⁽³⁾. La HAP es una de las complicaciones de las eritrocitosis patológicas en la altura, pero su frecuencia aún es desconocida. Además, factores como el aumento de masa eritrocitaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la presión barométrica baja desempeñan un papel importante en la etiopatogenia y severidad de la HAP en este tipo de pacientes.

Un método de elección para el diagnóstico de HAP es la cateterización

del corazón derecho, pero debido a su naturaleza agresiva es poco utilizada. Considerando esto, la Ecocardiografía Transtorácica (ETT) es un método considerado no invasivo, es de fácil uso y se ha constituido en una herramienta fundamental para la detección y el cribado de la HAP⁽⁴⁾. El uso de este método se basa en la medición indirecta de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs), tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 75%⁽⁵⁾.

La PAPs a nivel del mar es de 11 a 29 mmHg y en la altura (ciudad de La Paz, 3650 msnm) es de 30 a 38 mmHg; sin embargo, en la clínica médica se considera HAP cuando la PAPs está por encima de 35 mmHg⁽⁶⁾.

Se conoce que la HAP en pacientes con enfermedad mieloproliferativa crónica (EMPC) constituye un 3.8 %, y de estos la mitad se debe a mielofibrosis y la otra mitad a etiología cardiopulmonar y tromboembolismo pulmonar⁽⁷⁾. No obstante, la incidencia de la HAP en pacientes con eritrocitosis patológicas, así como su prevalencia en diferentes niveles de gravedad y factores asociados aún se desconocen. De esta manera, el presente estudio pretende determinar la incidencia y la severidad de la HAP en pacientes con eritrocitosis patológicas en la altura.

Material y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo en 44 sujetos varones consecutivamente observados en consulta ambulatoria durante el período comprendido entre 2011-2012, distribuidos en controles normales (N=6) y pacientes con diagnósticos de eritrocitosis patológicas (N=38). De un total de 38 sujetos varones con eritrocitosis patológicas, 18 pacientes presentaron diagnóstico de ES y 20 diagnóstico de EPA. La edad media de los sujetos control fue 49 años y en los pacientes sometidos al estudio fue 46 años de edad. Las características clínicas y laboratoriales se detallan en el Cuadro 1.

Se excluyó a los pacientes con

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), asma bronquial, insuficiencia cardíaca congestiva, valvulopatías y síndrome de apnea del sueño, dado que estas enfermedades también pueden inducir HAP. Se realizó estudios de laboratorio y ecocardiografía transtorácica (ETT) al momento de diagnóstico y 6 meses después.

En este estudio, la HAP se definió considerando una presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) superior a 35 mmHg, similar a otros estudios reportados^(8, 9). Se consideró HAP leve a PAPs comprendida entre 35 a 39 mmHg, HAP moderada a PAPs entre 40 a 59 mmHg y HAP severa a PAPs mayor a 60 mmHg.

Después del diagnóstico, se procedió a realizar sangrías de 450 ml semanales hasta alcanzar valores de Hb menor a 18 g/dl en los pacientes con eritrocitosis patológicas; posteriormente, previo consentimiento informado, los pacientes iniciaron tratamiento con Atorvastatina (ATV) 20 mg VO día y ácido acetil salicílico (ASA) 100 mg VO día como parte de un tratamiento protocolizado.

El seguimiento de los pacientes se realizó mensualmente por consultorio externo, monitoreando presión arterial sistémica (PA), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), hemograma, índice de masa corporal (IMC) y eritropoyetina sérica (Epo).

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

Resultados

Valores normales de Epo, Hb y PAPs en sujetos control

Los sujetos control presentaron valores normales de eritropoyetina sérica (16,6 mUI/ml), hemoglobina (16,1 g/dl) y PAPs (28,1 mmHg). La fracción de eyección ventricular fue normal (68.2), ninguno de ellos presentó insuficiencia tricuspídea, dilatación de aurícula derecha ni dilatación del ventrículo derecho (Cuadro 1).

Cuadro N° 1
Características clínicas y laboratoriales de los sujetos estudiados

	Normal	Eritrocitosis (EPA/ES)	EPA	ES
Número	6	38	20	18
Edad	49 ± 7	46±10	45 ± 10	48 ± 9
IMC		31.1±4.2	30.3 ± 4.1	32.1 ± 4.1
EPOC/evento trombótico	No	No	No	No
Hemoglobina g/dl	16.1 ± 0.7	21.1±1.4	20.8 ± 1.4	21.2 ± 1.4
Eritropoyetina	16.6 ± 6.1	39.9±33.1	14.9 ± 6.1	67.6 ± 28.1
Colesterol total	197 ± 14	195 ± 44	202 ± 36	185 ± 50
HDL colesterol	41 ± 6	39 ± 6	39 ± 5	38 ± 6
LDL colesterol	114 ± 12	120 ± 38	124 ± 33	115 ± 43
VLDL colesterol	41 ± 21	35 ± 14	39 ± 14	31 ± 12
Triglicéridos	168 ± 65	172 ± 70	190 ± 72	155 ± 63
Creatinina	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1

Variables divergentes entre controles normales y pacientes con eritrocitosis

Las variables estadísticamente diferentes entre los sujetos normales

y los pacientes con eritrocitosis patológicas fueron los niveles de Hb (16.1 vs 21.1 g/dl), niveles de Epo sérica (16.6 vs 39.9 mUI/ml), rango de PAPs (28.1 vs 39.4 mmHg) y daños anatómicos del corazón (0.0 vs 81%) (Cuadro 2).

Cuadro N° 2
Características ecocardiográficas al diagnóstico

	Normal	Eritrocitosis (EPA+ES)	EPA	ES
Número	6	38	20	18
PAPs	28.1 ± 6.7	39.4 ± 9.6	37.8 ± 7.8	41.3 ± 11.2
PAPs normal <35mmHg	6 (100%)	11 (29%)	6 (30%)	5 (28%)
PAPs leve 35-40 mmHg	0	8 (21%)	5 (25%)	3 (17%)
PAPs moderada 40-60 mmHg	0	18 (47%)	9 (45%)	9 (50%)
PAPs severa >60 mmHg	0	1 (3%)	0	1 (5%)
Fracción de eyección	68.2 ± 6.4	66.7±7.1	66 ± 7	67 ± 7
Insuficiencia tricuspídea (%)	0 (0%)	34 (89%)	18 (90%)	16 (89%)
AD dilatado (%)	0 (0%)	9 (24%)	4 (20%)	5 (28%)
VD dilatado (%)	0 (0%)	20 (53%)	7 (35%)	13 (72%)

Diferencias en Epo, Hb y PAPs entre EPA y ES

Las concentraciones de Epo, Hb y rango de PAPs fueron diferentes entre pacientes con EPA y pacientes con ES. La diferencia radicó principalmente en la concentración de Epo sérica (p=0.0001), seguida de la Hb (p=0.1) y el rango de PAPs (p=0.1). En el grupo de pacientes con EPA, la concentración

media de Epo sérica fue 14,9 mUI/ml, de Hb 20,8 g/dl y de PAPs 37,8 mmHg. Así mismo, en el grupo de pacientes con ES la concentración media de Epo fue 67,6 mmUI/ml, de Hb 21,2 g/dl y de PAPs 41,3 mmHg.

Se evidenció que el 70% de pacientes con EPA y 72% de pacientes con ES presentaron HAP, la presentación de grados de HAP leve y moderada fue

similar en EPA y en ES, el único caso con HAP severa correspondió a un paciente con ES. La fracción de eyección en ambos grupos fue normal (Cuadros 1 y 2).

Repercusión anatómica en pacientes con eritrocitosis

La insuficiencia tricuspídea fue una de las alteraciones anatómicas frecuentes tanto en pacientes con EPA (90%) como en pacientes con ES (89%). La dilatación de la aurícula derecha fue 20% en EPA y 28% en ES; mientras que la dilatación del ventrículo derecho fue 35% en EPA y 72% en ES (Cuadro 2).

Frecuencia de HAP en controles normales y pacientes con eritrocitosis

El rango de PAPs estuvo incrementado en las eritrocitosis, se evidenció 39.4 mmHg en pacientes con eritrocitosis patológicas y 28.1 mmHg en controles normales. Así, el grado de HAP moderada fue más frecuente, del total de 38 pacientes 27 (71%) presentaron HAP; y de estos, 8(30%) presentaron

HAP leve, 18 (67%) HAP moderada y 1 (3%) HAP severa (Cuadro 3).

Diferencias laboratoriales y Grados de HAP

Los estudios laboratoriales referidos a Eritropoyetina sérica, hemoglobina, creatinina, colesterol total y triglicéridos no reflejaron diferencias significativas entre los diferentes grados de severidad de HAP; sin embargo, en el estudio de colesterol LDL, los pacientes con HAP moderada presentaron niveles elevados comparados con pacientes con HAP leve y pacientes sin HAP (Cuadro 3).

Diferencias ecocardiográficas en pacientes con eritrocitosis

No se evidenció diferencias relevantes de daños anatómicos en estudios ecocardiográficos, la fracción de eyección ventricular izquierda, la insuficiencia tricuspídea, la dilatación de la aurícula derecha y la dilatación del ventrículo derecho presentaron el mismo porcentaje de lesión cardiaca (Cuadro 3).

Cuadro N° 3

Características clínicas, laboratoriales y ecocardiográficas de pacientes con eritrocitosis patológicas según grado de HAP

Grado de HAP	Normal	Leve	Moderada	severa
PAPs mmH	<35	35-40	40-60	>60
Número	11	8	18	1
Edad	50 ± 9	45 ± 9	45 ± 10	53
Dx EPA	6	5	9	0
Dx ES	5	3	9	1
IMC	31.9 ± 2.7	30.3 ± 3.5	31.3 ± 5.1	25.7
Hemoglobina g/dl	21.3 ± 1	19.6 ± 1.1	21.2 ± 1.2	24.2
Eritropoyetina	37.5 ± 28.2	38.0 ± 35.6	38.8 ± 34.3	291
Colesterol total	168 ± 35	179 ± 34	199 ± 53	232
HDL colesterol	36 ± 5	40 ± 7	38 ± 6	37
LDL colesterol	90 ± 34	107 ± 36	125 ± 42	153
VLDL colesterol	42 ± 17	32 ± 9	36 ± 15	42
Triglicéridos	209 ± 88	151 ± 42	178 ± 73	212
Creatinina	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.2
PAPs mHg	27.9 ± 2.4	36.5 ± 1.8	46.6 ± 5.2	61
Fracción de eyección	68.5 ± 8.6	64.8 ± 5.8	66.6 ± 6.9	66
Insuficiencia tricuspídea (%)	11 (100%)	6 (75%)	16 (89%)	1 (100%)
AD dilatado (%)	2 (18%)	2 (25%)	4 (23%)	1 (100%)
VD dilatado (%)	6 (55%)	3 (38%)	6 (34%)	1 (100%)

Niveles de Hb y Epo sérica posterior a tratamiento

Posterior a 6 meses de seguimiento, los pacientes que fueron tratados con sangrías, ATV y ASA presentaron normalización en los niveles de hemoglobina de 21.2 g/dl a 18 g/dl, los niveles de Epo sérica también disminuyeron significativamente de 43 mUI/ml a 37 mUI/ml aunque sin alcanzar rangos normales (Cuadro 4).

Rango de PAPs posterior al tratamiento

Posterior al tratamiento, seguimiento de 6 meses, la PAPs disminuyó significativamente (p=0.01) de 37.7 mmHg a 33 mmHg (Cuadro 4).

Modificación de lesiones anatómicas cardiacas posterior al tratamiento

Considerando el seguimiento de 6 meses, no se evidenció modificaciones en las lesiones anatómicas referidas a insuficiencia tricuspídea, dilatación de aurícula derecha y dilatación de ventrículo derecho (Cuadro 4).

Cuadro N° 4
Comparación de pacientes con eritrocitosis patológicas según pre/post sangría y tratamiento con ATV y ASA

	Pre Tx	Post Tx	p
Número	18	18	
Edad	48 ± 9	48 ± 9	
Dx EPA	9	9	
Dx ES	9	9	
IMC	32.3	31.6	
Hemoglobina g/dl	21.2 ± 1.5	18.0 ± 0.8	
Eritropoyetina	43 ± 36	37 ± 30	0.1
Colesterol total	198 ± 47	183 ± 30	0.1
HDL colesterol	37 ± 4	37 ± 2	No
LDL colesterol	130 ± 41	115 ± 27	0.1
VLDL colesterol	30 ± 11	31 ± 8	0.4
Triglicéridos	153 ± 54	153 ± 43	no
Creatinina	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	
PAPs mmHg	37.7 ± 9.1	33.0 ± 11.7	0.1
Fracción de eyección	67 ± 7	70 ± 7	0.1
Insuficiencia tricuspídea (%)	18 (100%)	18 (100%)	
AD dilatado (%)	4 (22%)	4 (22%)	
VD dilatado (%)	14 (78%)	12 (67%)	

Discusión

La determinación planteada en este estudio sobre la incidencia y los predictores asociados a HAP en pacientes con eritrocitosis patológicas permite vislumbrar que, de acuerdo con los resultados y mediante evaluaciones ecocardiográficas no invasivas, la incidencia de HAP en estos pacientes

es del 71%; además que, existe una correlación entre la HAP y variables como concentración de Epo sérica y eritrocitosis.

Es importante mencionar que el presente estudio retiró pacientes con evidencia de EPOC aunque sin descartar totalmente la existencia mínima, esto considerando que en un estudio realizado por Brabrand se reportó

presencia de HAP en 6 de 158 pacientes con enfermedades mieloproliferativas crónicas (3,8%) donde la mitad tenían mielofibrosis; de los 6 pacientes con HAP, 4 tenían etiología cardíaca, 2 pulmonar y 1 tromboembolia pulmonar⁽⁷⁾.

Probablemente, la etiología de HAP en los pacientes con Eritrocitosis en relación a los controles normales se deba a la Hb elevada (16.1 vs 21.1 g/dl) y Epo sérica incrementada (16.6 vs 39.9 mUI/ml). El incremento de Epo en plasma, además de los efectos pulmonares *in vitro*, sugiere que la Epo puede ser un factor importante en el desarrollo o la progresión de HAP y puede afectar la proliferación de células endoteliales y músculo liso⁽¹⁰⁾. Los datos obtenidos parecen confirmar la importancia del rol de Epo en la HAP, de hecho, se ha observado un aumento significativo en los índices de resistencia pulmonar vascular inmediatamente después de la administración de Epo⁽¹¹⁾.

Investigaciones realizadas por otros grupos de estudio reportan sobre la presencia de hipertensión pulmonar en ratones transgénicos con eritrocitosis excesiva, a través de la medición *in vivo* de la presión de arteria pulmonar (PAP)⁽¹²⁾; asimismo, que en pollos y ganado la altura induce el aumento de HAP^(13, 14). De forma similar, se ha reportado aumento de HAP en pacientes con eritrocitosis patológicas de altura⁽¹⁵⁾.

Según los resultados observados en este estudio, se considera que el desarrollo de HAP en este tipo de pacientes eritrocíticos está relacionado con el aumento de eritrocitos asociado a hiperviscosidad sanguínea y el incremento en la concentración de eritropoyetina sérica; probablemente, la eritropoyetina tenga un rol preponderante en el desarrollo de HAP dado que en la Policitemia Vera los pacientes no desarrollan HAP aun con presencia de hipervolemia⁽¹⁶⁾.

La eritrocitosis y la hipoxemia que ocurre en habitantes de altitud, nativos o residentes, a largo plazo puede complicarse con HAP como

consecuencia del tipo de eritrocitosis y la presión barométrica baja⁽¹⁷⁾. La PAPs está más incrementada en pacientes con ES en relación con los de EPA y probablemente esto se deba a que la ES tiene un mayor número de eritrocitos (Hb incrementada) y mayor concentración de Epo sérica. Del mismo modo, las valoraciones por ecocardiografía señalan que las lesiones anatómicas del corazón referidas a insuficiencia tricuspídea, dilatación de aurícula derecha y dilatación de ventrículo derecho son mayores en pacientes con ES.

Al respecto del tratamiento de HAP, no existen datos precisos sobre la efectividad de terapias concretas. Se conoce que el pronóstico de la HAP asociado a enfermedades mieloproliferativas crónicas (EMPC) continúa siendo deficiente y solo se recomiendan ensayos de control aleatorio, por ejemplo, la endarterectomía pulmonar como tratamiento de elección en pacientes elegibles con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) proximal⁽¹⁸⁾.

Así, en el presente estudio, el tratamiento de HAP en pacientes con eritrocitosis, previa realización de sangrías hasta alcanzar niveles de Hb inferiores a 18 g/dl, consistió en administrar Atorvastatina 20 mg VO día y ASA 100 mg VO día. Correspondientemente, el seguimiento de 6 meses de este tratamiento permite observar la normalización de los niveles de hemoglobina, una notable disminución de los niveles de Epo sérica y la consiguiente disminución de la PAPs aunque sin llegar a valores normales; asimismo, que las lesiones anatómicas no se revierten con el tratamiento.

Se conoce que el ASA es considerado relevante por su acción como antiagregante plaquetario⁽²⁾. Sin embargo, en referencia a la atorvastatina, varios reportes sobre estudios realizados en diversos modelos de ratas señalan que las estatinas inhiben la activación de

RhoA previniendo la isoprenilación post-traducciona l de la proteína y que la correspondiente translocación a la membrana plasmática mejora la HAP, lo que podría ser eficaz en pacientes con HAP. Existen evidencias que sugieren que la señalización de RhoA/Rho quinasa (ROCK) juega un papel importante en la patogénesis de varios modelos experimentales de hipertensión pulmonar, incluyendo la hipoxia crónica. Esta señalización de ROCK ha sido incriminado en eventos fisiopatológicos que van desde la vasoconstricción anormal sostenida

hasta la promoción de inflamación vascular y remodelación⁽¹⁹⁻²²⁾.

De esta manera, este estudio concluye que la Hipertensión Arterial Pulmonar en los pacientes con eritrocitosis en la altura tiene una incidencia del 71%, el grado de severidad moderada es más frecuente, su desarrollo está probablemente relacionado con el aumento de eritrocitos, aumento de eritropoyetina y la presión barométrica baja, asimismo que, la flebotomía, ATV y ASA constituyen una opción de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. 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.
3. Adir Y, Humbert M. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *European Respiratory Journal*. 2010;35(6):1396-406.
4. Barberà JA, Román A, Gómez-Sánchez MÁ, Blanco I, Otero R, López-Reyes R, et al. Guía de diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: resumen de recomendaciones. *Archivos de Bronconeumología*. 2018;54(4):205-15.
5. Ordoñez-Vázquez AL, Montes-Castillo C, Mora-Soto JR, Sánchez-Hernández JD. Hipertensión arterial pulmonar. *El Residente*. 2015;10(1):18-30.
6. García JC, Guillén RV, Argente GR. Hipertensión arterial pulmonar: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y consideraciones anestésicas. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2007;54(2):93-108.
7. Brabrand M, Hansen KN, Laursen CB, Larsen TS, Vestergaard H, Abildgaard N. Frequency and etiology of pulmonary hypertension in patients with myeloproliferative neoplasms. *European journal of haematology*. 2019;102(3):227-34.
8. GOLOGANU D, STANESCU C, URSICA T, BALEA MI, IONITA D, BOGDAN MA. Prevalence and characteristics of pulmonary hypertension associated with COPD-A pilot study in patients referred to a pulmonary rehabilitation program clinic. *Maedica*. 2013;8(3):243.
9. Sertogullarindan B, Gumrukcuoglu HA, Sezgi C, Akil MA. Frequency of pulmonary hypertension in patients with COPD due to biomass smoke and tobacco smoke. *International journal of medical sciences*. 2012;9(6):406.
10. Karamanian VA, Harhay M, Grant GR, Palevsky HI, Grizzle WE, Zamanian RT, et al. Erythropoietin upregulation in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary circulation*. 2014;4(2):269-79.
11. Buemi M, Senatore M, Gallo G, Craschi E, Campo S, Sturiale A, et al. Pulmonary hypertension and erythropoietin. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2007;30(4):248-52.
12. Hasegawa J, Wagner KF, Karp Dr, Li D, Shibata J, Heringlake M, et al. Altered pulmonary vascular reactivity in mice with excessive erythrocytosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169(7):829-35.
13. Cueva S, Sillau H, Valenzuela A, Ploog H. High altitude induced pulmonary hypertension and right heart failure in broiler chickens. *Research in veterinary science*. 1974;16(3):370-4.
14. Will DH, Alexander AF, Reeves JT, Grover RF. High altitude-induced pulmonary hypertension in normal cattle. *Circulation research*. 1962;10(2):172-7.
15. Peñaloza D, Sime F, Bancho N, Gamboa R, Cruz J, Marticorena E. Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitudes. *American Journal of Cardiology*. 1963;11(2):150-7.
16. Nand S, Orfei E. Pulmonary hypertension in polycythemia vera. *American journal of hematology*. 1994;47(3):242-4.

17. Naeije R, Vanderpool R. Pulmonary hypertension and chronic mountain sickness. *High altitude medicine & biology*. 2013;14(2):117-25.
18. Adir Y, Elia D, Harari S. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *European Respiratory Review*. 2015;24(137):400-10.
19. 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.
20. Oka M, Fagan K, Jones P, McMurtry I. Therapeutic potential of RhoA/Rho kinase inhibitors in pulmonary hypertension. *British journal of pharmacology*. 2008;155(4):444-54.
21. Wilkins MR, Ali O, Bradlow W, Wharton J, Taegtmeyer A, Rhodes CJ, et al. Simvastatin as a treatment for pulmonary hypertension trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;181(10):1106-13.
22. Fukumoto Y, Yamada N, Matsubara H, Mizoguchi M, Uchino K, Yao A, et al. Double-blind, placebo-controlled clinical trial with a rho-kinase inhibitor in pulmonary arterial hypertension. *Circulation Journal*. 2013;77(10):2619-25.