



Enfoque del paciente con Eritrocitosis

Mauricio Andrés Alzate Arias

Médico Internista Hematólogo
Hospital San Vicente Fundación, Medellín
Universidad de Antioquia

A lo largo de las diferentes lecturas científicas en medicina podemos encontrar que los autores utilizan de manera indiscriminada los términos “eritrocitosis” y “poliglobulia”. Tradicionalmente, se considera que el término poliglobulia/policitemia (muchas células) se refiere a un aumento en la masa o el volumen total de glóbulos rojos en el organismo, usualmente medido como hemoglobina o hematocrito. Por el contrario, el término eritrocitosis no siempre está relacionado con un aumento en la masa eritrocitaria. Bajo los conceptos actuales y la actualización de los criterios diagnósticos de la Policitemia vera (PV), se ha desestimado la importancia clínica de dicha distinción, por lo cual, el término a utilizar en este artículo será eritrocitosis. (1)(2).

La eritrocitosis se refiere al aumento en la hemoglobina o el hematocrito por encima del nivel establecido para una población específica. Puede clasificarse en dos tipos: absoluta, que se refiere a un incremento en la masa eritrocitaria > 125 % del promedio predicho para la masa corporal y el sexo; relativa, que se refiere a situaciones donde hay una reducción en el volumen plasmático, pero la masa eritrocitaria se conserva. (3).

Fisiopatología

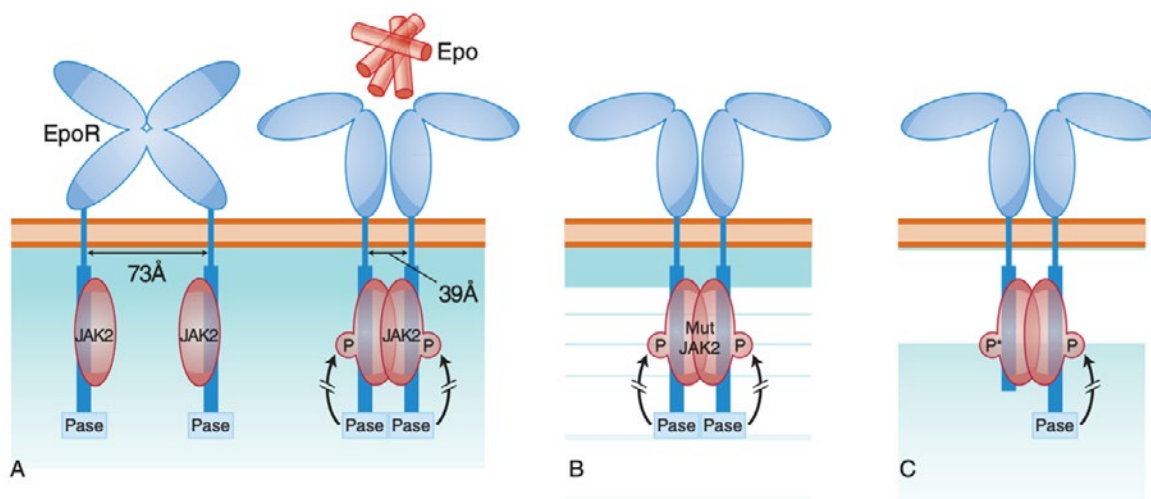
Clasificación

La eritrocitosis puede clasificarse como primaria o secunda-

ria, dependiendo de la etiología subyacente. La eritrocitosis primaria es causada por un defecto intrínseco en la célula progenitora eritroide, mientras que la secundaria es causada por factores externos que estimulan la producción de glóbulos rojos, principalmente por un aumento en la producción de eritropoyetina (EPO). Tanto la primaria como la secundaria pueden clasificarse como congénitas o adquiridas. Cuando no se logra identificar un defecto que la explique, se cataloga como “eritrocitosis idiopática”, como diagnóstico de exclusión (3).

Las causas primarias congénitas son de la línea germinal, por lo que se trata de trastornos hereditarios (bastante infrecuentes). Estos incluyen mutaciones en el gen del receptor de EPO (EpoR) y en el gen SH2B3 (LNK). Las causas secundarias congénitas también pueden obedecer a mutaciones en genes específicos involucrados en los mecanismos sensores del oxígeno, así como a las hemoglobinas con alta afinidad por el oxígeno. De igual manera, mutaciones con ganancia de función en EPO y metahemoglobinemia son causa de eritrocitosis hereditaria secundaria. (gráfica 1) (4).

Con respecto a la eritrocitosis primaria adquirida, la causa clásica es la Policitemia Vera, causada por la mutación en el gen JAK2, mientras que la eritrocitosis secundaria adquirida se debe frecuentemente a estados de hipoxia, que llevan a incremento en la producción de EPO de manera compensatoria. En la **tabla 1** se detalla la clasificación (3).



Gráfica 1. Clasificación fisiopatológica de las eritrocitosis congénitas. Tomado de Bunn HF, Aster JC. Pathophysiology of Blood Disorders, 2011. McGraw-Hill, USA. (4)

Eritrocitosis Primaria

La forma más frecuente es la relacionada con Policitemia Vera, una neoplasia mieloproliferativa crónica donde se evidencia una marcada expansión de la masa eritrocitaria debido a una mutación en el gen JAK2. Además del aumento en la Hb y Hto, los pacientes usualmente cursan con leucocitosis, trombocitosis, y esplenomegalia leve (2).

Eritrocitosis Secundaria

El principal regulador fisiológico de la expresión de EPO es la hipoxia. Cuando los sensores de O₂ en las células renales productoras de EPO detectan una baja tensión, se activa el Factor Inducible por Hipoxia (HIF), activando una mayor transcripción de EPO e incrementando sus niveles plasmáticos (2).

Tabla 1. Clasificación de la eritrocitosis

Primaria		
Congénita	Adquirida	
Mutación EpoR	Policitemia Vera	
Mutación SH2B3 (LNK)		
Secundaria		
Congénita	Adquirida	
Mutaciones en sensores de O ₂	Hipoxia central	Enfermedad pulmonar crónica
Hb con alta afinidad por O ₂		Shunt cardiopulmonar D-I
Mutación EPO ganancia de función		Vivir en grandes alturas
Metahemoglobinemia		Apnea de sueño
Mutación bifosfoglicerato		Tabaquismo
Mutación SLC30A10 con hipermagnesemia	Hipoxia renal	Estenosis de arterias renales
Aumento ADP		Enfermedad renal terminal
Mutación PIEZO1		Hidronefrosis

Continúa en la siguiente página.

Tabla 1. Clasificación de la eritrocitosis (Continuación)

		Enfermedad renal poliquística
	Tumores productores de EPO	Hemangioblastoma cerebeloso
		Ca células renales
		Ca hepatocelular
		Leiomioma uterino
		Feocromocitoma
		Meningioma
	Fármacos	Agentes estimulantes de la eritropoyesis
		Andrógenos
		Testosterona
		Diuréticos
		iSGLT2
	Otros	Abuso de alcohol
		Trasplante renal
		Síndrome TEMPI

Fuente: Modificado de Noumani I, Harrison CN, McMullin MF. Erythrocytosis: Diagnosis and investigation. Int J Lab Hematol. 2024;46(Suppl. 1):55–62 (3)

Evaluación clínica

Historia Clínica

Debe ir enfocada en establecer sintomatología, comorbilidades, medicamentos recibidos, hábitos, e historia familiar. Muchos pacientes son asintomáticos, y otros pueden manifestar síntomas generales como mareos, fatiga, cefalea, asociados a hiperviscosidad. Se debe indagar sobre síntomas cardíacos, respiratorios, e incluso manifestaciones de hipoxemia crónica, como la apnea obstructiva del sueño o la hipoventilación alveolar/obesidad, y el tabaquismo. El prurito puede ser una manifestación de policitemia vera, especialmente el prurito acuagénico. De igual manera, descartar alteraciones estructurales cardíacas que cursen con shunt de derecha a izquierda.

Tener siempre presente que los pacientes tienen un riesgo elevado de eventos trombóticos. Es así como en algunos casos se pueden presentar eventos isquémicos transitorios manifestados como defectos visuales temporales. Un episodio previo de trombosis arterial o venoso, especialmente en sitios inusuales puede hacer sospechar policitemia vera, dado que se trata de una condición protrombótica adquirida. En cuanto a los medicamentos, evaluar el uso de andrógenos, eritropoyetina, esteroides anabólicos (1).

Examen físico

Muchos pacientes exhiben plétora y rubicundez. La presencia de dedos en palillo de tambor puede sugerir hipoxia crónica por enfermedad cardiopulmonar. La eritromelalgia usualmente se presenta en PV, así como la hipertensión arterial, aunque no se descarta la presencia de feocromocitoma. La obesidad debe hacer pensar en hipoventilación alveolar, así como la disminución del espacio en la vía aérea superior. Es importante también la auscultación cardíaca para evaluar la presencia de soplos cardíacos, y a nivel del tórax, evaluar aspectos que sugieran patología obstructiva (4).

En la evaluación del abdomen, la presencia de esplenomegalia, que se puede dar hasta en el 60 % de los pacientes con PV, se debe usualmente al incremento en la masa eritrocitaria y al desarrollo de hematopoyesis extramedular. Por otro lado, es importante descartar la presencia de masas sugestivas de tumores (1).

Evaluación de laboratorio

Se inicia con un hemograma completo, y en caso de tratarse de un hallazgo nuevo, repetirlo en unas 3 - 4 semanas para descartar que se trate de una elevación aislada y transitoria. La evaluación está indicada para pacientes con niveles elevados de hematocrito >52 % en hombres y > 48 % en mujeres, persistentes por más de 2 meses. Es importante evaluar niveles de ferritina y saturación de transferrina, especialmente si se observa hipocromía y microcitosis, ya que la deficiencia de hierro puede enmascarar una elevación más severa del hematocrito y la masa eritrocitaria. El enfoque inicial principal del diagnóstico diferencial es identificar una condición subyacente que cause eritrocitosis secundaria y poder descartar una PV (1)(3).

En casos en que el paciente no presente características clínicas de PV ni albergue la mutación JAK2, se debe considerar entonces que la eritrocitosis es secundaria. Un nivel elevado de EPO en suero apoya la sospecha de etiología secundaria. Se debe realizar radiografía de tórax, estudio de difusión de monóxido de carbono, medición de carboxihemoglobina, polisomnografía en casos seleccionados. Dado que la presencia de tumores tanto benignos como malignos podrían estar asociados a eritrocitosis por incremento no fisiológico de EPO, es importante realizar estudios imagenológicos como ecografía de abdomen, ecografía doppler de arterias renales, tomografías, etc., para complementar el estudio con el fin descartar estenosis de arterias renales, enfermedad renal poliquística, tumores renales, etc (3).

Mutación JAK2

La evaluación clínica del paciente con eritrocitosis ha evolucionado significativamente tras el descubrimiento de mutaciones somáticas activadoras del gen JAK2 en la PV y otras neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPc). JAK2 es una tirosina quinasa citoplasmática involucrada en la regulación de la transducción de señales intracelulares mediadas por receptores de citoquinas hematopoyéticas.

La mutación JAK2-V617F de ganancia de función en el exon 14 fue detectada en el 95 % de los pacientes con PV. Otras mutaciones del gen JAK2 en el exon 12 han sido identificadas en el 3 % de los pacientes con PV. Está indicada en pacientes sin una etiología de eritrocitosis identificable después de la evaluación inicial (como hipoxia debido a enfer-

medades cardiopulmonares, tabaquismo, uso de andrógenos, etc). También se debe realizar en pacientes con eritrocitosis persistente a pesar del tratamiento efectivo de la hipoxemia, discontinuación de andrógenos o cese del tabaquismo, y en cualquier paciente con características clínicas de PV, incluso si está presente una condición cardiopulmonar concomitante e hipoxia (5).

La detección de una mutación del gen JAK2 en un paciente con eritrocitosis establece la presencia de una neoplasia mieloproliferativa clonal, pero no es específica para la PV. En el paciente con niveles de hematocrito persistentemente elevados, la presencia de una mutación JAK2 se considera diagnóstica de PV de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS 2022). A esto se suma la utilidad de la biopsia de médula ósea para diferenciar PV de otras NMPc (6).

Relación Neutrófilo / Linfocito

Existe abundante información en la literatura médica sobre la utilidad existente del uso de la **relación neutrófilo-linfocito (NLR)** como una herramienta económica y eficaz para distinguir entre PV y eritrocitosis secundaria. Se ha logrado determinar que un **NLR bajo**, especialmente inferior a 1.5, permite descartar con gran fiabilidad la presencia de la enfermedad neoplásica. Esta medición ha superado en precisión a la cuantificación de la eritropoyetina sérica, mostrando resultados aún más exactos cuando se combinan ambos parámetros. Al implementar este marcador en la práctica clínica, se puede priorizar la búsqueda de causas secundarias y evitar pruebas genéticas de JAK2 costosas o innecesarias.

Consiste en realizar la división entre el recuento absoluto de neutrófilos sobre el recuento absoluto de linfocitos. Un valor <1.5 tiene un valor predictivo negativo de 98.8 % para excluir PV (S: 98.8 %, E: 98.8 %). Por otro lado, un valor > 4.5 tiene una especificidad del 96.3 % y un valor predictivo positivo del 83.9 % para confirmar la sospecha de PV y acelerar las pruebas moleculares.

Aunque se trata de una herramienta de estratificación valiosa, en casos donde la sospecha clínica persista no debe sustituir a la prueba mutacional para JAK2. Asimismo, es importante tener presente que, aunque su valor predictivo negativo es robusto, una NLR alta es inespecífica ya que puede elevarse por infecciones, inflamación sistémica o neoplasias. (8)

Policitemia vera

La Policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) caracterizada por eritrocitosis, frecuentemente acompañada de leucocitosis y trombocitosis, y típicamente asociada a la mutación JAK2 de activación constitutiva. La presentación puede ser muy variable, y puede incluir eritrocitosis asintomática (o leucocitosis o trombocitosis) detectada en exámenes de rutina, o puede ser identificada durante el enfoque de síntomas relacionados con la eritrocitosis, así como también en el enfoque de un evento tromboembólico sin desencadenante claro (6)(7).

La PV clásicamente se caracteriza por eritrocitosis no explicada por fenómenos fisiológicos secundarios. Hasta el 20 % de los pacientes con PV pueden identificarse a partir del estudio de un evento tromboembólico venoso o arterial, en particular, si se trata de eventos en lechos vasculares “inusuales” como el mesentérico, portal, esplénico, etc. Incluso, en muchos de estos casos no se identifica aún una alteración en el hemograma, pero la mutación JAK2V617F sí está presente (7).

La sintomatología que tradicionalmente acompaña a los pacientes con PV incluye plétora, fatiga, prurito acuagénico, diaforesis nocturna, cefalea, alteraciones en la concentración, dolor óseo, o esplenomegalia. La incidencia se estima en 1.57 casos/100.000 personas/año (9).

El estudio comprende el análisis de la sangre periférica (hemograma y extendido). Aquí podemos encontrar eritrocitos normocíticos y normocrómicos, aunque podría haber microcitosis e hipocromía, si subyace ferropenia. La neutrofilia puede acompañarse de desviación a la izquierda y, en ocasiones, basofilia. De igual manera, evidenciar trombocitosis en grado variable. En el estudio de médula ósea se encuentra proliferación eritroide y un patrón de maduración normal tanto en precursores eritroides como granulocíticos, sin incremento de blastos. Los megacariocitos muestran usualmente núcleos aumentados de tamaño e hipersegmentación. La médula es hipercelular con la característica panmielosis, y ausencia de fibrosis reticulínica o colágena (7).

Con respecto al pronóstico, usualmente se trata de una enfermedad indolente, aunque impacta negativamente en la calidad de vida y la supervivencia general. La transformación leucémica se da entre el 2.3-14.4 % a 10 años. Los factores de riesgo para transformación leucémica incluyen la edad,

leucocitosis, alteraciones citogenéticas, y mutaciones específicas de la línea mieloide como SRFS2, IDH 1/2, RUNX1, TP53 y ASXL1 (9).

Los criterios diagnósticos actuales de Policitemia Vera según la Clasificación del Consenso Internacional (ICC 2022) se resumen en la **Tabla 2** (10).

Tabla 2. Criterios diagnósticos según la Clasificación del Consenso Internacional (ICC)

Criterio Mayor
1. Hb > 16.5 g/dl o Hto > 49 % en hombres, Hb > 16 g/dl o Hto > 48 % en mujeres
2. Hiperplasia para la edad, en la médula ósea, con proliferación trilineal (panmielosis)
3. Presencia de mutación JAK2V617F o JAK2 en exón 12
Criterio menor
1. Niveles disminuidos de Eritropoyetina en suero (EPO)

Se requieren los 3 criterios mayores, o el primero de los mayores más el criterio menor.

En relación con el tratamiento, la flebotomía y los fármacos han sido el pilar fundamental del tratamiento, basados principalmente en el riesgo trombótico de cada paciente. La flebotomía ha demostrado disminuir las muertes por trombosis, y los medicamentos se han considerado un complemento a este efecto antitrombótico. La probabilidad de eventos trombóticos arteriales o venosos a 20 años se estima en 26 % (Hultcranz 2020). Los estudios originales del Polycythemia Vera Study Group (PVSG) han identificado que la edad avanzada, historia de trombosis, y el tratamiento solo con flebotomías, son los principales factores de riesgo para trombosis. (9)(16).

De acuerdo con lo anterior, se han establecido los diferentes grupos de riesgo, así (**Tabla 3**):

Tabla 3. Estratificación de riesgo trombótico y tratamiento en Policitemia Vera.

Categoría de riesgo	Variable de riesgo	Terapia
Bajo	Edad < 60 años	Flebotomía
	No historia de trombosis	Corrección de factores de riesgo cardiovascular
		Dosis bajas de ASA
Alto	Edad < 60 años, y/o	Citorreducción
	Historia de trombosis	Corrección de factores de riesgo cardiovascular
		Dosis bajas de ASA*
		Flebotomía, si es necesario

Tomado de Annals of Oncology 26 (supplement 5): v85-v99, 2015. doi:10.1093/annonc/mdv203 (11)

Riesgo trombótico en eritrocitosis secundaria

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): la prevalencia de eritrocitosis en esta población es del 2-10%, que se asocia con un aumento en el riesgo de tromboembolismo venoso, hipertensión pulmonar y muerte (Cote 2007 y Zhang 2021). Diversos estudios han demostrado que los pacientes con EPOC tienen 4 veces más probabilidades de desarrollar tromboembolismo pulmonar (EP) comparado con pacientes sin EPOC. Esta combinación de EPOC + EP aumenta la mortalidad. Un trabajo realizado en China con 4531 pacientes hospitalizados por EPOC reportó EP en 80 individuos, para una incidencia de 1.73 %. En la población que además tenía eritrocitosis secundaria, la incidencia de EP fue del 5.21 % ($P<0.05$). Se considera que el estado hipercoagulable, inflamatorio, y la lesión endotelial crónica en los pacientes con EPOC predispone a complicaciones trombóticas. (12)(14)(15)

En general, se puede considerar que el riesgo trombótico en la eritrocitosis secundaria es similar a los pacientes con PV, especialmente por los factores de riesgo prevalentes que

pueden causar esta eritrocitosis y que también son considerados como factores de riesgo protrombótico. La edad, la obesidad, el tabaquismo activo, medicamentos, etc. son factores comunes a ambas condiciones, que pueden desencadenar eventos trombóticos, tanto arteriales como venosos. Un estudio retrospectivo en Canadá con 102 pacientes (66 pacientes con PV y 36 pacientes con eritrocitosis secundaria) reportó 9% de eventos trombóticos en los pacientes con eritrocitosis secundaria vs 19 % en los pacientes con PV ($P=0.68$), sugiriendo estudios más profundos para identificar el beneficio de la terapia con ASA y las flebotomías en esta población de riesgo (13).

Un enfoque diagnóstico escalonado del paciente con eritrocitosis se resume en la Figura 2.

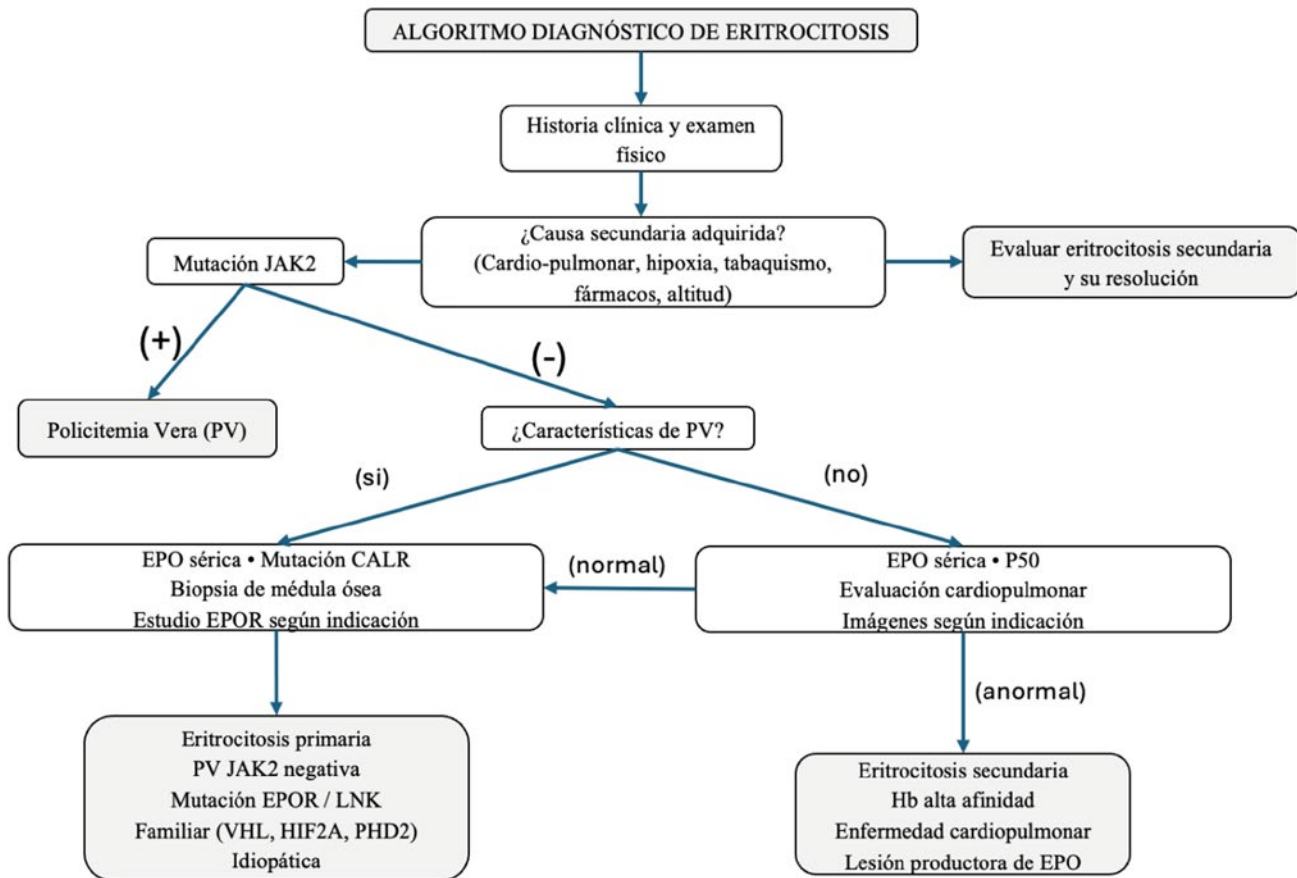


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del paciente con eritrocitosis. Tomado de Lee G, et al (1)

Conclusiones

- La eritrocitosis es un hallazgo frecuente en la práctica clínica y no equivale automáticamente a PV. La mayoría de los pacientes evaluados por hemoglobina/hematocrito elevado presentan causas secundarias, por lo que el primer paso diagnóstico debe ser siempre confirmar la persistencia del hallazgo y realizar una adecuada historia clínica orientada a hipoxia, tabaquismo, apnea del sueño, fármacos (especialmente andrógenos y testosterona) y residencia en altura.
- El abordaje diagnóstico debe priorizar la exclusión de eritrocitosis secundaria antes de iniciar estudios

hematológicos complejos. En este contexto, la medición de EPO sérica constituye una prueba clave de orientación inicial: niveles bajos sugieren un proceso clonal primario, mientras que niveles normales o elevados orientan hacia causas secundarias o congénitas.

- Calcular la relación neutrófilos absolutos/linfocitos absolutos puede ser una herramienta útil y fácil de realizar, para aquellos casos donde no se tenga acceso fácil a las pruebas moleculares, o cuando el cuadro clínico no es muy sugestivo de neoplasia mieloproliferativa.

- La solicitud precoz de la mutación JAK2 es fundamental cuando no se identifica una causa secundaria clara, ya que permite descartar o confirmar PV de manera costo-efectiva. La ausencia de JAK2, en presencia de eritrocitosis persistente, obliga a ampliar el estudio hacia eritrocitosis congénitas (mutaciones VHL, HIF2A, PHD2, EPOR) o trastornos de afinidad de la hemoglobina, especialmente en pacientes jóvenes o con antecedentes familiares.
- Un error frecuente es iniciar flebotomías sin diagnóstico etiológico. A diferencia de la policitemia vera, muchas eritrocitosis secundarias representan mecanismos compensatorios y su tratamiento debe dirigirse a la causa subyacente; la flebotomía indiscriminada puede empeorar la oxigenación tisular.
- Los internistas cumplen un papel central en el reconocimiento inicial y la estratificación diagnóstica. La correcta aplicación de un enfoque escalonado evita estudios innecesarios, reduce derivaciones inapropiadas a hematología y permite identificar oportunamente la PV, entidad asociada a riesgo trombótico significativo y potencial transformación mieloproliferativa/leucémica.
- En síntesis, un enfoque sistemático basado en historia clínica dirigida, medición de EPO sérica y estudio de JAK2 permite resolver la mayoría de los casos de eritrocitosis y seleccionar adecuadamente los pacientes que requieren evaluación hematológica especializada.

Referencias bibliográficas

1. Lee G, Arcasoy MO. The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis. *Eur J Intern Med* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.03.007>
2. McMullin MF. Erythrocytosis. En: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT Jr, Paraskevas F, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 15th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2023. p. 775-793
3. Noumani I, Harrison CN, McMullin MF. Erythrocytosis: Diagnosis and investigation. *Int J Lab Hematol*. 2024;46(Suppl. 1):55-62
4. Bunn HF, Aster JC. *Pathophysiology of blood disorders*. New York: McGraw-Hill; 2011.
5. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352(17):1779-90
6. A. M. Vannucchi, T. Barbui, F. Cervantes, C. Harrison, J.-J. Kiladjian, N. Kröger, J. Thiele & C. Buske, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 26 (supplement 5): v85-v99, 2015. doi:10.1093/annonc/mdv203
7. Hochhaus A, Koury JD, Harrison CN, et al. Polycythemia vera, en WHO Classification of Tumours, Haematolymphoid Tumours [Internet]. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. Disponible en: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapter-content/63/13>
8. Yoon SY, et al. Low neutrophil-to-lymphocyte ratio identifies secondary polycythemia in patients with erythrocytosis. *Nature Scientific Reports*, 2025;15:42043
9. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2023;98:1465-1487
10. Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. 2023;98:166-179
11. A. M. Vannucchi, T. Barbui, F. Cervantes, C. Harrison, J.-J. Kiladjian, N. Kröger, J. Thiele and C. Buske. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v85-v99
12. Li J, Xiong Y, Li Shengyan, et al. Prevalence and Risk Factors of Pulmonary Embolism in COPD Patients Complicated with Secondary Polycythemia. *Int J Chron Obst Pulm Dis* 2024;19:2371-2385
13. Nguyen E, et al. Phenotypical differences and thrombosis rates in secondary erythrocytosis versus polycythemia vera. *Blood Cancer Journal*, 2021;11:75
14. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29(5):923-929
15. Zhang J, DeMeo DL, Silverman EK, et al. Secondary polycythemia in chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):235
16. Hultcrantz M, Ravn Landtblom A, Andreasson B, et al. Incidence of myeloproliferative neoplasms—trends by subgroup and age in a population-based study in Swe-

den. J Intern Med. 2020;287:448-454.