



POLIGLOBULIAS SECUNDARIAS HIPOXICAS

J.L. Alvarez-Sala Walther

Departamento de Medicina. Hospital Universitario San Carlos.
Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

Concepto y clasificación de las poliglobulias

La poliglobulia es una situación clínica caracterizada por un exceso de hematíes circulantes¹. El hallazgo de un incremento en el índice hematocrito (Hcto) o en la tasa de hemoglobina (Hb) en sangre periférica no es suficiente para definir ni para demostrar, con absoluta certeza, su existencia². Para ello es necesario comprobar que la masa eritrocítica (ME) se encuentra también elevada. El límite superior de la normalidad para esta última se ha establecido en 36 ml/kg de peso, para el hombre, y en 32 ml/kg de peso para la mujer (por encima del 125 % del valor normal teóricamente esperado)^{2,3}. A efectos prácticos conviene señalar, no obstante, que un índice Hcto superior a un 52 o 53 % en el hombre y a un 49 o 50 % en la mujer se sitúa dos desviaciones estándar por encima de la media normal^{1,4,5}.

El término policitemia, equivalente en sentido amplio al de poliglobulia, se utiliza en ocasiones con criterio más restrictivo, para designar a aquella situación clínica en la que existe un incremento en el número de elementos formes de las tres series medulares, si bien preferentemente en el de hematíes. Esta situación se corresponde, en realidad, con el concepto de policitemia rubra vera, policitemia verdadera primaria, eritremia o enfermedad de Vaquez-Osler. En la práctica, sin embargo, los términos poliglobulia y policitemia son intercambiables y se utilizan indistintamente.

La clasificación de las poliglobulias atiende a dos criterios principales: volumen de la masa roja y mecanismo de la respuesta eritropoyética (tabla I)^{1,2,6-10}. Tradicionalmente se distinguen, en primer lugar, las poliglobulias relativas (ME no incrementada) y las absolutas (ME incrementada). En las primeras, la elevación en el índice Hcto o en la tasa de Hb no se debe a un aumento verdadero en la masa globular roja, sino a una disminución en el volumen plasmático. Esta es la situación propia de todas aquellas alteraciones que cursan con hemoconcentración, así como probablemente también la de la denominada policitemia espúrea de Gaisböck.

Las poliglobulias absolutas se diferencian, a su vez, en razón a la naturaleza autónoma o, por el contrario, dependiente de la eritropoyetina de la proliferación eritroide, en primarias y secundarias o sintomáticas. La policitemia primaria o rubra vera es una panmielosis crónica idiopática, encuadrada dentro de los síndromes mieloproliferativos de Dameshek y caracterizada por una sobreproducción clonal de elementos de las tres series medulares, aunque esencialmente de los de la serie roja. La secreción de la hormona eritropoyética se encuentra suprimida y la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) es normal^{1-3,9,10}.

Dos grupos principales de trastornos dan lugar a la aparición de una poliglobulia secundaria o eritrocitosis^{1,2,11}. Ambos cursan con un incremento en la secreción y en los niveles plasmáticos de eritropoyetina y en ambos la eritrocitosis depende y es el resultado inmediato de esta secreción. Las enfermedades que se incluyen en el primero de los dos grupos tienen, como mecanismo patogénico común, la hipoxia celular generalizada, y la hiperproducción de la hormona eritropoyética es una consecuencia esperada o «apropiada» a esa hipoxia. La poliglobulia tiene en estos casos, por tanto, el carácter de una respuesta fisiológica o compensadora a una situación patológica. Las enfermedades integradas en el segundo grupo tienen, como denominador común, un incremento patológico o «no apropiado» en la producción de eritropoyetina, cuya secreción, de mecanismo discutido y probablemente variado¹², carece de utilidad funcional para el organismo.

Las poliglobulias secundarias de origen hipóxico son, con diferencia, las más frecuentes y se observan en diversas situaciones clínicas. El mecanismo patogénico de la eritrocitosis difiere según los casos, aunque lo más habitual es que ésta surja como consecuencia de una caída en la SaO₂ o en la presión arterial de oxígeno (PaO₂). Tal es lo que sucede en la poliglobulia que aparece en algunas enfermedades respiratorias crónicas, especialmente en las obstructivas, en las cardiopatías congénitas cianósicas, en la hipoventilación alveolar crónica o en la adaptación a la altura.

En este trabajo se revisan más específicamente las policitemias de origen respiratorio y la del fumador



TABLE I
Clasificación de las poliglobulias

<p>Poliglobulias relativas (masa eritrocítica normal)</p> <p>A. Por hemoconcentración: terapia diurética intensa, quemaduras, síndromes diarréicos, deshidratación en general.</p> <p>B. Síndrome de Gaisböck (policitemia espúrea o pseudopolicitemia).</p> <p>Poliglobulias absolutas (masa eritrocítica aumentada)</p> <p>A. Policitemia primaria o rubra vera (eritropoyesis autónoma, con eritropoyetina sérica disminuida).</p> <p>B. Policitemias secundarias o sintomáticas (eritropoyetina sérica aumentada).</p> <p>1. Por aumento apropiado de la secreción de eritropoyetina.</p> <p>a) Por disminución en la tensión arterial de oxígeno: hipoxia de altitud, cardiopatías congénitas cianosantes, enfermedad respiratoria crónica, hipoventilación alveolar crónica.</p> <p>b) Por disminución en la capacidad de transporte de oxígeno: carboxihemoglobinemia, metahemoglobinemia, sulfohemoglobinemia.</p> <p>c) Por trastorno en la liberación del oxígeno de la hemoglobina: hemoglobinopatías de alta afinidad por el oxígeno, defectos congénitos en la difosfoglicerato-mutasa, hemoglobinopatías con defectuosa interacción con el 2,3-difosfoglicerato del hematíe.</p> <p>d) Por hipoxia histotóxica: intoxicación por cobalto.</p> <p>e) Por mecanismo mixto: poliglobulia del fumador.</p> <p>2. Por aumento inapropiado en la secreción de eritropoyetina.</p> <p>a) Por producción tumoral (autónoma) de eritropoyetina: tumores renales y extrarrenales (hemangioblastoma de cerebelo, hepatoma, feocromocitoma, linfoma, timoma y carcinomas de ovario, próstata y pulmón).</p> <p>b) Por hipoxia o isquemia local renal: estenosis de la arteria renal, poliquistosis renal, hidronefrosis, nefropatías difusas, postransplante renal, síndrome de Bartter, quistosis renal simple.</p> <p>c) Por otros mecanismos: hipereritropoyetinemia idiopática (eritrocitosis pura o esencial, incluida la forma familiar benigna).</p> <p>3. Por mecanismos endocrino distinto al de la eritropoyetina: síndrome de Cushing, tumores ováricos virilizantes, tumores secretantes de prostaglandinas, tratamientos androgénicos o corticoideos.</p>
--

aparentemente sano. Por su frecuencia e importancia en el diagnóstico diferencial, se hace también una mención previa al síndrome de Gaisböck.

Síndrome de Gaisböck

Bajo las denominaciones de pseudopolicitemia o de policitemia espúrea, hipertónica, benigna o de estrés se cataloga una situación clínica, descrita por Gaisböck en 1905, en la que, sin que exista alteración alguna capaz de producir una hemoconcentración, el índice Hcto se encuentra elevado, mientras que la ME es normal. Se trata de un trastorno de identidad muy discutida, pero en realidad bastante frecuente en la práctica clínica¹³.

En algunos trabajos^{1,4,5} se ha sugerido que el origen de esta anomalía pudiera radicar, desde un punto de vista patogénico, en dos tipos de fenómenos distintos. Por un lado, en ciertos individuos (tipo I), la masa roja, aún siendo normal, se situaría en el límite superior de lo admisible, mientras que el volumen plasmático, también normal, se encontraría en el límite inferior de esa normalidad; la combinación de ambas circunstancias daría lugar a un aumento en el índice Hcto, manteniéndose normal la ME. Se trataría, quizás, de una situación fisiológica límite. Por otra parte, en otros individuos (tipo II), sería posible que, con una ME absolutamente normal, el volumen plasmático se hallase, por causas desconocidas, crónicamente disminuido, sin que coexistiera, al menos aparentemente, deficiencia alguna en los fluidos corporales.

En cuanto a su etiología, se ha subrayado el posible papel del tabaco, ya que estos enfermos, habitualmente varones (en proporción 10 a 1), de edad media y en apariencia sanos, suelen ser muy fumadores^{1,14,15}. El efecto diurético de la nicotina se sumaría al incremento de la masa roja, que aparecería como consecuencia de la hipoxia hística secundaria a la carboxihemoglobinemia propia del fumador (véase más adelante)¹⁵⁻¹⁷. En otros casos se han invocado, para explicar la disminución crónica de la plasmemia, trastornos en la secreción de la aldosterona, del factor natriurético atrial o de la hormona antidiurética^{13,18}. El consumo crónico de alcohol pudiera ser otra circunstancia importante en este sentido^{19,20}. Se ha sugerido también la existencia de factores genéticos y de cierta predisposición familiar⁵.

La policitemia espúrea es quizás la forma de poliglobulia que se observa con más frecuencia (hasta un 50 % de los casos) en el medio ambulatorio. Se caracteriza, desde un punto de vista clínico, por presentarse en individuos obesos, pletóricos, ansiosos, con una clara tendencia a padecer hipertensión arterial (aproximadamente en un 50 % de los enfermos) y con una cierta predisposición a las complicaciones tromboembólicas (30 % de los casos)^{5,14,21}. Cefaleas, trastornos visuales, vértigos, mareos, parestesias, dolor torácico, fatigabilidad, prurito y sudoración son algunas de las manifestaciones clínicas más habituales. La esplenomegalia es rara. Hiperglucemia, hipercolesterolemia e hiperuricemia son frecuentes. Leucocitos, plaquetas y reticulocitos circulantes, sideremia, gases respiratorios en sangre y eritropoyetina sérica y urinaria son normales³. La médula ósea es, asimismo, normal y no suele observarse ni tan siquiera una hiperplasia roja⁵.

El diagnóstico se basa, una vez descartada la posibilidad de que el incremento en el índice Hcto sea de carácter transitorio, en la cuantificación de la masa roja, mediante hematíes marcados con cromo 51, e, independiente y simultáneamente, en la del volumen plasmático, mediante albúmina marcada con yodo 125¹³. El diagnóstico diferencial es, en ocasiones, difícil y ha de establecerse con el resto de las poliglobulias, especialmente con las formas leves de las eritro-



citosis secundarias y con los estadios iniciales de la policitemia vera. La observación del curso evolutivo puede ser la única clave a este respecto. Las complicaciones tromboembólicas (cerebrovasculares, coronarias, periféricas, etc.) son las que determinan el pronóstico y la supervivencia de estos enfermos^{5,14,21,22}.

El tratamiento es puramente sintomático y se cifra en la pérdida de peso, el ejercicio físico y la vigilancia y eventual terapéutica de la hipercolesterolemia, la hiperuricemia, la urolitiasis y la hipertensión arterial (los diuréticos deben evitarse). La supresión del tabaco es esencial. Las flebotomías y la mielosupresión no están generalmente indicadas^{1,5}, aunque en casos concretos, con importantes elevaciones en el índice Hcto, la sangría puede ser beneficiosa y parece mejorar el flujo sanguíneo cerebral^{14,21}.

Poliglobulia del fumador

La poliglobulia es un hallazgo muy frecuente en el fumador. En su génesis cabe invocar, en primer lugar, a la hipoxemia propia de la enfermedad respiratoria crónica inducida por el tabaco. Este último puede estar también en el origen, como ya se ha indicado, de una pseudopolicitemia de Gaisböck^{11,15-17,23}. Además de a través de estos dos mecanismos, el tabaco ejerce, por sí mismo, una acción indudable sobre la eritropoyesis y repercute, por ello, en la masa de células rojas^{15,16,24,25}.

Varios estudios^{15-17,25,26} han evidenciado que los individuos fumadores aparentemente sanos tienen, como grupo, un índice Hcto superior al de los no fumadores. Pero además, hasta un 3 a 5 % de los fumadores muestra, en ausencia de enfermedad respiratoria crónica o de cualquier otra causa de hipoxemia, una ME verdaderamente incrementada y presenta, por tanto, una auténtica policitemia absoluta^{11,15}. En estos casos, la ME alcanza niveles incluso comparables a los que se observan en la policitemia vera. La supresión del tabaco conduce, en el plazo de unos tres a cinco meses, a la normalización del índice Hcto y a la desaparición de la eritrocitosis^{11,16,25}.

La patogenia de la policitemia del fumador aparentemente sano está en relación con una apropiada elevación en la secreción de eritropoyetina, secundaria a la hipoxia celular inducida por el tabaco. El trastorno de la oxigenación tisular estimula al «sensor» renal de la hormona y pone así en marcha una respuesta eritropoyética compensadora.

El origen de este trastorno hipóxico no se relaciona con una caída en la paO_2 , que no existe o es mínima, ni con alteración funcional respiratoria alguna. Dos mecanismos, al menos, ambos dependientes del monóxido de carbono (CO) inhalado con el humo del tabaco, explican la hipersecreción eritropoyética y la poliglobulia del fumador^{25,26}. Por un lado, el CO, al unirse con la Hb (carboxihemoglobina o HbCO), disminuye su capacidad para transportar oxígeno a los tejidos. El CO tiene una apetencia por el pigmento

respiratorio que excede en unas 200 a 250 veces a la del oxígeno, al que desplaza instantáneamente. La Hb queda, de este modo, bloqueada y se convierte en una molécula ineficaz desde el punto de vista del transporte del oxígeno. Por otra parte, el CO aumenta la afinidad de la Hb restante o «no bloqueada» por el oxígeno, con lo que se altera la liberación o cesión de este último a los tejidos. La curva de saturación de la Hb experimenta, en consecuencia, por efecto directo del CO, una desviación hacia la izquierda y, por consiguiente, el valor numérico del parámetro p_{50} (presión parcial de oxígeno a la que la Hb está saturada en un 50 %) disminuye. Además, la curva muestra, también bajo el influjo del CO, una tendencia a adoptar formas más hiperbólicas (descenso en el valor del parámetro «n» de Hill). Esto incrementa aún más la afinidad de la Hb por el oxígeno.

Los niveles de HbCO están elevados, a veces de forma muy importante, en los individuos fumadores^{15-17,25-27}. Turner et al²⁷ han referido, en 1.933 casos estudiados, una tasa media de $4,78 \pm 2,67$ %. Valores superiores a un 10 o incluso a un 20 % no son excepcionales. En algunos casos se han hallado cifras hasta de un 37 %²³, que se inscriben en el rango propio de las intoxicaciones agudas graves por CO. Estos niveles contrastan con los que presentan los individuos no fumadores, que suelen oscilar entre un 0,5 y un 2 %^{11,26,27} y cuyo origen se encuentra, además de en la mínima producción endógena que deriva del catabolismo de la Hb (escisión de la protoporfirina), en la contaminación industrial o urbana. Wald et al²⁸ han hallado, entre 6.641 individuos no fumadores, sólo un 0,3 % con tasas de HbCO por encima de un 2,5 %, mientras que un 81 %, entre 2.613 fumadores analizados, mostraba concentraciones superiores a un 2 %. El solapamiento de los valores es, por tanto, muy escaso, lo que permite afirmar que la determinación de la HbCO es útil, entre otros aspectos, como marcador de la exposición reciente al humo del tabaco^{26,27}.

Los niveles de HbCO son muy variables de unos fumadores a otros, aun cuando consuman un mismo número de cigarrillos al día, y más aún si fuman pipas o cigarros²⁷. Factores tales como la calidad del tabaco, del papel o del filtro, el volumen de gas inhalado en cada bocanada, el número de inhalaciones por pitillo y, sobre todo, el lapso de tiempo transcurrido desde que el último cigarrillo fue consumido, son importantes en este sentido. Esta última circunstancia, consecuencia de que la vida media de la HbCO en sangre oscile entre unas tres o cuatro horas, explica por qué los niveles matutinos de este compuesto son considerablemente menores que los vespertinos, detalle de importancia a tener en cuenta cuando se valoran unos resultados en un fumador^{1,15}.

La capacidad real de la Hb para transportar oxígeno disminuye significativamente cuando existe HbCO, es decir, sólo la Hb funcional o «disponible» (Hb total menos HbCO) puede saturarse con oxígeno. Esta menor saturación de la Hb, potenciada aún más por la desviación de su curva de disociación



hacia la izquierda, sólo puede ponerse de manifiesto cuando dicha saturación, es decir la oxihemoglobina, se mide por métodos directos, por ejemplo, espectrofotométricos. La saturación de la Hb calculada sobre una curva estándar, a partir de los datos de una gasometría arterial, es siempre normal y no permite sospechar la presencia de HbCO, aun cuando sus niveles se encuentren francamente elevados. En efecto, en tales cálculos se asume que toda la Hb es capaz de unirse con el oxígeno, lo que no es cierto cuando existe HbCO¹¹. Para cualquier valor de la paO_2 , la HbCO disminuye la saturación real de la Hb y este hecho sólo se demuestra si se cuantifica directamente la fracción de la Hb total que está «disponible» para combinarse con el oxígeno. Aún más, la hipoxemia favorece la formación de HbCO, lo que significa que, para una misma presión parcial de CO (pCO) en sangre, la concentración de HbCO es mayor cuanto menor es la paO_2 ²⁹. Por consiguiente, la normalidad de los gases respiratorios, en una gasometría arterial convencional, en absoluto excluye la posibilidad de que exista una hiposaturación de oxígeno debida a un incremento en la tasa de HbCO^{11,25}. Este trastorno, característico del fumador, pasa inadvertido si la HbCO no se mide directamente.

La caída de la SaO_2 producida por el CO del humo del tabaco ocasiona una reducción sustancial en el contenido arterial de oxígeno (CaO_2). Esta reducción es la que origina una verdadera hipoxia celular y la que pone en marcha la respuesta eritropoyética compensadora. La policitemia constituye, en tal caso, un mecanismo de adaptación a la deficiente oxigenación tisular inducida por el CO. A este respecto, en estudios realizados en individuos fumadores aparentemente sanos, pero con poliglobulia secundaria, se ha señalado que el CaO_2 , calculado a partir de una SaO_2 real (oxihemoglobina directa), se encontraría dentro de los límites normales o «apropiados» y no por encima de ellos, como podría desprenderse de un análisis efectuado a partir de una SaO_2 que no hubiera sido medida directamente, sino deducida a partir de la gasometría (CaO_2 falsamente elevado)²⁵.

Parece lógico, por tanto, que en los fumadores la tasa de Hb circulante aumente en relación directa con los valores de la HbCO^{11,26}. Rectas de regresión similares a la formulada por Murray³⁰, permiten estimar el valor probable de la ME (ml/kg de peso) a partir de la SaO_2 real ($ME = 148 - 1,24 \times SaO_2$). Con ecuaciones como ésta (véase más adelante), es posible apreciar como, en los fumadores aparentemente sanos, la ME calculada coincide con la medida cuando se utiliza la SaO_2 real, pero no cuando se emplea la estimada indirectamente a partir de una curva estándar²⁵. De ahí el interés de cuantificar directamente la SaO_2 y de expresarla como porcentaje de la Hb total (Hb funcional más Hb no funcional). Este procedimiento puede incluso poner de manifiesto como la tasa de Hb disponible para combinarse con el oxígeno se encuentra, en algunos casos, en zonas de auténtica anemia (anemia funcional), pese a que el individuo muestre un índice Hcto superior al normal^{15,23}. Una

hipoxemia sobreañadida, si existiera además una enfermedad respiratoria crónica, potenciaría este efecto primario del tabaco, agravaría aún más la hipoxia celular y constituiría, obviamente, un estímulo adicional para la eritropoyesis^{16,24,29}.

Pero, además de disminuir la capacidad de transporte de la Hb, al ocupar sus puntos de unión con el oxígeno, el CO aumenta la afinidad de los restantes grupos heme por el gas respiratorio y desplaza así su curva de disociación hacia la izquierda. Este desplazamiento altera la liberación del oxígeno a nivel periférico, sin que, por el contrario, su carga pulmonar se vea favorecida, a excepción de aquellos casos en los que la presión alveolar de oxígeno sea marcadamente baja. La modificación en la forma de la curva de disociación (menor efecto cooperativo o heme-heme) que origina el CO, trastorna aún más esta liberación^{19,23,25}. Varios trabajos^{15,16,29,31} han puesto de manifiesto que, en los fumadores aparentemente sanos, los valores de la p50 se encuentran disminuidos (entre 20 y 25 mm Hg) y se correlacionan, de forma inversa, con la tasa de HbCO. Se ha estimado que por cada 5 % de aumento en esta última, la p50 disminuye entre 1,25 y 2,0 mm Hg^{15,16,25}.

La deficiencia en la oxigenación periférica, ocasionada por la HbCO, no pone en marcha los mecanismos de adaptación intraeritrocítica, que habitualmente surgen ante hipoxias de otro origen. Diversos estudios^{15,16,25,29} han demostrado que la concentración del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) del hematíe no se modifica en la poliglobulia del fumador, por lo que cualquier cambio en el valor de la p50 no puede ser compensado por este mecanismo. La explicación a esta peculiar circunstancia no se conoce con exactitud, aunque podría radicar en una falta de estimulación de la síntesis del 2,3-DPG. La hipoxia inducida por el CO no incrementa la proporción de moléculas de Hb de configuración desoxigenada, que son a las únicas a las que puede unirse estequiométricamente, en su cavidad central, el 2,3-DPG. Esta falta de unión impide que disminuyan los niveles de la fracción intraglobular libre del organofosfato, por lo que, lógicamente, su síntesis no resulta estimulada³².

En conclusión, aunque los efectos hematológicos derivados de la exposición sostenida y excesiva al humo del tabaco no han recibido suficiente atención hasta hace pocos años, en el momento actual, la relación entre poliglobulia secundaria y hábito de fumar, en individuos sin enfermedad respiratoria crónica y aparentemente sanos, es indudable^{33,34}. El tabaco es, por uno u otro mecanismo, una de las causas más frecuentes de policitemia. La valoración del tabaquismo y la cuantificación de la HbCO deben incluirse sistemática y rutinariamente, como una parte más del estudio seguido en el diagnóstico diferencial de cualquier poliglobulia. La determinación de la HbCO puede tener, además, una aplicación en la lucha antitabáquica, como elemento disuasorio o de apoyo psicológico, en los protocolos de deshabitación a la droga.



Poliglobulia de la enfermedad respiratoria crónica

Aspectos conceptuales y patogénicos

La poliglobulia es un hallazgo relativamente frecuente en las enfermedades respiratorias crónicas y su presencia se interpreta como un mecanismo de adaptación a la hipoxia que las caracteriza. El incremento en la masa de células rojas trataría de compensar, al aumentar la capacidad para transportar oxígeno, la deficiente oxigenación de los tejidos que resulta de la hiposaturación de la Hb. Esta última es consecuencia de la hipoxemia, a su vez secundaria a la alteración del intercambio gaseoso pulmonar, y de la elevación, en los individuos fumadores, de los niveles de HbCO.

No obstante, es una experiencia clínica común, aunque a primera vista quizás sorprendente, que la policitemia se produce sólo en algunos enfermos y que su magnitud dista de ser igual para un mismo grado de hipoxia, de unos casos a otros^{11,35}. Por otra parte, la respuesta eritropoyética que se desarrolla en las enfermedades respiratorias crónicas suele ser bastante menor, para situaciones de hipoxia en apariencia similares, que la que se observa en las cardiopatías congénitas cianósicas o en la aclimatación a la altura³⁵⁻³⁷.

Varias circunstancias pudieran explicar esta sorprendente variabilidad en la presentación de la poliglobulia. En primer lugar, es evidente que ni el índice Hcto ni la tasa de Hb son parámetros fiables a la hora de juzgar la adecuación de una policitemia a una hipoxia. Ninguno de los dos es de valor absoluto y ambos se modifican, de forma importante, ante cualquier alteración en el volumen plasmático, como por ejemplo la que resulta de un tratamiento diurético, una hemodilución («cor pulmonale» crónico) o una deshidratación³⁶. Por consiguiente, la determinación de la ME es imprescindible siempre que se trate de valorar la magnitud de una respuesta eritropoyética¹¹.

En segundo lugar, es probable que la capacidad proliferativa de la médula ósea, ya que no la de secreción renal de eritropoyetina, que se ha demostrado como normal^{3,10,38-40}, sea diferente para un mismo estímulo hormonal de unos casos a otros. A este respecto se ha sugerido que en algunos enfermos podría existir, como consecuencia del proceso inflamatorio o infeccioso crónico pulmonar, una mala utilización del hierro por los precursores eritroides medulares^{11,36}. Sin embargo, tal proceso no siempre es evidente y, por el contrario, su presencia es compatible con intensas eritrocitosis. Otros factores, como la alcalosis, la acidosis, la hipercarbia, la caída de los niveles de testosterona o la presencia de inhibidores séricos, podrían modificar la eritropoyesis, si bien la evidencia en este sentido es escasa^{11,36,40}.

En tercer lugar, es posible que, aún para un mismo grado de alteración respiratoria, la compensación cardiocirculatoria, es decir, el gasto cardíaco (\dot{Q}), la distribución regional del flujo sanguíneo y la geometría del lecho vascular (densidad capilar), sea distinta⁴¹. De este modo, la oferta o aporte tisular de oxígeno ($AO = \dot{Q} \times CaO_2$) al «sensor» renal de eritropoye-

tina, la secreción de la hormona y la respuesta eritropoyética pueden ser, asimismo, diferentes^{11,42}.

En cuarto lugar, es muy probable que hipoxias tisulares juzgadas en principio como similares sean, en realidad, muy desiguales, al no haberse tenido en cuenta factores tales como la tasa de HbCO en los enfermos fumadores, o la concentración del 2,3-DPG eritrocitario. Los niveles de este último, cuya función moduladora de la afinidad de la Hb por el oxígeno es conocida, suelen encontrarse elevados en los enfermos respiratorios crónicos, aunque las variaciones individuales pueden ser importantes^{35,43-47}. En el mismo sentido, es factible que algunos enfermos presenten importantes hipoxemias o desaturaciones de oxígeno, durante el sueño^{20,35,38,48} o al adoptar el decúbito (ancianos e individuos obesos), y que éstas no se hayan valorado adecuadamente^{1,11}. Estudios recientes^{38,40} han evidenciado que los enfermos respiratorios crónicos, con poliglobulia secundaria, tienen episodios nocturnos de hipoxia intermitente más severos y prolongados que los que aparecen en los enfermos sin poliglobulia. La repercusión que estos episodios pudieran tener sobre la síntesis de eritropoyetina o sobre el ritmo circadiano o la tasa diaria de producción de la hormona, no se conoce en la actualidad, pero es lógico pensar que su influjo sobre la eritropoyesis debe ser considerable.

Todas estas circunstancias pueden pasar desapercibidas y hacer que se cataloguen como iguales situaciones de hipoxia que son, en realidad, muy diferentes. Sin embargo, una vez valoradas correctamente, interesa saber si la variabilidad en la respuesta eritropoyética que se observa en los enfermos respiratorios crónicos es real y, en tal caso, de qué factores depende. La cuestión es de una trascendencia indudable, ya que para justificar o indicar cualquier flebotomía terapéutica, es necesario conocer hasta qué punto una determinada ME es apropiada o no al grado de hipoxia existente. Suge así una primera pregunta. ¿Cuál es la respuesta eritropoyética «apropiada» en la enfermedad respiratoria crónica hipóxica y cómo debe valorarse el estímulo que la desencadena? Y, en estrecha relación con esta primera, cabe formular un segundo interrogante. ¿Cuál es el auténtico factor que estimula la secreción de eritropoyetina y al que responde el órgano «sensor» renal?

La adaptación fisiológica a la altura ha constituido punto de referencia habitual, siempre que se han querido valorar los mecanismos de compensación en la hipoxia de la enfermedad respiratoria crónica. Hurtado et al⁴⁹, en 1945, relacionaron la SaO₂ («calculada») de individuos residentes a diferentes alturas sobre el nivel del mar con sus respectivas tasas de Hb. El diagrama así obtenido sirvió, durante años, para inferir el grado de adecuación entre hipoxia y producción eritroide medular. Desde el primer momento pudo comprobarse que el comportamiento de los enfermos respiratorios crónicos se alejaba de lo fijado por dicho diagrama. En 1968, Weil et al⁵⁰ correlacionaron la SaO₂ real con la ME en 73 individuos sanos, habitantes a tres diferentes alturas (nivel del mar,

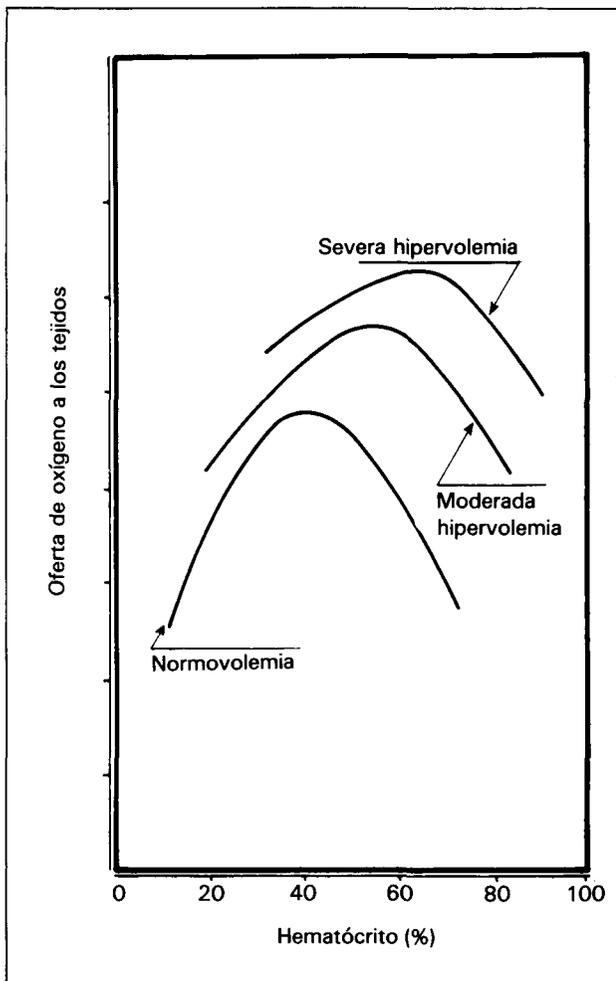
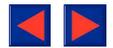


Fig. 1. Relación entre masa eritrocítica (ME) y saturación arterial de oxígeno (SaO_2) encontrada en individuos sanos, residentes a tres diferentes alturas sobre el nivel del mar. Los datos correspondientes a los 3.100 metros (SaO_2 entre un 92 y un 83 %) se han analizado por separado. Las líneas de trazos representan límites de confianza del 95 %. Tomado de Stradling y Lane³⁶.

1.600 y 3.100 metros). La aplicación a los enfermos respiratorios de este nuevo diagrama ofrecía unos resultados mucho más ajustados, aunque aún no lo suficiente. En 1981, Stradling y Lane³⁶ reevaluaron los datos de Weil et al⁵⁰ y dedujeron que su validez era mayor si sólo se consideraban los valores de la SaO_2 comprendidos entre un 92 y un 83 %. Por encima del 92 % no se evidenciaba incremento significativo alguno en la ME y por debajo del 83 %, éste era muy variable e impredecible. Entre el 92 y el 83 %, la relación entre ME y SaO_2 era bastante lineal y la dispersión escasa (fig. 1). De este modo, sería posible calcular, a partir de la correspondiente ecuación de la recta de regresión ($\text{ME} = 443 - 3,72 \times \text{SaO}_2$), la ME (%) teóricamente esperada para un valor determinado de SaO_2 . Fijados unos límites de confianza, podría estimarse el grado de ajuste entre la respuesta eritropoyética y la hipoxia existente^{11,35,37}.

Surge entonces una nueva cuestión. ¿Qué SaO_2 debe considerarse? O lo que es lo mismo, ¿expresa un

determinado nivel de SaO_2 , reflejo de una medición instantánea, incluso suponiendo que ésta haya sido obtenida por métodos directos, la situación promedio de oxigenación a la que ha estado sometido a lo largo del día el «sensor» renal de eritropoyetina y cuya consecuencia final es la producción roja medular? Una contestación en sentido negativo a esta pregunta obliga a buscar un parámetro alternativo más adecuado y, en definitiva, conduce al estudio de los factores que, al determinar las condiciones de la oxigenación tisular, intervienen en la regulación de la secreción renal de la hormona.

La tensión tisular de oxígeno es, probablemente, el estímulo que modifica o regula, en cada instante, la secreción de eritropoyetina^{1,35,51}. Este estímulo es captado e «interpretado» por las células apropiadas en el «sensor» renal («oxigenstato»), de localización discutida, pero probablemente en relación con el túbulo proximal o el mesangio glomerular⁵¹. La tensión tisular de oxígeno es el resultado final de la combinación de numerosos factores (tasa de Hb, paO_2 , pCO_2 , paCO_2 , pH, 2,3-DPG, volumen plasmático, tensión arterial, flujo sanguíneo renal, viscosidad, etc), de los que depende el aporte de oxígeno a la periferia. Bastantes de ellos pueden estar alterados en los enfermos respiratorios crónicos, por lo que el «sensor» renal puede ser estimulado o inhibido en su acción inductora o frenadora de la síntesis o liberación de la hormona. Sólo uno de esos factores, hasta cierto punto reflejo del pH, paCO_2 , pCO_2 , paO_2 y 2,3-DPG, es la SaO_2 (fig. 2). Se comprende así la simplificación que significa tomarla como único índice de la oxigenación tisular, sobre todo si se considera que esta última es un proceso continuo e ininterrumpido, cuyo balance final determina la producción (multiplicación, maduración y diferenciación) eritropoyética diaria. Quizás nuevas técnicas, como la oximetría continua o el registro de 24 horas de los gases transcutáneos, aporten cierta luz en la compleja homeostasis de la oxigenación tisular y permitan aclarar algo la intrincada relación existente entre hipoxia, eritropoyetina y respuesta eritroide medular en la enfermedad respiratoria crónica^{52,53}.

Tampoco es fácil escoger un parámetro que refleje la efectividad del «brazo» eferente o «eritropoyético» del sistema encargado de mantener la oxigenación de los tejidos. La cuantificación de la eritropoyetina sérica, técnica cuya sensibilidad y rendimiento ha mejorado notablemente en los últimos años^{1,3,6,10,40}, surge como una primera posibilidad. Sin embargo, su valoración tropieza con el mismo problema antes referido, es decir, el de ser sólo una medida de carácter instantáneo y no totalmente representativa, por tanto, de lo que ocurre a lo largo de todo el día³. Esta circunstancia posiblemente explica por qué, en algunos enfermos respiratorios crónicos con hipoxia, los niveles séricos de la hormona son normales y por qué pueden variar tanto, para un mismo individuo de uno a otro momento^{3,38,40}. No resulta tampoco extraño, por el mismo motivo, que dichos niveles ni siquiera sirvan para diferenciar claramente, como grupo, a los enfer-

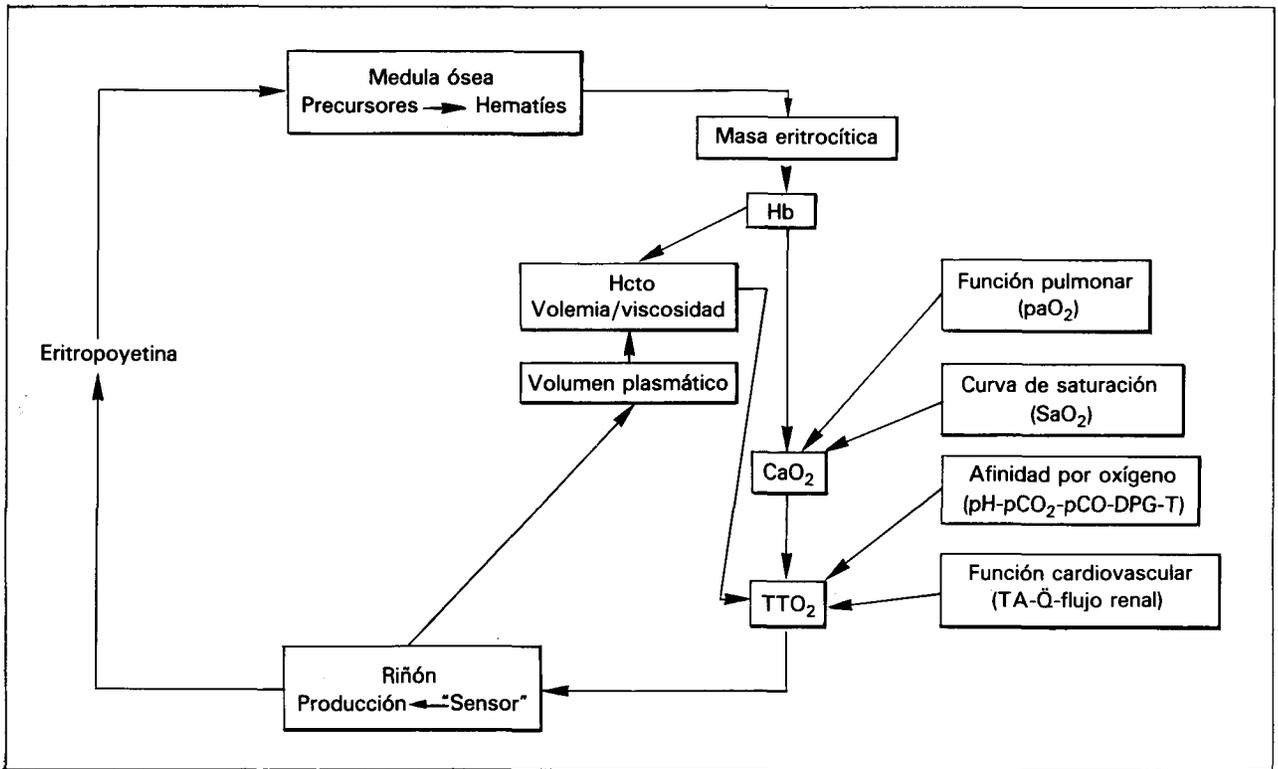
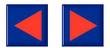


Fig. 2. Representación esquemática de los principales factores que intervienen en la regulación de la relación entre la producción eritroide en la médula ósea (masa eritrocítica) y la secreción renal de eritropoyetina. Abreviaturas: TtO₂, tensión tisular de oxígeno; T, temperatura; TA, tensión arterial; resto en el texto. Modificado de Erslev y Caro⁷ y de Stradling y Lane³⁶.

mos que cursan con poliglobulia de los que no se asocian con ella^{38,40}. No obstante, a este respecto también sería posible que el «sensor» renal modificase, una vez establecida la policitemia, su receptividad a la hipoxia. Se instauraría así un nuevo estado estable, aunque a un nivel superior. Este estado se mantendría gracias a una producción hormonal mínimamente elevada o liberada sólo de forma intermitente (a «pulsos»), que escaparía, en cualquiera de los dos casos, a la sensibilidad de los métodos analíticos actuales^{9,38}. El desarrollo de técnicas que posibiliten la cuantificación de la excreción de eritropoyetina en orina de 24 horas, como índice acumulativo de la respuesta del «sensor» renal a la hipoxia experimentada por el enfermo a lo largo del día, quizás suponga un avance y permita discriminar mejor en todos estos casos⁷.

Los factores que intervienen en la regulación de la eritropoyesis, en la enfermedad respiratoria crónica hipóxica, son numerosos y sus interrelaciones complejas, por lo que no resulta extraño que el modelo de la adaptación fisiológica a la altura no sea comparable con el de esta enfermedad^{11,40}. En realidad, en el momento actual no existe acuerdo sobre cuál debe ser la respuesta eritropoyética más adecuada a la hipoxia en cada caso. Un procedimiento que permitiese conocer la verdadera situación «in vivo» de la oxigenación tisular y que expresase, por tanto, lo que capta el «sensor» renal, probablemente ayudaría a comprender mejor la significación de estos mecanismos compensadores. Ello quizás permitiera resolver otras cuestiones de mayor trascendencia clínica y terapéutica.

Aspectos fisiopatológicos

En condiciones normales, la masa de células rojas en circulación se mantiene, para un volumen plasmático de unos 40 a 50 ml/kg de peso (44 ± 3 ml/kg de peso)^{3-5,11,23}, alrededor de unos 23 a 32 ml/kg de peso (29 ± 3 ml/kg de peso)^{1,3,4,11,23}. Estos valores se corresponden con un índice Hcto que oscila entre un 40 y un 45 %, que es probablemente el más adecuado para que la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos sea óptima (CaO₂ de unos 20 ml/dl)^{11,54,55}. Incrementos en el índice Hcto que superen un 50 o 55 %, se acompañan de un ascenso exponencial en la viscosidad de la sangre, lo que ocasiona un mayor trabajo cardíaco, un enlentecimiento del flujo hemático y, en definitiva, un entorpecimiento de la oxigenación tisular (fig. 3)^{35,42,51,56-58}. Ya que la sangre es un fluido «no newtoniano», el aumento de la viscosidad es más marcado cuanto menor es la velocidad de la circulación. Por ello, para un mismo índice Hcto, la viscosidad es siempre mayor en la microcirculación que en los grandes vasos^{11,57,58-61}.

La poliglobulia de la enfermedad respiratoria crónica hipóxica es consecuencia de la hipersecreción de eritropoyetina^{51,62,63}. La mayor capacidad hemática para transportar oxígeno compensa la deficiente oxigenación y permite que se establezca un nuevo equilibrio a un nivel de ME más alto. Sin embargo, a partir de un determinado índice Hcto, cualquier mejoría en la oxigenación tisular que pudiera conseguirse a expensas de aumentar la eritrocitosis y, por tanto, el

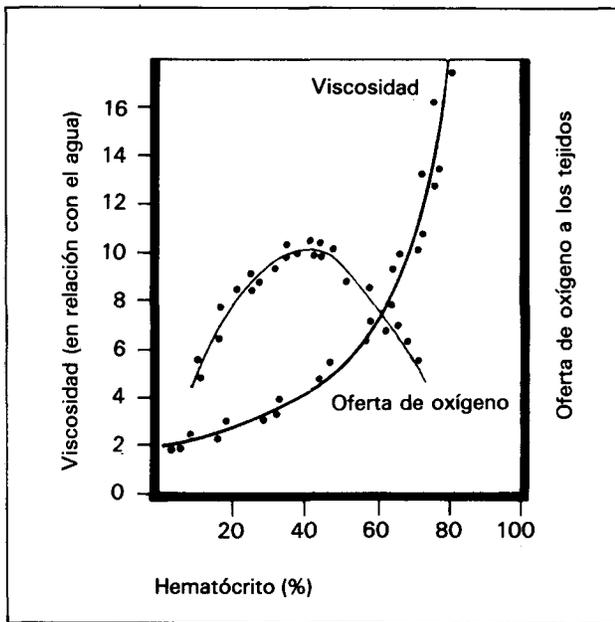
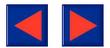


Fig. 3. Relación entre el índice hematocrito (Hcto), la viscosidad sanguínea y la oferta de oxígeno a los tejidos. El índice Hcto óptimo se sitúa en torno al 45%. Tomado de Erslev y Caro⁷.

CaO₂, se ve contrarrestada por un progresivo incremento en la viscosidad y por el consiguiente enlentecimiento del flujo sanguíneo. En la microcirculación, este enlentecimiento conlleva la agregación de los hematíes, lo que trastorna aún más el flujo⁵⁷. Superado un cierto límite, probablemente variable de unos casos a otros, nuevas elevaciones en el índice Hcto agravan la hipoxia e inducen una mayor secreción de eritropoyetina. Se instaura así un deletéreo círculo vicioso^{51,55,61,64}. Trombosis y hemorragias son la expresión final de este proceso, cuyas complicaciones últimas son la isquemia, la necrosis y el fracaso funcional multiorgánico (cerebro, corazón, riñón, pulmón, etc)^{21,22,56,61,62}.

La hiperviscosidad no es la única consecuencia fisiopatológica de la poliglobulia. El incremento de la ME ocasiona otros importantes cambios. Se produce, en primer lugar, un aumento en el volumen plasmático que, sumado al sufrido por la ME, determina la aparición de una hipervolemia. Esta última se asocia con una vasodilatación generalizada, que amplía el lecho vascular, disminuye las resistencias periféricas y eleva el gasto cardíaco^{11,36,37}. Inicialmente, estas modificaciones favorecen la perfusión y el aporte de oxígeno a los tejidos y establecen un nuevo punto de equilibrio entre poliglobulia, viscosidad y oxigenación tisular. De este modo, el índice Hcto óptimo pasa a situarse, cuando existe hipervolemia, a un nivel superior al anteriormente señalado, lo que significa un reajuste muy beneficioso para el enfermo. En el animal de experimentación se ha estimado que este nuevo nivel puede alcanzar valores próximos a un 55 o incluso a un 60 % (fig. 4)^{11,36,55}. No obstante, para cualquier volemia, a medida que aumenta el índice Hcto, disminuye el gasto cardíaco y aumentan las resistencias

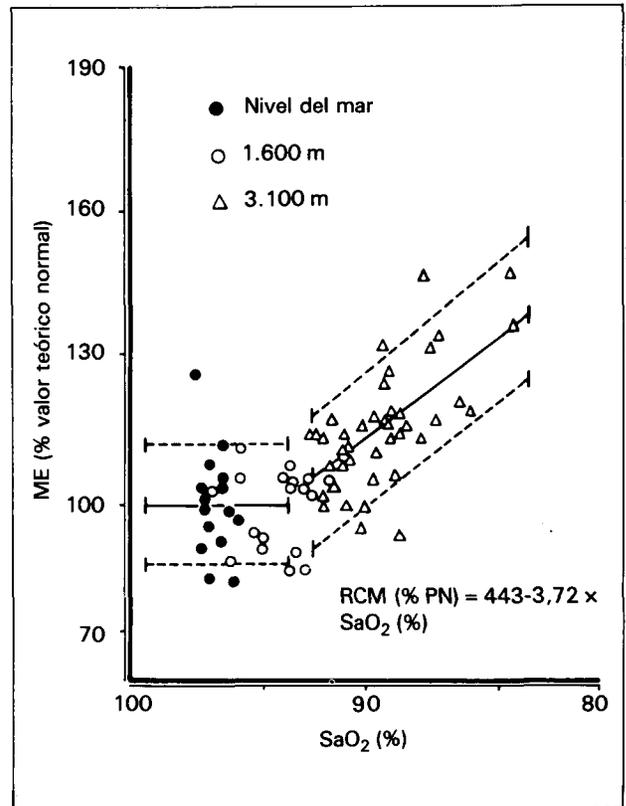
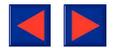


Fig. 4. Relación entre el índice hematocrito (Hcto) y la oferta de oxígeno a los tejidos en condiciones de normo y de hipervolemia. El transporte de oxígeno mejora, para una gran variedad de índices Hcto, a medida que aumenta la volemia. El índice Hcto óptimo se sitúa a un nivel superior cuando existe hipervolemia. Tomado de Murray et al⁵⁵.

vasculares periféricas, por lo que, incluso en situaciones de hipervolemia, la viscosidad es un factor limitante que compromete la oxigenación de los tejidos^{35,54,55}.

En segundo lugar, la poliglobulia se asocia con importantes, aunque no constantes, alteraciones en el metabolismo eritrocitario, esencialmente en el 2,3-DPG. Los niveles intracorpóreos de este compuesto, el principal modulador alostérico de la curva de saturación de la Hb, suelen encontrarse elevados en la enfermedad respiratoria crónica hipóxica, si bien las variaciones individuales son, como ya se ha señalado, notables⁴³⁻⁴⁷. Incrementos en la concentración eritrocitaria del 2,3-DPG disminuyen la afinidad de la Hb por el oxígeno y ejercen, por tanto, un efecto contrario al de la HbCO y similar al de la hipercarbia, la hipertermia y la acidosis. Esta última, sin embargo, atenúa el flujo glicolítico del hematíe, exquisitamente sensible al pH, e inhibe, por ello, la síntesis del 2,3-DPG. La repercusión final de estas alteraciones sobre la posición de la curva de saturación de la Hb es muy variable, de ahí que el valor de la p50, en general algo aumentado, pueda encontrarse también dentro de los límites normales^{23,31,61-63}. Por otra parte, una excesiva desviación hacia la derecha en la curva de disociación, puede ocasionar, en aque-



llos casos en los que exista una hipoxia alveolar muy severa, importantes descensos en la saturación de la Hb a nivel pulmonar⁴².

En tercer lugar, la poliglobulia compromete la circulación pulmonar. La hiperviscosidad enlentece el flujo capilar y favorece la microtrombosis. La eritrocitosis colabora, por tanto, con otros trastornos propios de la enfermedad respiratoria crónica, como la destrucción del lecho vascular, la vasoconstricción hipóxica y la muscularización de las arteriolas, en el establecimiento de una hipertensión arteriopulmonar, un «cor pulmonale» crónico y, eventualmente, un fallo cardíaco congestivo^{58,60,65,66}. De este modo, la poliglobulia puede, por sí misma, al alterar el intercambio gaseoso pulmonar, agravar la hipoxemia.

En conclusión, la hipoxia de la enfermedad respiratoria crónica tiene un origen múltiple y no sólo dependiente de la hipoxemia. Los beneficios inicialmente derivados de la poliglobulia son indudables. Su utilidad posterior gira en torno a la interrelación que establezca con otros factores, que también intervienen en la oxigenación tisular y en la compensación de la hipoxia. Sobrepasados ciertos límites, cualquier ventaja aportada por una mayor ME queda anulada, ante la aparición de nocivos efectos secundarios. El problema estriba, obviamente, en precisar, en cada caso, cuál es el punto justo de equilibrio en el cual una policitemia proporciona máximos beneficios con mínimos inconvenientes. En el momento actual, esta disyuntiva continúa resolviéndose con criterios empíricos. La posibilidad de asentar esta decisión sobre bases objetivas permitiría dar respuesta a preguntas de gran trascendencia clínica y terapéutica. ¿Cuándo está indicada una flebotomía? ¿Cuál es la pauta más adecuada en cada caso? ¿Cuál es el procedimiento más útil y, al mismo tiempo, más inócuo para el enfermo?

Aspectos clínicos y diagnósticos

Las manifestaciones clínicas propias de la poliglobulia asociada a la enfermedad respiratoria crónica son sobradamente conocidas y consecuencia de la hipoxia, la hiperviscosidad, la hipervolemia, la vasodilatación generalizada y la eventual aparición de trombosis y hemorragias. Estas últimas son, en esta enfermedad, mucho menos habituales que en la policitemia vera, aunque su frecuencia aumenta cuando existe hipoventilación alveolar o hemoconcentración. La ausencia de esplenomegalia es un dato negativo de gran interés en la exploración física^{1,2,35}.

El diagnóstico etiológico de una policitemia suele ser sencillo, si bien algunos casos escapan a cualquier intento de clasificación. En un primer momento puede ser necesario establecer si se trata de una poliglobulia absoluta o relativa. A este respecto, salvo que la tasa de Hb o el índice Hcto estén francamente elevados (por encima de 20 g/dl y del 60 %, respectivamente)^{1,4,8}, la cuantificación de la ME y del volumen plasmático resulta imprescindible. En casos dudosos o límite (10 al 20 % del total), la observación del curso evolutivo y las determinaciones repetidas de

la ME son el único procedimiento para aclarar la etiología^{6,7,9}.

El reconocimiento de una policitemia vera no suele ser difícil, salvo cuando coincide, lo que no es excepcional, con una enfermedad respiratoria crónica hipóxica o con un tromboembolismo pulmonar. De acuerdo con el «Polycythemia Vera Study Group», para establecer un diagnóstico de seguridad es suficiente con demostrar la coexistencia de los tres criterios siguientes: aumento de la ME, normalidad de la SaO₂ y esplenomegalia. En ausencia de esta última debe existir una elevación en al menos dos de los siguientes parámetros: recuento de leucocitos o de plaquetas, concentración sérica de la vitamina B-12 y tasa de la fosfatasa alcalina leucocitaria^{1,6}. La eritropoyetina sérica suele estar muy disminuida, aunque pueden existir excepciones^{3,9,10}.

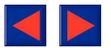
En el diagnóstico diferencial de las poliglobulias secundarias suele ser suficiente con realizar, además de la historia clínica, algunas exploraciones elementales: análisis convencionales de sangre y orina, radiografía de tórax, gasometría arterial basal, cuantificación de la HbCO y de la SaO₂, espirometría forzada, electrocardiograma y, en algunos casos, urografía intravenosa, ecografía abdominal o aspirado medular. En ocasiones muy determinadas pueden ser necesarias algunas otras pruebas, mucho más complejas, cuya indicación debe seguir un esquema racional y progresivo.

Entre ellas cabe citar, por ejemplo, gasometrías de esfuerzo, de decúbito o nocturnas, oximetría de 24 horas, polisomnografía, electroforesis de Hb, análisis de la curva de saturación de la Hb y de la p50, cuantificación del 2,3-DPG eritrocitario, determinación de eritropoyetina en sangre y orina, etc.^{1-3,8,9,25,31}. En casos dudosos, con eritropoyetina sérica normal o discordante, el incremento en los niveles de la hormona tras realizar una flebotomía, sugiere la existencia de una poliglobulia secundaria de origen hipóxico y descarta la presencia de otras etiologías (policitemia vera y poliglobulias tumorales)^{1,9}.

Aspectos terapéuticos

El tratamiento etiológico más eficaz de la poliglobulia secundaria de la enfermedad respiratoria crónica hipóxica sería, obviamente, aquél que consiguiera normalizar la oxigenación de los tejidos. En la mayoría de las ocasiones esta normalización no es factible. Sin embargo, sí resulta posible eliminar algunos factores potencialmente agravantes de la hipoxia, como la obesidad, la apnea del sueño y, sobre todo, el tabaco^{16,24,25}. La supresión del hábito de fumar es una medida sumamente necesaria y útil. La oxigenoterapia crónica domiciliar es otro procedimiento también muy beneficioso, que consigue a veces, en especial cuando existe una limitación crónica al flujo aéreo, reducir lenta y progresivamente el índice Hcto^{42,67,68}.

Desechadas definitivamente la mielosupresión y la hemólisis³⁵, la flebotomía es, entre los métodos dis-



ponibles para el tratamiento de la policitemia secundaria severa, el que de forma más directa e inmediata disminuye la masa de células rojas. La flebotomía tiene como objetivo primario, el eliminar la parte nociva o ineficaz de la ME, incrementar la oxigenación de los tejidos y romper el pernicioso círculo vicioso ocasionado por la hiperviscosidad y el enlentecimiento del flujo hemático^{1,69}. La sangría, a pesar de que no modifica el pronóstico a largo plazo, suele proporcionar una sensación subjetiva de bienestar, una mejoría en el estado de alerta y en los trastornos neuropsíquicos del enfermo y una mayor tolerancia al ejercicio, si bien todo ello con carácter transitorio y durante periodos de tiempo no superiores a las cuatro o seis semanas^{35,62,64,70,71}. Es posible, además, que prevenga la insuficiencia cardíaca y que reduzca, aunque esto es aún más dudoso, la incidencia de complicaciones trombóticas^{35,42,62}.

En el momento actual no es posible precisar, con exactitud, cuál es el origen o la circunstancia responsable de los beneficios obtenidos, con la flebotomía terapéutica, en algunos enfermos respiratorios crónicos poliglobúlicos. Tales beneficios podrían ser consecuencia tanto del descenso en la ME como de la caída en la volemia (alivio de la plétora). Respecto a la primera posibilidad, la sangría tiene efectos contrapuestos sobre el transporte del oxígeno. Por un lado, disminuye el aporte del gas a los tejidos, ya que reduce la tasa de Hb y, por tanto el CaO₂. Por otra parte, favorece la oxigenación tisular al corregir la hiperviscosidad y al facilitar, por consiguiente, el flujo hemático⁷²⁻⁷⁴. En el primero o «no buscado» de los dos efectos subyace una relación lineal, mientras que en el segundo o «deseado» la relación es de carácter exponencial. En las policitemias severas, una reducción juiciosa del índice Hcto tendría que ser ventajosa, ya que debiera predominar, lógicamente, el efecto deseado sobre el no buscado.

La disminución de la viscosidad altera las características reológicas de la sangre, especialmente en la microcirculación, lo que aumenta la perfusión periférica y mejora la oxigenación tisular^{57,60,72}. Varios estudios han demostrado que la venesección se asocia con un incremento en el flujo sanguíneo cerebral^{61,62,75} y en el muscular esquelético^{65,72}. Los efectos sobre el aparato respiratorio son más complejos y también más discutidos. La modificación de algunas de las condiciones hemodinámicas pulmonares parece evidente. En la mayoría de los trabajos^{64-66,70,73,76} se sostiene que la sangría reduce tanto la presión de la arteria pulmonar como las resistencias vasculares pulmonares. Es posible que la perfusión de zonas previamente no irrigadas conlleve, al aumentar el volumen funcional del lecho vascular y al disminuir, al mismo tiempo, la compresión ejercida sobre las pequeñas vías aéreas por los vasos ingurgitados, un más adecuado intercambio de gases y una más fisiológica relación entre ventilación y perfusión en el pulmón^{60,66,67}. La repercusión de estos hipotéticos cambios sobre los volúmenes, la mecánica y los gases respiratorios o sobre la curva de saturación de la Hb es controver-

tida, aunque en todo caso parece de escasa importancia^{56-58,63,65,71,73}. Las mejorías gasométricas son más evidentes en aquellos enfermos en los que la hipoxemia basal es más severa, mientras que, por el contrario, no suelen ser apreciables cuando ésta es leve o moderada⁵⁸. Factores tales como el procedimiento o el volumen de la flebotomía (véase más adelante) deben ser, asimismo, considerados a este respecto.

En algunos casos, la sangría, al mismo tiempo que reduce la ME, modifica la volemia y origina, en consecuencia y sin que inicialmente varíe el índice Hcto, notables cambios en las condiciones cardiovasculares del enfermo. Estos cambios, en general inofensivos en los individuos jóvenes, pueden ser peligrosos en los viejos, en especial si padecen algún tipo de cardiopatía^{54,65,78}. La hemodilución y la caída en la ME y en la viscosidad sanguínea disminuyen las resistencias vasculares periféricas y quizás aumentan algo el gasto cardíaco^{54,65,79}. Se mejora así el aporte de oxígeno a los tejidos y se facilita la función miocárdica^{70,73} y renal^{80,81}. Por el contrario, el descenso de la volemia, sobre todo si es brusco, reduce la tensión arterial y el volumen minuto cardíaco e incrementa, de modo reflejo, las resistencias vasculares sistémicas^{72,74,82}.

Desde un punto de vista clínico, dos son las cuestiones más interesantes en relación con la flebotomía terapéutica en la poliglobulia secundaria hipóxica severa. En primer lugar, ¿qué procedimiento entre los varios posibles es el más adecuado? Y, en segunda instancia, ¿cuándo debe realizarse?

En el momento actual es posible utilizar distintos métodos para disminuir la ME en los enfermos policitémicos. La sangría simple, es decir, aquella en la que no se restituye con fluido alguno el volumen de sangre extraído, es el procedimiento más antiguo y conocido. Permite eliminar, en cada sesión, unos 200 a 500 ml de sangre y puede repetirse, con una periodicidad variable, hasta alcanzar el nivel de ME deseado^{73,83}. Reduce bruscamente la volemia, pero no modifica en las primeras horas, hasta que se completa la reposición acuosa transcapilar espontánea, ni la viscosidad sanguínea ni el índice Hcto⁵⁴. Se trata de una técnica sencilla, pero con importantes inconvenientes y eventuales complicaciones, incluso mortales. La hipovolemia aguda puede disminuir la tensión arterial y el gasto cardíaco y alterar el aporte de oxígeno a los tejidos^{35,54,72,73}, riesgo potencial a considerar especialmente en los ancianos y en los enfermos con procesos cardíacos y respiratorios asociados. Por este motivo es recomendable espaciar suficientemente cada una de las sangrías programadas, con lapsos de tiempo no inferiores a los dos, tres o hasta siete días, y ajustar el volumen de la extracción a la situación clínica de cada enfermo^{35,61,74}. La trombocitosis es otro efecto adverso posible y su aparición predispone aún más, al sumarse a la hiperviscosidad, a los fenómenos trombóticos^{68,78,83}.

La flebotomía isovolémica, es decir, aquella en la que el volumen de sangre extraído se repone con fluidos exógenos, produce una hemodilución inmediata, disminuye la viscosidad, por lo que favorece el flujo



sanguíneo periférico y no modifica, al menos inicialmente, el gasto cardíaco^{79,82}. Permite reducir la ME con mayor rapidez y menor riesgo que la sangría simple^{57,76}. El fluido a infundir puede ser de distinto tipo y de naturaleza hiper o isotónica con el plasma.

Gregory⁷⁹, en 1971 introdujo las soluciones de dextrano como líquidos para el intercambio. Por su carácter expansor del plasma, estas soluciones inducen, durante las horas siguientes a su administración, importantes desplazamientos acuosos entre los distintos espacios vasculares. Se calcula que atraen al compartimento intravascular, un volumen de agua intersticial igual al del líquido que se ha infundido⁸⁴. Para evitar que la hipervolemia resultante sea brusca y pueda precipitar una insuficiencia cardíaca, se recomienda que la reposición se complete a lo largo de unas diez o doce horas. Es posible inyectar la primera mitad del volumen total a administrar, al tiempo que se realiza la extracción de sangre^{37,76,84}. Estas precauciones han de ser las mismas cuando se utilizan, como es quizás más habitual, otros fluidos, como el plasma, la albúmina o las soluciones de polímeros artificiales^{35,69}.

La reposición líquida en la flebotomía isovolémica puede realizarse, asimismo, con soluciones isotónicas, como el suero salino o el de Ringer. Se trata de un procedimiento simple, rápido, barato y bastante seguro⁸⁴. Aminora el riesgo de hipervolemia y soslaya el inconveniente de la infusión parenteral prolongada durante horas tras la extracción de la sangre^{60,82,84}.

En los últimos años se han resaltado las ventajas de la eritraféresis, método mecánico que proporciona, con gran seguridad, eficacia y rapidez y con mínimos riesgos para el enfermo, una hemodilución isovolémica e isoncótica^{56,71,77}. En una sola sesión, con una duración de unos 90 a 120 minutos, puede normalizarse el índice Hcto y reducirse sustancialmente la viscosidad sanguínea, sin que se pierdan proteínas y sin que aparezcan cambios en la volemia o en el recuento de plaquetas^{56,65,71}. El separador de células maneja la sangre en ciclos intermitentes y sucesivos, en cada uno de los cuales se eliminan unos 250 ml de hematíes concentrados (hasta un total variable entre 350 y 1.500 ml). En cada ciclo se reinfunde el plasma extraído y el volumen perdido se reestablece con albúmina o plasma exógeno^{63,66}. El procedimiento se tolera bien y las complicaciones son raras⁵⁶. El inconveniente principal de la técnica estriba en su complejidad, pese a que es posible realizarla de forma ambulatoria, y en su coste económico. De ahí que su uso no se haya generalizado, si bien su aplicación puede estar muy indicada en algunos casos concretos.

La decisión terapéutica referente a cuándo realizar una flebotomía se toma, aún en la actualidad, sobre bases empíricas. Por desgracia, ningún parámetro sirve para reflejar fielmente cuál es el estado de oxigenación global de los tejidos. Por ello, la valoración de la situación clínica del enfermo es esencial. Esta valoración debe intentar aclarar hasta qué punto la eritrocitosis presente en cada caso resulta útil, por su carácter compensador de la hipoxia, o es ya nociva para el

organismo. A este respecto, uno de los criterios más utilizados es el del índice Hcto. Aunque no existe unanimidad absoluta, la mayoría de los autores^{1,14,35,76} no duda en indicar la sangría cuando este índice supera un 60 %. Algunos la recomiendan incluso, sobre todo para las mujeres, a partir de un 55 %⁷⁰. No es posible, tampoco, precisar con exactitud cuál es, en cada caso, el índice Hcto óptimo y, por tanto, cuál debe ser el volumen apropiado de sangre a extraer y, en correspondencia, cuál el índice Hcto a alcanzar. Otra vez aquí debe predominar el sentido clínico. Se estima que es un índice prudente el que se corresponde con el límite superior de la normalidad, es decir, aproximadamente un 50 %^{1,11,35,65,70}. Algunos autores^{8,14,42,82}, sin embargo, prefieren continuar hasta alcanzar niveles normales (40 o 45 %) o incluso más bajos.

La repetición de las flebotomías suele producir una ferropenia. Los hematíes microcíticos tienen una viscosidad intrínseca mayor y son menos deformables que los normales. Por este motivo, en los enfermos con una poliglobulia secundaria hipóxica, la deficiencia iatrógena de hierro agrava la hiperviscosidad sanguínea y empeora, para un mismo índice Hcto, la oxigenación de los tejidos. La ferroterapia está, por tanto, indicada en tales casos^{1,35}.

BIBLIOGRAFIA

1. Golde DW, Hocking WG, Koeffler HP, Adamson JW. Polycythemia: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 1981; 95:71-87.
2. Berlin NI. Diagnosis and classification of the polycythemias. *Semin Hematol* 1975; 12:339-351.
3. Cotes PM, Doré CJ, Yin JAL et al. Determination of serum immunoreactive erythropoietin in the investigation of erythrocytosis. *N Engl J Med* 1986; 315:283-287.
4. Pearson TC, Botterill CA, Glass VH, Wetherley-Mein G. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in males with elevated venous PCV values. *Scand J Haematol* 1984; 21:153-162.
5. Weinreb NJ, Shih CF. Spurious polycythemia. *Semin Hematol* 1975; 12:397-407.
6. Erslev AJ, Caro J. Pure erythrocytosis classified according to erythropoietin titers. *Am J Med* 1984; 76:57-61.
7. Erslev AJ, Caro J. Pathophysiology and classification of polycythaemia. *Scand J Haematol* 1983; 31:287-292.
8. Baldwin JG. Erythrocytosis. A guide for rapid evaluation. *Postgrad Med* 1984; 76:98-104.
9. Napier JAF, Janowska-Wieczorek A. Erythropoietin measurements in the differential diagnosis of polycythaemia. *Br J Haematol* 1981; 48:393-401.
10. Koeffler HP, Goldwasser E. Erythropoietin radioimmunoassay in evaluating patients with unexplained polycythemia. *Ann Intern Med* 1981; 94:44-47.
11. Balcerzak SP, Bromberg PA. Secondary polycythemia. *Semin Hematol* 1975; 12:353-382.
12. Espinós Pérez D, Alvarez-Sala Walther JL. Poliglobulias. *Medicine* 1981; 8:569-581.
13. Editorial. Pseudopolycythaemia. *Lancet* 1987; 2:603-604.
14. Doll DC, Greenberg BR. Cerebral thrombosis in smokers' polycythemia. *Ann Intern Med* 1985; 102:786-787.
15. Smith JR, Landaw SA. Smokers' polycythemia. *N Engl J Med* 1978; 298:6-10.



16. Sagone AL, Lawrence T, Balcerzak SP. Effect of smoking on tissue oxygen supply. *Blood* 1973; 41:845-851.
17. Tirlapur VG, Gicheru K, Charalambous BM, Evans PJ, Mir MA. Packed cell volume, haemoglobin, and oxygen saturation changes in healthy smokers and nonsmokers. *Thorax* 1983; 38:785-787.
18. Isbister JP. Pseudopolycythaemia. *Lancet* 1987; 2:1266-1267.
19. Moore-Gillon J, Pearson TC. Smoking, drinking, and polycythaemia. *Br Med J* 1986; 292:617-618.
20. Tirlapur VG. Intermittent hypoxia in patients with unexplained polycythaemia. *Br Med J* 1986; 293:1172-1173.
21. Humphrey PRD, Du Boulay GH, Marshall J et al. Cerebral blood flow and viscosity in relative polycythaemia. *Lancet* 1979; 2:873-877.
22. Pearce JMS, Chandrasekera CP, Ladusans EJ. Lacunar infarcts in polycythaemia with raised packed cell volumes. *Br Med J* 1983; 287:935-936.
23. Spiers ASD, Levine M. Smokers' polycythaemia. *Lancet* 1983; 1:120.
24. Calverley PMA, Leggett RJ, McElderry L, Flenley DC. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:507-510.
25. Sagone AL, Balcerzak SP. Smoking as a cause of erythrocytosis. *Ann Intern Med* 1975; 82:512-515.
26. Álvarez-Sala JL, Villegas A, Sicilia JJ, Serrano R, Plaza S, Espinós D. Hemoglobina, carboxihemoglobina y curva de saturación de la oxihemoglobina en fumadores sanos. *Med Clin* 1984; 83:9-13.
27. Turner JAMcM, McNicol MW, Sillett RW. Distribution of carboxyhaemoglobin concentrations in smokers and non-smokers. *Thorax* 1986; 41:25-27.
28. Wald NJ, Idle M, Boreham J, Bailey A. Carbon monoxide in breath in relation to smoking and carboxyhaemoglobin levels. *Thorax* 1981; 36:366-369.
29. Hebbel RP, Eaton JW, Modler S, Jacob HS. Extreme but asymptomatic carboxyhaemoglobinemia and chronic obstructive lung disease. *JAMA* 1978; 239:2584-2586.
30. Murray JF. Arterial studies in primary and secondary polycythemic disorders. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92:435-449.
31. Neilan BA, Gunter P, Adams AB, Johnson PB. Estimated and determined p50 values in erythrocytosis. *Chest* 1980; 77:572-574.
32. Álvarez-Sala Walther JL, Espinós Pérez D. El transporte de los gases respiratorios por la sangre. *Medicine* 1989; 26:1048-1060.
33. Isager H, Hagerup L. Relationship between cigarette smoking and high packed cell volume and haemoglobin levels. *Scand J Haematol* 1971; 8:241-244.
34. Stewart RD, Baretta ED, Platte LR et al. Carboxyhaemoglobin levels in American blood donors. *JAMA* 1974; 229:1187-1195.
35. Harrison BDW, Stokes TC. Secondary polycythaemia: its causes, effects and treatment. *Br J Dis Chest* 1982; 76:313-340.
36. Stradling JR, Lane DJ. Development of secondary polycythaemia in chronic airways obstruction. *Thorax* 1981; 36:321-325.
37. Harrison BDW. Polycythaemia in a selected group of patients with chronic airways obstruction. *Clin Sci* 1973; 44:563-570.
38. Wedzicha JA, Cotes PM, Empey DW, Newland AC, Royston JP, Tam RC. Serum immunoreactive erythropoietin in hypoxic lung disease with and without polycythaemia. *Clin Sci* 1985; 69:413-422.
39. Miller ME, García JF, Cohen RA, Cronkite EP, Moccia, G, Acevedo J. Diurnal levels of immunoreactive erythropoietin in normal subjects and subjects with chronic lung disease. *Br J Haematol* 1981; 49:189-200.
40. Guidet B, Offenstadt G, Boffa G et al. Polycythemia in chronic obstructive pulmonary disease. A study of serum and urine erythropoietin and medullary erythroid progenitors. *Chest* 1987; 92:867-870.
41. Tenney SM. Tissue oxygenation. *Curr Pulmonol* 1987; 8:299-327.
42. York EL, Jones RL, Sproule BJ, Menon D. Management of secondary polycythemia with hypoxic lung disease. *Am Heart J* 1980; 100:267-269.
43. Flenley DC, Fairweather LJ, Cooke NJ, Kirby BJ. Changes in haemoglobin binding curve and oxygen transport in chronic hypoxic lung disease. *Br Med J* 1975; 1:602-604.
44. Palenciano L, Rodríguez MC, Payo F, De Vega A, Corrales M, Ocio G. Afinidad de la hemoglobina para el oxígeno en la hipoxemia de los obstructivos. *Arch Bronconeumol* 1978; 14:149-153.
45. Farber MO, Daly RS, Strawbridge RA, Manfredi F. Steroids, hypoxemia, and oxygen transport. *Chest* 1979; 75:451-455.
46. Alvarez-Sala JL, Espinós D, Urbán MA, Sicilia JJ. Transporte de oxígeno en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin* 1982; 79:386-387.
47. Villegas A, Alvarez-Sala JL, Espinós D. Erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate in polycythaemias. *Scand J Haematol* 1982; 29:94-95.
48. Flenley DC. Clinical hypoxia: causes, consequences and correction. *Lancet* 1978; 1:542-546.
49. Hurtado A, Merino C, Delgado E. Influence of anoxemia on the hematopoietic activity. *Arch Intern Med* 1945; 75:284-323.
50. Weil JV, Jamieson G, Brown DW, Grover RF, Balchum OJ, Murray JF. The red cell mass-arterial oxygen relationship in normal man. Application to patients with chronic obstructive airways disease. *J Clin Invest* 1968; 47:1627-1639.
51. Erslev AJ, Caro J, Besarab A. Why the kidney? *Nephron* 1985; 41:213-216.
52. Tremper KK, Waxman KS. Transcutaneous monitoring of respiratory gases. *Contemp Iss Pulm Dis* 1986; 3:1-28.
53. Gregory GA. Transcutaneous oxygen measurements. *Respir Monitor Intensiv Care* 1982; 4:74-84.
54. Brashear RE. Effects of acute plasma for blood exchange in experimental polycythemia. *Respiration* 1980; 40:297-306.
55. Murray JF, Gold P, Johnson BL. The circulatory effects of hematocrit variations in normovolemic and hypervolemic dogs. *J Clin Invest* 1963; 42:1150-1159.
56. Wedzicha JA, Rudd RM, Apps MCP, Cotter FE, Newland AC, Empey DW. Erythrapheresis in patients with polycythaemia secondary to hypoxic lung disease. *Br Med J* 1983; 286:511-514.
57. Danielson M, Nordenström J. Isovolemic hemodilution in erythrocytosis secondary to chronic obstructive lung disease. *Acta Med Scand* 1979; 206:327-332.
58. Cruz JC, Díaz C, Marticorena E, Hilario V. Phlebotomy improves pulmonary gas exchange in chronic mountain polycythemia. *Respiration* 1979; 38:305-313.
59. Clivati A, Marazzini L, Agosti R, Gatto R, Longhini E. Effect of hematocrit on the blood viscosity of patients with chronic respiratory failure and secondary polycythemia. *Respiration* 1980; 40:201-207.
60. Marazzini L, Soroldoni M, Clivati A et al. Effects of isovolumetric venesection on blood viscosity, on red cell deformability, and on arterial flow velocity in chronic respiratory failure with secondary polycythemia. *Respiration* 1981; 42:168-174.
61. Wade JPH. Transport of oxygen to the brain in patients with elevated haematocrit values before and after venesection. *Brain* 1983; 106:513-523.
62. Wade JPH, Pearson TC, Russell RWR, Wetherley-Mein G. Cerebral blood flow and blood viscosity in patients with polycythaemia secondary to hypoxic lung disease. *Br Med J* 1981; 283:689-692.
63. Wedzicha JA, Wallis PJW, White R, Empey DW. Effects of haematocrit reduction on the haemoglobin-oxygen saturation curve in polycythaemia secondary to hypoxic lung disease. *Eur J Respir Dis* 1986; 69 (Suppl 146):367-372.
64. Harrison BDW, Davis J, Madgwick RG, Evans M. The effects of therapeutic decrease in packed cell volume on the response to exercise of patients with polycythaemia secondary to lung disease. *Clin Sci* 1973; 45:833-847.
65. Wallis PJW, Shekan 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* 1986; 70:91-98.
66. Wedzicha JA, Cotter FE, Wallis PJW, Newland AC, Empey DW. Gas transfer for carbon monoxide in polycythaemia secondary to hypoxic lung disease. *Clin Sci* 1985; 68:57-62.
67. Foster LJ, Corrigan K, Goldman AL. Effectiveness of oxygen therapy in hypoxic polycythemic smokers. *Chest* 1978; 73:572-576.
68. Chamberlain DA, Millard FJC. The treatment of polycythaemia secondary to hypoxic lung disease by continuous oxygen administration. *Q J Med* 1963; 32:341-350.
69. Rodríguez Portillo M, Trujillo Rodríguez F, Rodríguez de Quesada B, Aznar Reig A. Terapéutica de las poliglobulias. Restitución volémica postsangría con una solución isooncótica con el plasma. *Rev Clin Esp* 1980; 156:257-259.
70. Chetty KG, Brown SE, Light RW. Improved exercise tolerance of the polycythemic lung patient following phlebotomy. *Am J*



Med 1983; 74:415-420.

71. Wedzicha JA, Cotter FE, Rudd RM, Apps MCP, Newland AC, Empey DW. Erythrapheresis compared with placebo apheresis in patients with polycythaemia secondary to hypoxic lung disease. *Eur J Respir Dis* 1984; 65:579-585.

72. Wallis PJW, Apps MCP, Newland AC, Empey DW. Calf blood flow and oxygen carriage after reversal of polycythaemia secondary to hypoxic lung disease. *Thorax* 1986; 41:306-310.

73. Weisse AB, Moschos CB, Frank MJ, Levison AE, Cannilla JE, Regan TJ. Hemodynamic effects of staged hematocrit reduction in patients with stable cor pulmonale and severely elevated hematocrit levels. *Am J Med* 1975; 58:92-98.

74. Milligan DW, Tooke JE, Davies JA. Effects of venesection on calf blood flow in polycythaemia. *Br Med J* 1982; 284:619-620.

75. York EL, Jones RL, Menon D, Sproule BJ. Effects of secondary polycythaemia on cerebral blood flow in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:813-818.

76. Harrison BDW, Gregory RJ, Clark TJH, Scott GW. Exchange transfusion with Dextran 40 in polycythaemia secondary to hypoxic lung disease. *Br Med J* 1971; 4:713-716.

77. Hart G, Stokes TC, Harrison BDW. Erythrapheresis in patients with polycythaemia secondary to hypoxic lung disease. *Br Med J* 1983; 286:1284.

78. Constantinidis K. Venesection fatalities in polycythaemia secondary to lung hypoxia. *Practitioner* 1979; 22:89-91.

79. Gregory RJ. The rapid lowering of haematocrit by exchange transfusion of Rheomacrodex Dextran 40. *Acta Med Scand* 1971; 178:551-554.

80. Wilcox CS, Payne J, Harrison BDW. Renal function in patients with chronic hypoxaemia and cor pulmonale following reversal of polycythaemia. *Nephron* 1982; 30:173-177.

81. Wallis PJW, Cunningham J, Few JD, Newland AC, Empey DW. Effects of packed cell volume reduction on renal haemodynamics and the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with secondary polycythaemia and hypoxic cor pulmonale. *Clin Sci* 1986; 70:81-90.

82. Shah DM, Powers SR, Bernard HR, Scovill WA, Newell JC, Stratton HH. Increased oxygen uptake following phlebotomy and simultaneous fluid replacement in polycythemic patients. *Surgery* 1980; 88:686-692.

83. Dayton LM, McCullough RE, Scheinborn DJ, Weil JV. Symptomatic and pulmonary response to acute phlebotomy in secondary polycythemia. *Chest* 1975; 68:785-790.

84. Gregory RJ. Erythrapheresis in polycythaemia. *Br Med J* 1983; 286:1056.