



## LA OBESIDAD COMO FACTOR RIESGO PARA ERITROCITOSIS SECUNDARIA

## OBESITY AS A RISK FACTOR FOR SECONDARY ERYTHROCYTOSIS

Amaru Ricardo<sup>1,2</sup>, Velarde Jeaneth<sup>2</sup>, Mamani Reyna<sup>2</sup>, Patón Daniela<sup>1</sup>, Emma Mancilla<sup>3</sup>, Carrasco Mireya<sup>2</sup>

RECIBIDO: 18/09/2023

APROBADO: 10/02/2024

### RESUMEN

**Introducción.** La obesidad es un problema de salud pública, está asociada exponencialmente al aumento del riesgo de desarrollar patologías como diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares y pulmonares. En la altitud, la hipoxia hipobárica conllevaría una repercusión importante en personas con obesidad involucrando disminución de la funcionalidad pulmonar, incremento de HIF y de eritropoyetina que pueden condicionar el desarrollo de una eritrocitosis secundaria.

**Objetivo.** Determinar el rol de la obesidad en la presentación de la eritrocitosis en un ambiente de hipoxia hipobárica.

**Material y métodos.** Estudio descriptivo transversal con carácter retrospectivo que consideró 615 pacientes con eritrocitosis (EPA, ES) residentes a 3650 y 4150 m s. n. m., ciudades de La Paz y El Alto (Bolivia). Se analizó datos demográficos, clínicos y laboratoriales, considerando características del IMC según grados de obesidad.

**Resultados.** Se observó que, el 7% que reflejaron IMC normal correlacionaron con EPA, mientras que el 93% distribuidos por grados de sobrepeso u obesidad correlacionaron con ES. Los eventos trombóticos estuvieron relacionados con el incremento eritropoyetina, no así con la obesidad. A mayor IMC, mayores fueron las concentraciones de eritropoyetina. La presentación de eritrocitosis fue representativa en varones (80 %), adicionalmente, la edad de presentación fue después de los 50 años de edad.

**Conclusiones.** La obesidad constituye un factor de riesgo importante en la presentación de la eritrocitosis secundaria en grandes altitudes, su etiopatogenia está representada por el incremento de eritropoyetina sérica.

**Palabras clave:** obesidad; eritrocitosis; eritropoyetina, hipoxia, gran altitud

1. Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz, Bolivia.
2. Instituto Boliviano de Oncohematología, La Paz, Bolivia.
3. Carrera de Estadística, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, UMSA, 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.** *Obesity is a public health problem, it is associated with an increased risk of developing pathologies such as diabetes, cancer, cardiovascular or lung diseases. At high-altitude, hypobaric hypoxia may imply a significant impact in people with obesity, it involves a decrease in lung functionality, an increase of HIF and erythropoietin conditioning the development of secondary erythrocytosis.*

**Objective.** *To determine the role of obesity in the occurrence of erythrocytosis at a hypobaric hypoxia environment.*

**Material and methods.** *Retrospective cross-sectional descriptive study that considered 615 patients with erythrocytosis (EPA, ES) residing at 3650 and 4150 m, La Paz and El Alto cities from Bolivia. Demographic, clinical and laboratory data by considering patients BMI characteristics as well as degrees of obesity were analyzed.*

**Results.** *7% corresponding to a normal BMI displayed correlation with CMS-erythrocytosis, while 93% distributed by degrees of overweight or obesity correlated with ES. Thrombotic events were related to increased erythropoietin, but not to obesity. The higher BMI, the higher erythropoietin concentrations were. Occurrence of erythrocytosis was representative in men (80%), likewise the occurrence age was after 50 years old.*

**Conclusions.** *Obesity constitutes an important risk factor in the occurrence of secondary erythrocytosis at high altitude, its etiopathogenesis is represented by increased serum erythropoietin.*

**Keywords:** *obesity; erythrocytosis; erythropoietin, hypoxia, high altitude*

**INTRODUCCIÓN**

La obesidad está caracterizada por una excesiva acumulación de grasa corporal en el organismo, producto de la interacción de una serie de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Actualmente, es considerada un problema importante de salud pública<sup>(1)</sup> porque representa un factor de riesgo que incrementa la morbilidad y la mortalidad<sup>(2)</sup>.

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la preponderancia de este problema ha aumentado exponencialmente en las últimas décadas<sup>(3)</sup>, la prevalencia de sobrepeso a nivel mundial conlleva un 23,2 % (varones 24 %, mujeres 22 %), consecutivamente, la prevalencia de obesidad alberga 9,81 % (varones 7,7 %, mujeres 11,9 %). En Bolivia, hasta el 2017, el sobrepeso y la obesidad se incrementaron en un 42,7%<sup>(6,7)</sup>, drásticamente diferente a los años anteriores en los que se estimaba 21,1 % (1998)<sup>(5)</sup>.

Ahora bien, la obesidad está asociada a un significativo riesgo de desarrollar patologías tales como diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares y pulmonares, entre tantas otras. Ahondando particularmente en las enfermedades pulmonares, la obesidad conlleva una repercusión trascendental sobre la función pulmonar. Se la asocia con una reducción de los volúmenes pulmonares, especialmente en la capacidad residual funcional y el volumen de reserva espiratorio<sup>(4)</sup>, ocasionando una disminución en la difusión del oxígeno de los alvéolos a los capilares pulmonares, por lo que, el patrón respiratorio predominante en la obesidad es el restrictivo<sup>(5)</sup>.

En altitudes como la nuestra (4000 m s. n. m.), el ambiente hipóxico afecta la biología de los adipocitos ocasionando mayor requerimiento de la cantidad de oxígeno<sup>(6)</sup>, activa también el factor inducible por hipoxia (HIF) que es un factor de transcripción básico para el incremento de la eritropoyetina<sup>(1, 7)</sup>. Se conoce que, el HIF, como mediador

principal de la señal de hipoxia, se encuentra incrementado en el tejido adiposo de personas con obesidad, asimismo que este disminuye después de la pérdida de peso por cirugía<sup>(8-11)</sup>. De manera que, la disminución de la funcionalidad pulmonar, incremento de HIF y de la eritropoyetina pueden condicionar el desarrollo de una eritrocitosis secundaria.

La eritrocitosis se caracteriza por el incremento patológico de la masa eritrocitaria en la sangre circulante, está asociada con el aumento de la hemoglobina, el hematocrito y el número de eritrocitos por encima del límite normal establecido en cada región<sup>(12)</sup>. En las ciudades de La Paz y El Alto, a una altura de 3650 y 4150 m s. n. m. respectivamente, las eritrocitosis afectan aproximadamente al 10 % de la población adulta constituyéndose en una de las principales causas de morbilidad por enfermedades no transmisibles. Las principales eritrocitosis de importancia clínica en la altura son la Eritrocitosis Patológica de Altura (EPA), la Eritrocitosis Secundaria (ES) y la Policitemia Vera (PV), mismas que cuentan con protocolos de tratamiento descritos<sup>(13-15)</sup>.

El presente trabajo describe características clínicas y epidemiológicas de pacientes eritrocíticos con obesidad orientadas a establecer variables

determinantes relacionadas con la presentación de eritrocitosis en la altitud.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal con carácter retrospectivo que consideró analizar las historias clínicas de 615 pacientes con eritrocitosis patológica de altitud (EPA) y eritrocitosis secundaria (ES), diagnosticados entre los años 2015 a 2023, todos residentes en altitudes de 3650 y 4150 m s. n. m. de las ciudades de La Paz y El Alto (Bolivia) respectivamente.

Se examinó datos demográficos, clínicos y laboratoriales correspondientes al momento de diagnóstico. Se corroboró que el diagnóstico de eritrocitosis fue realizado tomando en cuenta concentraciones de hemoglobina, Hb >18 g/dl para las mujeres y >19 g/dl para los varones. Así también, considerando las características de Índice de Masa Corporal (IMC)<sup>(16)</sup> de los pacientes se consideró clasificarlos en peso normal (20-24,9), sobre peso (25-29,9), obesidad clase I (30-34,9), obesidad clase II (35-39,9) y obesidad clase III (>40)<sup>(2)</sup>.

El análisis estadístico consideró las siguientes variables: sexo, edad, IMC, datos hematimétricos, eventos trombóticos y presión arterial sistémica (PAS, PAD). Cuadro 1.

**Cuadro 1. Medidas descriptivas según variables**

Característica	Media	Mediana	Moda	Cuartiles			DS
				25%	50%	75%	
Edad	54.37	54.00	54.00	45.00	54.00	64.00	13.44
IMC	30.95	30.11	30.10	27.40	30.11	34.00	5.17
Epo	55.99	19.70	18.00	12.45	19.70	40.65	128.64
Hb	20.21	20.11	20.00	19.20	20.11	21.40	1.86
VCM	87.55	90.00	78.00	79.00	90.00	94.08	9.69
Eritrocitos	7.05	7.00	6.40	6.40	7.00	7.60	0.94
Leucocitos	6209.51	6000.00	6000.00	5177.50	6000.00	7037.50	1581.16
Neutrófilos	3716.40	3500.00	2900.00	2900.00	3500.00	4300.00	1270.97
Linfocitos	1971.27	1900.00	1500.00	1490.00	1900.00	2300.00	779.08
Plaquetas	175.08	170.00	172.00	138.00	170.00	201.00	57.97
PA sistólica	121.15	120.00	120.00	118.00	120.00	126.00	9.48
PA diastólica	82.33	80.00	80.00	80.00	80.00	88.00	9.95

Se realizó pruebas de diferencia de medias para determinar si existía diferencia significativa entre las medias de algunas variables según las categorías de la variable eritrocitosis. Aquellas que evidenciaron una diferencia significativa en un nivel del 5%, fueron: Edad, IMC, Hb, VCM, PAS (p-value<0.05). Cuadro 2.

**Cuadro 2. Pruebas de diferencia de medias**

	F-Value	P-Value
Edad	3.788552	2.196549e-03
IMC	4.557927	4.372002e-04
Hb	26.955114	1.500425e-24
VCM	104.454531	1.523992e-78
PAS	3.837603	1.983649e-03

**RESULTADOS**

**Obesidad como factor de riesgo para eritrocitosis secundaria**

Se observó que, la obesidad estuvo representativamente relacionada a Eritrocitosis Secundaria (ES), de los pacientes estudiados solo 43 (7%) correspondieron a un IMC normal los cuales a su vez correlacionaron con EPA; reflejando correspondientemente que el 93% se encontraba con sobrepeso u obesidad (Cuadro 3) correspondiendo a ES.

**Obesidad y eventos trombóticos sin correlación**

La obesidad no reflejó relación con predisposición a eventos trombóticos.

Los pacientes con eritrocitosis cuyo IMC se encontraba en el rango normal (20-24,9) presentaron 11.6% de eventos trombóticos, mientras que aquellos con obesidad presentaron menores porcentajes de eventos trombóticos (Cuadro 4).

**Epo incrementada en pacientes eritrocíticos con obesidad**

Se observó que, a mayor IMC de los pacientes, mayores eran las concentraciones de eritropoyetina sérica. Los pacientes con IMC normal reflejaron 31 mU/ml, aquellos con sobrepeso 39 mU/ml, obesidad clase I 63 mU/ml, obesidad clase II 65 mU/ml y obesidad grado III 140 mU/ml (Cuadro 5).

**Sexo y edad como factores de riesgo**

El género representó un factor de riesgo para la eritrocitosis; de los 615 pacientes estudiados, 493 fueron varones (80%) y 122 (20%) mujeres. Así también se observó que, la eritrocitosis se presentó mayormente después de los 50 años de edad.

**Variables entre grupos de obesidad sin diferencias**

Las variables estudiadas no fueron estadísticamente diferentes entre los diferentes grupos de obesidad, inclusive la edad, la hemoglobina, los leucocitos, las plaquetas, ni la presión arterial sistémica (Cuadro 5)

**Cuadro 3. Pacientes con obesidad asociada a eritrocitosis**

615	Peso Normal (n=43)	Sobre peso (n=224)	Obesidad 1 (n=210)	Obesidad 2 (n=104)	Obesidad 3 (n=34)	Total
Varones n=	38	197	172	69	17	493 (80%)
Mujeres n=	5	27	38	35	17	122 (20%)
%	7	36	34	17	6	615 (100%)

**Cuadro 4. Pacientes eritrocíticos con obesidad asociados a trombosis**

615	Peso normal (n=43)	Sobre peso (n=224)	Obesidad 1 (n=210)	Obesidad 2 (n=104)	Obesidad 3 (n=34)
Trombosis n=	5	19	6	5	3
%	11.6	8.4	2.8	4.8	8.8

**Cuadro 5. Correlación grados de obesidad según variables estudiadas**

	<b>Control (n=43)</b>	<b>Sobre peso (n=224)</b>	<b>Obesidad 1 (n=210)</b>	<b>Obesidad 2 (n=104)</b>	<b>Obesidad 3 (n=34)</b>
IMC	23 ± 1	27 ± 1	32 ± 1	36 ± 1	44 ± 3
Edad (años)	56 ± 19	55 ± 14	55 ± 12	56 ± 10	52 ± 9
Hb (g/dL)	20 ± 2.2	20 ± 1.7	20 ± 1.9	20 ± 2.0	20 ± 1.9
VCM (fL)	89 ± 11	88 ± 10	87 ± 8	85 ± 10	83 ± 8
Leucocitos (uL)	5968 ± 1708	6167 ± 1622	6218 ± 1543	6435 ± 1697	6235 ± 1464
Neutrofilos (uL)	3610 ± 1507	3736 ± 1299	3657 ± 1201	3841 ± 1401	3821 ± 1192
Linfocitos (uL)	1772 ± 720	1934 ± 899	2012 ± 654	2035 ± 786	1960 ± 606
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> /uL)	171 ± 53	181 ± 63	172 ± 63	172 ± 49	172 ± 52
EPO (mIU/m)	31 ± 11	39 ± 8	63 ± 15	65 ± 13	140 ± 29
PA sistólica mmHg	119 ± 10	120 ± 9	121 ± 9	123 ± 8	125 ± 11
PA diastólica mmHg	81 ± 17	81 ± 7	82 ± 9	85 ± 8	86 ± 11

## DISCUSIÓN

El creciente aumento de personas con sobrepeso u obesidad conlleva a que tal condición sea uno de los problemas más prevalentes de salud pública en nuestra realidad contemporánea<sup>(17)</sup>, está vinculada a la evidencia de consumo de alimentos ultra procesados y estilos de vida sedentarios<sup>(18)</sup>.

La obesidad repercute en la función pulmonar, disminuyendo los volúmenes pulmonares, especialmente la capacidad residual funcional y el volumen de reserva espiratorio; asimismo atrofiando los músculos respiratorios<sup>(4)</sup>.

En ambientes hipóxicos, la obesidad da lugar a un incremento de HIF en relación a individuos no obesos. Este incremento tiene dos fuentes: primero, la hipoxemia hipobárica propia de las grandes altitudes; y segundo, la producción incrementada del HIF por los adipocitos. Ambos dan lugar a un incremento de la eritropoyetina y subsecuente aumento de eritropoyesis, constituyendo así la

base fisiopatológica de la eritrocitosis secundaria.

De acuerdo con nuestros datos, la obesidad constituye un factor de riesgo importante para la presencia de eritrocitosis secundaria en grandes altitudes, ya que los pacientes eritrocíticos con IMC normal (7%) corresponden al grupo de la eritrocitosis patológica de altitud (EPA), contrario a lo observado en eritrocíticos con sobrepeso y obesidad (93%) correlacionados con eritrocitosis secundaria (ES)<sup>(19)</sup>.

Otros factores de riesgo involucran a la edad y el género, ya que la eritrocitosis resulta ser frecuente después de los 50 años y afecta más a varones (80%).

Ahora bien, de acuerdo con la clasificación de riesgo de enfermedad de los pacientes con eritrocitosis (20), los pacientes con IMC normal concatenan con el grupo de riesgo bajo de eritrocitosis (Epo <30 mU/ml), aquellos con IMC correspondientes a sobrepeso, obesidad grado I y II



concatenan con el grupo de riesgo intermedio (31-100 mU/ml), y aquellos con obesidad grado III concatenan con el grupo de riesgo alto (101-500 mU/ml) (20).

Mediante este estudio, se confirma que la obesidad constituye un factor de riesgo importante en la presentación de eritrocitosis secundaria en grandes altitudes.

## REFERENCIAS

1. Reyes HJN, Cortés PZ, Cruz AG, Ugalde MCN, Venegas AP, Jiménez CH, et al. Papel del adipocito en la expresión del factor inducible por hipoxia (HIF) asociado a la obesidad. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*. 2011;70(4):261-6.
2. González NA, Mederos AG. La obesidad. Clasificación. Causas que la provocan. Consecuencias para la salud. Medidas para combatirla. *Anatomía Digital*. 2019;2(3):18-33.
3. Vaamonde JG, Álvarez-Món M. Obesidad y sobrepeso. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2020;13(14):767-76.
4. Carpio C, Santiago A, García de Lorenzo A, Álvarez-Sala R. Función pulmonar y obesidad. *Nutrición hospitalaria*. 2014;30(5):1054-62.
5. Río Navarro BEd, Sierra Monge JLL. Relación de la obesidad con el asma y la función pulmonar. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. 2011;68(3):171-83.
6. Halberg N, Khan T, Trujillo ME, Wernstedt-Asterholm I, Attie AD, Sherwani S, et al. Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Molecular and cellular biology*. 2009.
7. Regazzetti C, Peraldi P, Grémeaux T, Najem-Lendom R, Ben-Sahra I, Cormont M, et al. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes. *Diabetes*. 2009;58(1):95-103.
8. Canello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, et al. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. 2005;54(8):2277-86.
9. Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *International journal of obesity*. 2009;33(1):54-66.
10. Rausch M, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello D. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *International journal of obesity*. 2008;32(3):451-63.
11. Arvelo F, Cotte C. Hipoxia en la malignidad del cáncer: Revisión. *Investigación clínica*. 2009;50(4):529-46.
12. 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.
13. 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.
14. Amaru A, Carrasco M, Paton D, Vera O, Amaru R. Hydroxyurea for secondary erythrocytosis treatment in old patients with contraindications for phlebotomy. *Revista de Hematología*. 2020;21(2):77-85.
15. Saavedra MAC, Mejía CR. Policitemia vera: presentación clínica, diagnóstico y nuevos abordajes terapéuticos. *Archivos de Medicina (Manizales)*. 2018;18(2):421-31.
16. Chamorro R, Lorenzo MG. Índice de masa corporal y composición corporal: Un estudio antropométrico de 2500 deportistas de alto nivel. *Lecturas: Educación física y deportes*. 2004;76.
17. Cortez EAG, Ríos EdSG, Reyes EL. Definición de obesidad: más allá del índice de masa corporal. *Revista Médica Vallejana/Vallejian Medical Journal*. 2020;9(1):61-4.
18. Marti A, Calvo C, Martínez A. Consumo de alimentos ultraprocesados y obesidad: una revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*. 2021;38(1):177-85.
19. Mercado Portal E. Factores predisponentes a la Eritrocitosis de altura en pacientes atendidos en el Hospital III Essalud-Puno 2000-2005. 2010.
20. Amaru R, Mancilla E, Patón D, Amaru E, Mamani LF, Carrasco M. Estratificación de riesgo y pronóstico de las eritrocitosis patológicas en la altura. *Revista Médica La Paz*. 2023;29(1):12-9.