

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.52489>

Eritrocitosis secundaria a hipoxemia en neumopatías crónicas: de la reología a la práctica clínica

*Erythrocytosis Secondary to Hypoxemia in Chronic Lung Diseases: From Rheology to Clinical Practice*Javier Leonardo Galindo¹ • Carlos Eduardo Granados¹ • Plutarco García-Herreros¹ • Alfredo Saavedra¹ • Edgar Alberto Sánchez¹

Recibido: 13/08/2015 Aceptado: 25/11/2015

¹ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Medicina Interna - Bogotá, D.C. - Colombia.Correspondencia: Javier Leonardo Galindo. Calle 104B No. 58-31, apartamento 401. Teléfono: +57 3174333190. Bogotá, D.C. Colombia. Correo electrónico: jleonardo_md@yahoo.es.

| Resumen |

La eritrocitosis es una condición infrecuente en las enfermedades pulmonares crónicas que cursan con hipoxemia; su adecuada aproximación fisiopatológica y clínica no es bien conocida. Aunque la eritrocitosis es una respuesta compensatoria frente a la hipoxemia, sus efectos en la microcirculación pueden afectar parámetros cardiovasculares con deterioro de la sintomatología de pacientes con esta patología.

La corrección por medio de la flebotomía puede ser una medida terapéutica útil, pero no hay claridad sobre su indicación en consideración a la evidencia actualmente disponible; de igual forma, existen preocupaciones sobre los desenlaces adversos que podrían generarse con su uso en la reología y en la ferrocínética. Es también desconocida la pertinencia de la flebotomía ante el aparente pronóstico benigno de quienes presentan eritrocitosis en el contexto de una neumopatía crónica.

Con la escasa información actual, se hace necesaria la ampliación de la investigación en los tópicos relacionados con la eritrocitosis debida a hipoxemia.

Palabras clave: Policitemia; Enfermedades pulmonares, Reología, Microcirculación, Flebotomía (DeCS).

Galindo JL, Granados CE, García-Herreros P, Saavedra A, Sánchez EA. Eritrocitosis secundaria a hipoxemia en neumopatías crónicas: de la reología a la práctica clínica. Rev. Fac. Med. 2016;64(2): 309-17. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.52489>.

Abstract

Erythrocytosis is a rare condition in chronic lung diseases associated to hypoxemia. It's proper clinical and pathophysiological approach is not very well known. Although erythrocytosis is a compensatory response against hypoxemia, its effects on microcirculation may affect cardiovascular parameters with symptomatic disrepair in patients with this disease.

Correction of erythrocytosis through phlebotomy may be a useful therapeutic approach, but there is no clearness about its indication considering the current evidence available; likewise, there are concerns about adverse outcomes that could be generated with its use in rheology and ferrokinetics. It is also unknown the relevance of phlebotomy with regard to the apparent benign prognosis of patients presenting with erythrocytosis in chronic lung diseases.

With the scarce current information it is necessary to expand the research on issues related to erythrocytosis due hypoxemia.

Keywords: Polycythemia; Lung Diseases; Rheology; Microcirculation; Phlebotomy (MeSH).

Galindo JL, Granados CE, García-Herreros P, Saavedra A, Sánchez EA. [Erythrocytosis secondary to hypoxemia in chronic lung diseases: From rheology to clinical practice]. Rev. Fac. Med. 2016;64(2): 309-17. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.52489>.

Introducción

Se denomina eritrocitosis al aumento de la masa eritrocitaria; los valores que determinan la anormalidad varían según el método de laboratorio, el sexo y la altura a nivel del mar (1). Como definición, se acepta la presencia de un hematocrito mayor a 50%, ya que los fenómenos fisiopatológicos secundarios se manifiestan a partir de este valor; es previsible que la definición dependa de las variables que modifican los valores normales de hematocrito de forma fisiológica, es así que de manera diferencial entre sexos se han establecido valores ideales a nivel del mar de 40% para mujeres y 45% para hombres (1,2). Por otra parte, las guías GOLD para enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) definen a la eritrocitosis secundaria a hipoxemia desde valores mayores a 55%, mientras algunos autores sugieren una aproximación más fisiológica a la definición a partir de la elevación del conteo de glóbulos rojos con valores mayores a $6.000000/\mu\text{L}$ (3,4).

No existe un valor consenso para definir la eritrocitosis en poblaciones ubicadas a mayor altura que el nivel del mar. En Bogotá —a 2640 m. s. n. m.—, un estudio que incluyó datos referidos del hemocentro distrital encontró como valores normales de los índices eritrocitarios para mujeres hemoglobina de $14.4\pm 1.0\text{g/dL}$ y hematocrito de $43.2\pm 2.9\%$, y para hombres hemoglobina de $16.6\pm 1.1\text{g/dL}$ y hematocrito de $49.8\pm 3.2\%$

(5). En Quito —a 2850 m. s. n. m.—, un estudio de 2613 pacientes provenientes de programas de salud preventiva documentó como valores normales para mujeres hemoglobina de $14.5\pm 0.84\text{g/dL}$ y hematocrito de $42.6\pm 2.25\%$, y para hombres hemoglobina de $16.7\pm 0.89\text{g/dL}$ y hematocrito de $48\pm 2.38\%$ (6).

Se prefiere el término eritrocitosis a otros como policitemia o poliglobulia, usados de forma indistinta en esta condición, ya que este se refiere exclusivamente al aumento de los eritrocitos dentro de los elementos formes de la sangre (1).

La eritrocitosis tiene etiologías primarias y secundarias (Tabla 1); en este último grupo se encuentran como causas la hipoxemia —por enfermedad cardíaca cianósante, por enfermedad pulmonar, por hemoglobinopatías de alta afinidad al oxígeno y la fisiológica de las alturas—, el estado postrasplante renal y la producción de sustancias promotoras de eritropoyesis como el factor de crecimiento de insulina-1, el cobalto y la eritropoyetina (EPO) (2,7). La eritrocitosis primaria puede ser congénita o adquirida —policitemia vera—, se diagnostica posterior a la exclusión de las causas secundarias, es infrecuente y se debe a una producción clonal de la línea roja. La policitemia relativa o pseudopolicitemia se refiere a estados como la deshidratación, en los que el volumen plasmático se contrae mientras el volumen eritrocitario se mantiene constante (2).

Tabla 1. Clasificación etiológica de las eritrocitosis.

Primaria	Policitemia vera Policitemia primaria familiar
Secundaria	Congénita <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobinopatías con alta afinidad por el oxígeno • Deficiencia de 2.3-difosfoglicerato mutasa • Eritrocitosis de Chuvash (mutación del gen VHL-von Hippel-Lindau) • Mutaciones del gen PHD2 (proteína con el dominio propilhidroxilasa 2) o el gen HIF2 (factor inducible por hipoxia 2) Adquirida <ul style="list-style-type: none"> • Mediada por hipoxia <ul style="list-style-type: none"> ◦ Hipoxia de origen central <ul style="list-style-type: none"> – Eritrocitosis de gran altitud (enfermedad de Monge) – Enfermedad pulmonar crónica – Cortocircuitos cardiopulmonares – Intoxicación por monóxido de carbono Eritrocitosis del fumador <ul style="list-style-type: none"> – Síndromes de hipoventilación (hipoventilación alveolar primaria, apnea del sueño) ◦ Hipoxia renal local <ul style="list-style-type: none"> – Estenosis de la arteria renal – Enfermedad renal crónica en estadios avanzados – Hidronefrosis – Enfermedad poliquistica renal • Producción patológica de EPO <ul style="list-style-type: none"> ◦ Neoplasias (carcinoma hepatocelular, cáncer de células renales, hemangioblastoma cerebeloso, carcinoma/adenoma de paratiroides, leiomiomas uterinos, feocromocitoma, meningioma) • Producción exógena de EPO (asociado a medicamentos) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Tratamiento con andrógenos ◦ Abuso de EPO • Eritrocitosis post-trasplante renal • Eritrocitosis idiopática
Eritrocitosis relativa o pseudopolicitemia	Hemoconcentración Policitemia espuria (síndrome de Gaisböck)

Fuente: Elaboración con base en Prchal (2) y McMullin *et al.* (7).

Los estudios realizados para evaluar la relación causal de la eritrocitosis, sus implicaciones fisiológicas, sus desenlaces clínicos y su tratamiento en las enfermedades pulmonares que cursan con hipoxemia son pequeños —ensayos clínicos con menos de 20 pacientes—, tienen limitaciones metodológicas y no muestran un consenso en cuanto a las definiciones de eritrocitosis e hipoxemia o en cuanto a las técnicas para disminuir el volumen eritrocitario.

Reología de la eritrocitosis

La reología es el estudio del flujo sanguíneo y la acomodación de las células circulantes y los vasos al mismo (8). Para entender la complejidad fisiológica del flujo sanguíneo se pueden establecer semejanzas a partir de un circuito ideal de fluidos; es así como el flujo de un líquido a través de un tubo, de una distancia conocida, se determina por los factores expresados en la ecuación de Hagen-Poiseuille de la siguiente forma:

$$Q = \frac{\Delta P \pi r^4}{8 l \eta}$$

Donde Q es el flujo, ΔP la diferencia de presiones en el sistema, r el radio del vaso, l la longitud del vaso y η la viscosidad, de tal forma que los factores que más limitan el flujo de un líquido son la viscosidad y la resistencia; en el caso de la sangre se podría resumir la ecuación así (8):

$$\text{Flujo sanguíneo} = \frac{\text{Presión arterial media} - \text{Presión venosa}}{\text{Resistencia vascular} \times \text{Viscosidad}}$$

La viscosidad de la sangre es la resultante de distintas variables entre las que se incluye el número de eritrocitos, las características físicas de los mismos —deformabilidad, agregabilidad y tamaño—, el plasma, las plaquetas y los leucocitos; de estos, el más importante es la masa eritrocitaria total, representada en el laboratorio clínico por el hematocrito y el conteo de glóbulos rojos (1,8).

Como se describe en la ecuación de Hagen-Poiseuille, a mayor volumen celular existe mayor viscosidad y restricción al flujo, ya que en un flujo laminar el aumento de los elementos formes de la sangre incrementa la fricción entre las capas laminares del fluido en un vaso y reduce el deslizamiento entre ellas (8). La viscosidad se correlaciona de forma exponencial con el aumento del hematocrito, produciendo mayor resistencia al flujo tanto en la circulación arterial sistémica como en la pulmonar (8-10).

A nivel de la microcirculación, se presentan ciertas particularidades que hacen distinta la respuesta a la viscosidad en los humanos comparado a los sistemas de flujos ideales.

In vivo, los elementos formes de la sangre se distribuyen de forma excéntrica en el vaso produciendo menor viscosidad hacia el centro, que transcurre con escaso número de células (8). Así mismo, la viscosidad depende de la velocidad del flujo, siendo que a un valor de hematocrito constante, el aumento de la velocidad tiende a alinear los elementos formes y a hacer menor la fricción entre las capas de flujo (1,8). En la microcirculación se reduce la viscosidad de la sangre ya que el hematocrito es menor al aumentar el área total de los vasos comparado con los vasos de conductancia, por lo que a este nivel la resistencia al flujo depende mucho más de factores como la variación en el diámetro del vaso, la viscosidad del plasma y la deformabilidad del eritrocito (8).

El aumento de la resistencia al flujo producido por el aumento de la viscosidad en la eritrocitosis repercute en el gasto cardíaco y la perfusión, produciendo hipoxia tisular y estímulo para la producción eritrocitaria por EPO. Aunque la hipoxemia en estados patológicos y la hipoxia tisular secundaria a la eritrocitosis perpetúan la producción de eritrocitos, se considera que este es un fenómeno compensatorio que mitiga la hipoxia incrementando los niveles de hemoglobina y favoreciendo el transporte de oxígeno (4,8).

En la eritrocitosis secundaria a hipoxemia existen variaciones en la reología no presentes en otras etiologías, debido a que la hipoxemia causa vasodilatación periférica que disminuye la resistencia vascular y el efecto de la viscosidad en el flujo (8). En la circulación pulmonar, donde por el contrario la hipoxemia induce vasoconstricción, se aumenta la presión de la arteria pulmonar aún más (Figura 1) (8,10,11). Aunque la hipoxemia provoca vasodilatación sistémica, la eritrocitosis altera la respuesta vasodilatadora, puesto que la hemoglobina actúa como un potente inhibidor del óxido nítrico (NO) bloqueando la dilatación del vaso; a nivel pulmonar, esta acción puede empeorar la resistencia al flujo (12).

Un factor agregado que afecta la microcirculación es el aumento del volumen corpuscular de los eritrocitos, fenómeno reportado hasta en cerca de la mitad de estos pacientes (13). La macrocitosis podría incrementar la viscosidad al aumentar el volumen de la masa celular de la sangre (13,14). Se cree que la macrocitosis en estas patologías se debe a un aumento en el reclutamiento de células progenitoras eritroides en la médula ósea inducido por la EPO, que favorece la salida a la circulación de eritrocitos inmaduros con hemoglobina fetal en su interior (13,14). Para algunos autores, el aumento de los volúmenes podría explicarse por otras etiologías que comparten algunos de estos pacientes, como el consumo crónico de alcohol, razón por la que la hipoxemia no debe considerarse como una causa de macrocitosis de forma rutinaria (15).

Las medidas terapéuticas que disminuyen la masa eritrocitaria, como la flebotomía, promueven la depleción de los depósitos de hierro, lo que puede generar menor producción de hemoglobina y a su vez menor transporte de oxígeno (16). La ferropenia tiene repercusiones en la reología al reducir la hemoglobina corpuscular y el volumen corpuscular eritrocitario; aunque estos cambios podrían disminuir la viscosidad por el menor tamaño de los eritrocitos, se ha observado que en estados de hipoxemia

se aumenta la masa eritrocitaria total para incrementar la capacidad de transporte de oxígeno ante la escasa síntesis de hemoglobina (8,10,17). De igual forma, la disminución de los volúmenes corpusculares contribuye a incrementar la viscosidad, probablemente porque los microcitos son células menos deformables (1,18). A pesar de las consecuencias en la ferrocínética por la flebotomía, no se ha determinado si la ferropenia es un factor que reduzca la respuesta medular a la hipoxemia (16).

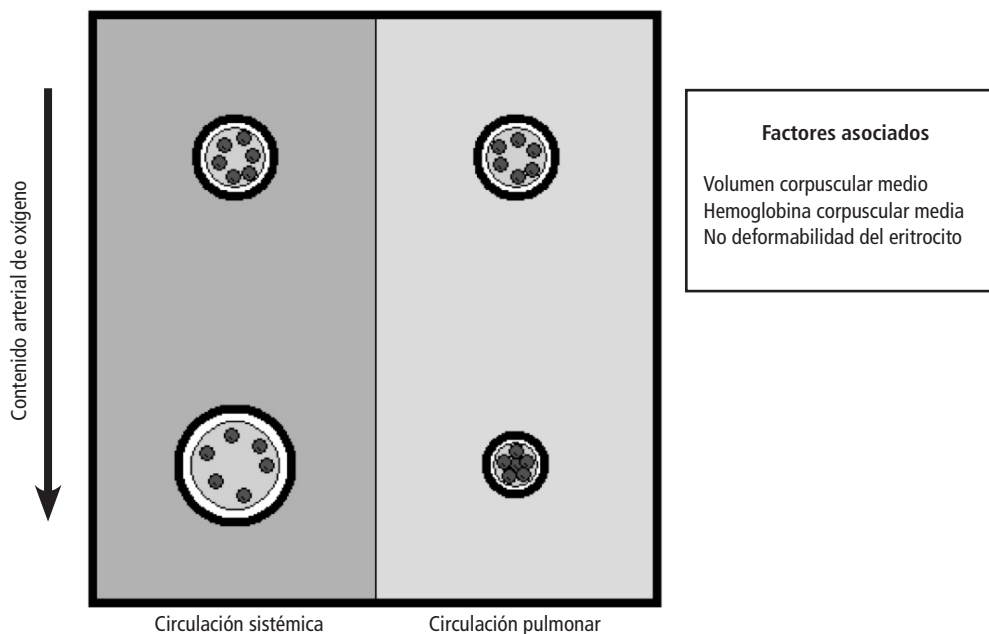


Figura 1. Eritrocitosis por hipoxemia en la microcirculación sistémica y pulmonar a un hematocrito constante. NO: Óxido nítrico. Fuente: Elaboración propia.

La hipoxemia como inductor de la eritropoyesis

Según observaciones realizadas a finales del siglo XIX en nativos de los Andes peruanos, la hipoxemia se asoció a la eritrocitosis debido a las observaciones concernientes a la respuesta fisiológica en las alturas; Vaquez & Sellier (1892 y 1896) describieron (citado por 11, p314) la eritrocitosis en las neumopatías crónicas correlacionando su origen con las observaciones fisiológicas previas.

El aumento de la masa eritrocitaria se origina como mecanismo adaptativo a la hipoxemia para mejorar el aporte de oxígeno en la microcirculación. La hipoxemia, por sí misma, es un inductor débil de la producción de eritrocitos por lo que se usa como mediador de esta respuesta a la EPO, que al secretarse aumenta la masa eritrocitaria de forma más rápida y en mayor magnitud (19, 20). La síntesis de EPO, producida en cerca de un 90% por células similares a fibroblastos de la

corteza interior y médula externa del riñón, es dependiente de los factores que interactúan en la entrega de oxígeno a los tejidos como la presión arterial de oxígeno, la concentración de hemoglobina, la curva de disociación de la hemoglobina, el pH arterial, el 2,3-difosfoglicerato, el gasto cardíaco y el flujo renal (11,19,20).

El factor inducible por hipoxia (HIF) es el mediador más relevante para controlar la eritropoyesis a bajos niveles de oxígeno —regulando la producción de EPO en el riñón y el hígado— y el incremento de la absorción y utilización del hierro (20).

El aumento de la masa eritrocitaria no implica necesariamente un mayor aporte de oxígeno a los tejidos si no se mejora el flujo sanguíneo y el contenido arterial de oxígeno dependiente de la concentración de hemoglobina, por lo que el éxito de la respuesta medular a la hipoxemia depende de la síntesis de hemoglobina (19).

Eritrocitosis en las enfermedades pulmonares crónicas

La prevalencia de la eritrocitosis por hipoxemia es baja en las neumopatías crónicas respecto a otras condiciones patológicas y fisiológicas que cursan con hipoxemia; por ejemplo, en la EPOC se encuentra entre el 5.9% y 8.4% de los pacientes (21,22).

La eritrocitosis en enfermedades pulmonares crónicas tiene además una presentación inconstante, con una correlación débil y en algunos estudios nula con los valores de oxígeno arterial (22-25). Se cree que la falta de asociación entre estos eventos podría deberse a una disminución en la secreción de EPO o a fenómenos no aclarados que reducen la respuesta eritroide en la médula ósea, dentro de los que se ha implicado a la hipercapnia y a la inflamación crónica; sin embargo, cuando se ha evaluado la respuesta medular a la EPO en pacientes con EPOC, se ha encontrado que esta tiende a conservarse en quienes están hipoxémicos con y sin eritrocitosis (1,24,26).

De manera similar, no se ha encontrado una correlación persistente entre la hipoxemia por enfermedades pulmonares crónicas y la producción de EPO, posiblemente por compromiso de los factores responsables de la entrega de oxígeno al tejido renal donde se produce la hormona (12,23,24). Algunos de los estudios que han documentado relación entre la síntesis de EPO y la hipoxemia lo han descrito en hipoxemias transitorias, lo cual podría repercutir en la necesidad de establecer guías para la administración de oxígeno suplementario en pacientes con desaturaciones transitorias nocturnas o durante el ejercicio (27,28).

Los factores que han demostrado mayor correlación con los niveles de hematocrito en pacientes con EPOC e hipoxemia de forma positiva son el índice de masa corporal ($r=0.127$, $p<0.001$) y la pCO_2 ($r=0.161$, $p<0.001$) y de forma negativa la edad ($r=-0.245$, $p<0.001$) y la relación VEF1/CV ($r=-0.084$, $p<0.001$), hallazgos que podrían deberse, respectivamente, a la mayor prevalencia de anemia en personas desnutridas, a una posible hiperventilación en pacientes con anemia, a menores valores de hematocrito en la población geriátrica y a la presencia de hipoxemia cuando existe enfermedad obstructiva pulmonar (22).

En las enfermedades pulmonares crónicas, la eritrocitosis provoca disnea ya que el aumento de la resistencia de los sistemas pulmonar y sistémico produce hipertensión en ambos circuitos con disminución del gasto cardíaco y menor tolerancia a la actividad física (11,29). Así mismo, el descenso del gasto cardíaco y las alteraciones en la reología de la microcirculación sistémica favorecen la fatigabilidad muscular (11). El aumento de la resistencia al flujo puede producir

alteración del estado de conciencia y cefalea por síndrome de hiperviscosidad (11,30).

La eritrocitosis no parece repercutir de forma significativa como factor pronóstico en la EPOC; por el contrario, la anemia —que es más frecuente en esta enfermedad— se ha encontrado relacionada con desenlaces desfavorables como la disnea y la mortalidad (21,22,31). La asociación pronóstica de la anemia en la EPOC se ha documentado en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, en quienes la respuesta inflamatoria pulmonar crónica causa de forma sistémica disminución del transporte del hierro para la síntesis de hemoglobina, menor vida media de los eritrocitos y mayor resistencia medular a la EPO (31,32). En el estudio observacional retrospectivo del registro ANTADIR realizado en Francia, se evaluó la relación del hematocrito con el pronóstico de pacientes con EPOC severa oxigenorrequiriente, documentándose una asociación favorable, progresiva y significativa entre valores crecientes de hematocrito con la sobrevida y la necesidad de hospitalización (22). En este estudio la sobrevida estimada a tres años, de acuerdo a los valores de hematocrito, fue para el hematocrito $<35\%$ de 24% (IC95%:16-33%), entre 35-39% del 36% (IC95%:31-42%), entre 40-44% del 47% (IC95%:43-51%), entre 45-49% del 51% (IC95%:47-55%), entre 50-54% del 59% (IC95%:54-64%) y $>55\%$ del 70% (IC95%:63-76%) ($p<0.001$). Respecto a la hospitalización, al comparar los pacientes con hematocritos menores a 35% con los que tenían mayores a 55%, se encontró que los primeros se hospitalizaban en promedio 1.41 ± 1.24 veces por año y los segundos 0.96 ± 0.99 veces por año, a su vez con menos días de estancia.

Otro estudio, realizado en pacientes con soporte ventilatorio no invasivo crónico, corroboró la observación de que valores más altos de hemoglobina se relacionan con una mayor sobrevida; así mismo, identificó que a partir de valores de hemoglobina mayores a 14.3g/dL en mujeres y 15.1g/dL en hombres, se aumentaba de forma significativa el poder discriminativo en la sobrevida de los valores crecientes de hemoglobina (33).

A pesar de que en la policitemia vera la hiperviscosidad induce un alto riesgo de trombosis, en la eritrocitosis secundaria a hipoxemia estos eventos no son más frecuentes que en aquellos que no tienen esta condición, quizá porque en la policitemia vera existe además un aumento en el número y en la actividad de las plaquetas que favorecen la trombosis (34,35).

Tratamiento de la eritrocitosis secundaria a hipoxemia

La necesidad de tratar la eritrocitosis en pacientes con hipoxemia por neumopatía crónica parece justificable por

la alteración en la reología microvascular secundaria a la viscosidad; sin embargo, el tratamiento implica alterar la respuesta fisiológica a la hipoxemia. Por lo tanto, la utilidad de la corrección es el balance entre la reducción de los efectos adversos de la hiperviscosidad en la microcirculación y la conservación de un adecuado contenido arterial de oxígeno para el aporte a los tejidos (7,10). Corregir la hipoxemia es el factor más importante para evitar este estado y su recurrencia temprana (7,36).

La flebotomía es el método más ampliamente usado en la clínica para disminuir la masa celular eritrocitaria; el procedimiento debe incluir la restauración del volumen extraído por medio de soluciones cristaloides o coloides para evitar la descompensación hemodinámica aguda que se puede presentar (36). Las especificaciones alrededor de la técnica de la flebotomía son variables en los estudios y en la práctica clínica habitual, usualmente los volúmenes extraídos van de 250 cm³ a 500 cm³ en cada sesión, que se repiten en intervalos entre dos y cuatro días hasta lograr las metas esperadas de hematocrito (1). En ancianos, con el fin de evitar la inestabilidad hemodinámica por el procedimiento, se sugiere la extracción de cantidades menores y menos frecuentes (34).

La indicación para la realización de la flebotomía también suele ser diversa y no siempre se ciñe al valor que define a la eritrocitosis; la mayoría de los estudios toman valores de hematocrito mayores de 50% para la instauración del tratamiento buscando metas de hematocrito menores a 45%. Las guías sugieren realizar la flebotomía en pacientes con valores de hematocrito mayores de 56%, buscando una reducción hasta del 50-52% (7,36). Ya que el desenlace de mayor impacto con la flebotomía es la mejoría sintomática, se sugiere una meta terapéutica dada por la clínica como aproximación alternativa a la meta de valores fijos de hematocrito (1).

Para el caso de la policitemia vera, donde hay mayor evidencia para la realización de la flebotomía, esta se lleva a cabo en pacientes con bajo riesgo de trombosis esperando alcanzar niveles de hematocrito entre 40% y 45% (34).

Una opción alternativa de tratamiento es la eritrocitoferesis, en la cual se extrae la masa eritrocitaria mientras se reponen el propio plasma del paciente; este procedimiento logra las metas de disminución del hematocrito en menos sesiones, en corto tiempo y con menores repercusiones hemodinámicas que con la flebotomía (4,37,38).

Fisiológicamente, la flebotomía conduce a una mejoría de los flujos de la microcirculación tanto del sistema arterial

como de la circulación pulmonar, lo cual se representa en un descenso de las presiones en ambos sistemas, con repercusión favorable en el gasto cardíaco y en las pruebas que evalúan la actividad física (39-42). La flebotomía también beneficia el flujo sanguíneo al reducir la inhibición del NO por la hemoglobina (12). Con el procedimiento no se producen cambios en los valores de la gasimetría arterial o en las pruebas de fisiología pulmonar, aunque algunos estudios han encontrado aumento del oxígeno arterial posterior a la flebotomía a pesar de la disminución de la hemoglobina (30,42-44).

Clínicamente, la flebotomía puede generar mejoría sintomática de la disnea, al parecer con mayor impacto en las personas con valores más elevados de hematocrito en relación a mayores descensos de postflebotomía de este mismo valor (29). La mejor tolerancia a la actividad física se obtiene por el aumento del consumo de oxígeno luego de la normalización en el gasto cardíaco, a pesar de que existe disminución del contenido arterial de oxígeno con la caída de la hemoglobina (40,44-46). La extracción de oxígeno por los tejidos parece mantenerse sin cambios durante el reposo, pero se aumenta con la actividad física (42). Algunos estudios han documentado que la respuesta clínica no se debe a una mejor tolerancia al ejercicio sino a una mejoría de la disnea de reposo (11,29,47). La repercusión del efecto placebo en el uso de la flebotomía no ha sido evaluada ya que no existe, en la mayoría de los estudios, enmascaramiento de la intervención ni instrumentos de evaluación apropiados para medir la respuesta clínica, lo que puede causar sesgo al evaluar los cambios en la sintomatología.

La flebotomía podría favorecer el manejo de los pacientes con eritrocitosis en el contexto de falla respiratoria; en un reporte reciente se describió un caso en el que se logró una extubación rápida y exitosa luego del procedimiento en un paciente con dependencia a la ventilación mecánica (48).

Debido al fenómeno de hiperviscosidad, se ha descrito mejoría del estado cognitivo general de algunos pacientes al ser evaluados por pruebas neuropsicológicas posteriores a la flebotomía (30,37).

Puesto que se espera alteración de la ferrocínica con la flebotomía, en los pacientes con ferropenia se debe mantener una adecuada suplencia de hierro que impida la microcitosis y los eventos adversos secundarios a ella en la microcirculación; no obstante, el aumento de los niveles de hierro puede inducir una recuperación más temprana de la cantidad total de eritrocitos circulantes (8,10).

Además de la flebotomía, el uso de teofilina o de losartan se ha explorado como alternativa de manejo por la disminución de los valores de hematocrito que pueden presentar quienes reciben estos medicamentos (49,50).

Conclusiones

La eritrocitosis en las enfermedades pulmonares crónicas se produce como un fenómeno compensatorio para mantener un adecuado transporte de oxígeno en la sangre. A pesar de la hipoxemia, la presentación de la eritrocitosis es baja en estas enfermedades respecto a otras condiciones.

La eritrocitosis genera cambios en la microcirculación, dados principalmente por restricción al flujo por aumento de la viscosidad. La flebotomía es una medida económica y de fácil acceso para reducir la masa eritrocitaria y su efecto en la reología; sin embargo, la corrección de la eritrocitosis implica la disminución del contenido arterial de oxígeno, por lo que se desconoce cuándo y cómo se debe manejar esta condición. Hay a su vez preocupación acerca del estado de ferropenia, que puede inducirse con la flebotomía, y de sus efectos en la microcirculación por los cambios morfológicos en los eritrocitos.

La flebotomía podría favorecer el gasto cardíaco y mejorar la clínica de disnea al reducir las presiones en la microcirculación, particularmente del circuito pulmonar; en la actualidad, se carece de estudios clínicos de adecuada metodología que evalúen su efectividad. Los estudios que han evaluado la utilidad de la flebotomía no han analizado su repercusión en la mortalidad o en la hospitalización de estos pacientes.

Paradójicamente, los datos de estudios observacionales en personas con neumopatías crónicas parecen encontrar mejores desenlaces en quienes tienen mayores volúmenes eritrocitarios.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por las autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. **Means Jr. RT.** Erythrocytosis. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, *et al.*, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 12th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 1261-72.
2. **Prchal JT.** Primary and secondary polycythemia (Erythrocytosis). In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Prchal JT, Seligsohn U, *et al.*, editors. *Williams hematology*. 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2010. p. 823-39.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD; 2015. Available from: <http://goo.gl/7HEkuU>.
4. **Vecchio S, Leonardo P, Musuraca V, D'Ettoris AR, Geremicca W.** A comparison of the results obtained with traditional phlebotomy and with therapeutic erythrocytapheresis in patients with erythrocytosis. *Blood Transfus.* 2007;5(1):20-3. <http://doi.org/bd8q>.
5. **Coy-Velandia LS, Castillo-Bohórquez M, Mora AI, Munevar A, Yamile-Peña Y.** Características hematológicas de donantes de sangre de Bogotá, D.C., Colombia (2.600 m). *Revista Med.* 2007;15(1):40-7.
6. **Klever-Sáenz K, Narváez L, Cruz M.** Valores de referencia hematológicos en población altoandina ecuatoriana. *Rev. Mex. Patol. Clin.* 2008;55(4):207-15.
7. **McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, et al.** Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br. J. Haematol.* 2005;130(2):174-95. <http://doi.org/bbfqcp>.
8. **Pearson TC.** Hemorheology in the erythrocytoses. *Mt. Sinai J. Med.* 2001;68(3):182-91.
9. **Nihill MR, McNamara DG, Vick RL.** The effects of increased blood viscosity on pulmonary vascular resistance. *Am. Heart J.* 1976;92(1):65-72. <http://doi.org/ddh8mf>.
10. Polycythaemia due to hypoxaemia: advantage or disadvantage? *Lancet.* 1989;2(8653):20-2. <http://doi.org/fkhtdk>.
11. **Harrison BD, Stokes TC.** Secondary polycythaemia: its causes, effects and treatment. *Br. J. Dis. Chest.* 1982;76(4):313-40. <http://doi.org/dvpgzg>.
12. **Defouilloy C, Teiger E, Sediame S, Andrivet P, Roudot-Thoraval F, Chouaid C, et al.** Polycythemia impairs vasodilator response to acetylcholine in patients with chronic hypoxemic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1998;157(5):1452-60. <http://doi.org/bd8r>.
13. **Tsantes AE, Papadhimitriou SI, Tassiopoulos ST, Bonovas S, Paterakis G, Meletis I, et al.** Red cell macrocytosis in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2004;98(11):1117-23. <http://doi.org/bvmrqb>.
14. **Cook MK, Simpson FG, Bothroyd CM, Stainsby D.** Red cell macrocytosis and chronic obstructive airways disease. *Br. J. Haematol.* 1993;83(1):174-6. <http://doi.org/bp336k>.
15. **Bothroyd CM, Stainsby D, Simpson FG.** Red cell macrocytosis and chronic obstructive airways disease. *Br. J. Haematol.* 1992;81(3):453-4. <http://doi.org/dnqt48>.

16. **Martínez JA, Guerra CC, Nery LE, Jardim JR.** Iron stores and coagulation parameters in patients with hypoxemic polycythemia secondary to chronic obstructive pulmonary disease: The effect of phlebotomies. *Sao Paulo Med. J.* 1997;115(2):1395-402. <http://doi.org/d4brr8>.
17. **Pearson TC, Grimes AJ, Slater NG, Wetherley-Mein G.** Viscosity and iron deficiency in treated polycythaemia. *Br. J. Haematol.* 1981;49(1):123-7. <http://doi.org/dhempt>.
18. **Milligan DW, McNamee R, Roberts BE, Davies JA.** The influence of iron-deficient indices on whole blood viscosity in polycythaemia. *Br. J. Haematol.* 1982 Mar;50(3):467-71. <http://doi.org/ctzrtn>.
19. **Stradling JR, Lane DJ.** Development of secondary polycythaemia in chronic airways obstruction. *Thorax.* 1981;36(5):321-5. <http://doi.org/dg8j6r>.
20. **Haase VH.** Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2010;299(1):F1-13. <http://doi.org/dm8vpd>.
21. **Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B.** Hemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2007;29(5):923-9. <http://doi.org/cmmsbv>.
22. **Chambellan A, Chailleux E, Similowski T.** Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest.* 2005;128(3):1201-8. <http://doi.org/fmz24q>.
23. **Gallo RC, Fraimow W, Cathcart RT, Erslev AJ.** Erythropoietic response in chronic pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 1964;113(4):559-68. <http://doi.org/b44zdv>.
24. **Vanier T, Dulfano J, Wu C, Desforges JF.** Emphysema, hypoxia and the polycythemic response. *N. Engl. J. Med.* 1963;269(4):169-78. <http://doi.org/cd9bc4>.
25. **Freedman BJ, Penington DG.** Erythrocytosis in emphysema. *Br. J. Haematol.* 1963;9(4):425-30. <http://doi.org/bvqw4h>.
26. **Guidet B, Offenstadt G, Boffa G, Najman A, Baillo C, Hatzfeld C, et al.** Polycythemia in chronic obstructive pulmonary disease. A study of serum and urine erythropoietin and medullary erythroid progenitors. *Chest.* 1987;92(5):867-70. <http://doi.org/dmb7hf>.
27. **Balter MS, Daniak N, Chapman KR, Sorba SA, Rebuck AS.** Erythropoietin response to acute hypoxemia in patients with chronic pulmonary disease. *Chest.* 1992;102(2):482-5. <http://doi.org/dwm6br>.
28. **Croxton TL, Bailey WC.** Long-term oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: recommendations for future research: an NHLBI workshop report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;174(4):373-8. <http://doi.org/dr88rz>.
29. **Dayton LM, McCullough RE, Scheinhorn DJ, Weil JV.** Symptomatic and puomonary response to acute phlebotomy in secondary polycythemia. *Chest.* 1975;68(6):785-90. <http://doi.org/dzt423>.
30. **Wade JP, Pearson TC, Russell RW, Wetherley-Mein G.** Cerebral blood flow and blood viscosity in patients with polycythaemia secondary to hypoxic lung disease. *Br. Med. J. (Clin Res Ed).* 1981;283(6293):689-92. <http://doi.org/cxzwqx>.
31. **Similowski T, Agustí A, MacNee W, Schönhofer B.** The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006;27(2):390-6. <http://doi.org/fr2rmk>.
32. **John M, Hoernig S, Doehner W, Okonko DD, Witt C, Anker SD.** Anemia and inflammation in COPD. *Chest.* 2005;127(3):825-9. <http://doi.org/ctf7ts>.
33. **Kollert F, Tippelt A, Müller C, Jörres RA, Porzelius C, Pfeifer M, et al.** Hemoglobin levels above anemia thresholds are maximally predictive for long-term survival in COPD with chronic respiratory failure. *Respir. Care.* 2013;58(7):1204-12. <http://doi.org/bd8v>.
34. **Finazzi G, Barbui T.** How I treat patients with polycythemia vera. *Blood.* 2007;109(12):5104-11. <http://doi.org/chrfv3>.
35. **Nadeem O, Gui J, Ornstein DL.** Prevalence of venous thromboembolism in patients with secondary polycythemia. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2013;19(4):363-6. <http://doi.org/bd83>.
36. **Assi TB, Baz E.** Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood Transfus.* 2014;12(Suppl 1):s75-83. <http://doi.org/bd84>.
37. **Wedzicha JA, Rudd RM, Apps MC, Cotter FE, Newland AC, Empey DW.** Erythrapheresis in patients with polycythaemia secondary to hypoxic lung disease. *Br. Med. J. (Clin Res Ed).* 1983;286(6364):511-4. <http://doi.org/b6thqn>.
38. **Pollari G, Antonini V, Izzo A, Moreschini G, Serraino M, Tonelli V, et al.** The role of erythrocytapheresis in secondary erythrocytosis therapy. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1999;21(3-4):353-5.
39. **Milligan DW, Tooke JE, Davies JA.** Effect of venesection on calf blood flow in polycythaemia. *Br. Med. J. (Clin Res Ed).* 1982;284(6316):619-20. <http://doi.org/czmt3k>.
40. **Wallis PJ, Skehan JD, Newland AC, Wedzicha JA, Mills PG, Empey DW.** Effects of erythrapheresis on pulmonary haemodynamics and oxygen transport in patients with secondary polycythaemia and cor pulmonale. *Clin. Sci. (Lond).* 1986;70(1):91-8. <http://doi.org/bd85>.
41. **Shah DM, Powers SR Jr, Bernard HR, Scovill WA, Newell JC, Stratton HH.** Increased oxygen uptake following phlebotomy and simultaneous fluid replacement in polycythemic patients. *Surgery.* 1980;88(5):686-92.
42. **Borst MM, Leschke M, König U, Worth H.** Repetitive hemodilution in chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: Effects on pulmonary hemodynamics, gas exchange, and exercise capacity. *Respiration.* 1999;66(3):225-32. <http://doi.org/fbct75>.
43. **Massaro D, Katz S.** Effect of venesection on arterial gas values and ventilatory function in patients with chronic bronchitis. *Thorax.* 1965;20(5):441-6. <http://doi.org/dvsg8b>.
44. **Harrison BD, Gregory RJ, Clark TJ, Scott GW.** Exchange transfusion with dextran 40 in polycythaemia secondary to hypoxic lung disease. *Br. Med. J.* 1971;4(5789):713-6. <http://doi.org/cks35k>.
45. **Rakita L, Gillespie GP, Sancetta SM.** The acute and chronic effects of phlebotomy on general hemodynamics and pulmonary functions of patients with secondary polycythemia associated with pulmonary emphysema. *Am. Heart. J.* 1965;70(4):466-75. <http://doi.org/dwttxs>.
46. **Chetty KG, Light RW, Stansbury DW, Milne N.** Exercise performance of polycythemic chronic obstructive pulmonary disease patients. Effect of phlebotomies. *Chest.* 1990;98(5):1073-7. <http://doi.org/bpk7j2>.

47. **Harrison BD, Davis J, Madgwick RG, Evans M.** The effects of therapeutic decrease in packed cell volume on the responses to exercise of patients with polycythaemia secondary to lung disease. *Clin. Sci. Mol. Med.* 1973;45(6):833-47. <http://doi.org/bd86>.
48. **Tripathy S, Panda SS, Rath B.** Phlebotomy for rapid weaning and extubation in COPD patient with secondary polycythaemia and respiratory failure. *Lung India.* 2010;27(1):24-6. <http://doi.org/d2wszw>.
49. **Oren R, Beerli M, Hubert A, Kramer MR, Matzner Y.** Effect of theophylline on erythrocytosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 1997;157(13):1474-8. <http://doi.org/fqzt8h>.
50. **Vlahakos DV, Marathias KP, Kosmas EN.** Losartan reduces hematocrit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and secondary erythrocytosis. *Ann. Intern. Med.* 2001;134(5):426-7. <http://doi.org/bd87>.