

Recibido: 03/02/2023

Aceptado: 20/04/2023

Publicado: 15/06/2023

¹ MD. Esp. Epidemiología, Msc. Bioética, Universidad Metropolitana.
<https://orcid.org/0000-0001-6487-8873>.
luna8774@hotmail.com.

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.11063>

Caracterización de flebotomizados y evaluación de la presencia de alteraciones endocrinas

Characterization of Phlebotomized Subjects and Evaluation of the Presence of Endocrine Alterations

Yoleydis Elena Collazos Lara¹

Resumen

Introducción: la flebotomía es un procedimiento de extracción de sangre terapéutica indicado en alteraciones hematológicas, las cuales se relacionan con signos y síntomas que comprometen el sistema circulatorio, respiratorio y endocrino. **Objetivo:** describir un grupo de pacientes tratados con flebotomía por el Banco Nacional de Sangre (BNS), identificando la presencia de patologías o clínica relacionada con condiciones endocrinológicas o metabólicas. **Metodología:** el estudio es observacional, descriptivo y retrospectivo. Se revisaron 583 historias clínicas de pacientes atendidos en el BNS entre 2010 y 2017. Se realizó un análisis estadístico con medidas de tendencia central y de dispersión, además de OR y Chi cuadrado para establecer correlación. **Resultados:** se observó un 42,36 % de sobrepeso, 27,62 % de obesidad, y presencia de trastornos como hipotiroidismo, alteraciones hepáticas y renales, SAHOS y síndrome metabólico, además de las alteraciones hematológicas clásicas, con una correlación significativa entre trastornos hematológicos y endocrinos o metabólicos (Chi cuadrado 18,84). **Conclusión:** las alteraciones endocrinológicas pueden estar presentes en pacientes con alteración hematológica y esto podría plantear el uso de flebotomía como un coadyuvante en el manejo o prevención de estas. Además, se observa la necesidad de estandarización de protocolos de manejo en el uso de la flebotomía.

Palabras clave: flebotomía, hemocromatosis, policitemia, enfermedades del sistema endocrino.

Abstract

Introduction: the phlebotomy is a therapeutic blood extraction procedure, indicated in hematological alterations, and since last decades, they have been related with the compromise of organs that participate in metabolism. **Objective:** to describe a group of patients treated with phlebotomy in the National Blood Bank, identifying in them, the presence of diseases or clinical symptoms related to endocrinological or metabolic pathologies. **Methodology:** it is an observational, descriptive and retrospective study. Were reviewed 583 medical records of patients phlebotomized, between 2010 until 2017. The statistical analysis included measures of central tendency and dispersion, besides OR and chi square for correlation evaluation. **Results:** it was observed 42.36 % overweight, 27.62 % obesity, and presence of diseases as hypothyroidism, liver and kidney disorders, SAHOS and metabolic syndrome. in addition to classic hematological alterations, with a significant correlation between hematological and endocrine or metabolic disorders (Chi square 18.84). **Conclusion:** endocrinological alterations may be present in patients with hematological alterations and this could raise the use of phlebotomy as an adjuvant in their management or prevention. Additionally, it is necessary the standardization of management protocols in the use of phlebotomy.

Keywords: Phlebotomy, hemochromatosis, polycythemia, endocrine system diseases.

Open Acces



Introducción

La flebotomía, como procedimiento de extracción de sangre, tiene diversos usos en la práctica clínica. A lo largo de la historia, se ha descrito este procedimiento, aunque su método a menudo debilitaba al paciente e incluso lo llevaba a la muerte. Afortunadamente, esto ha cambiado con la evolución de la ciencia y la tecnología (1, 2). Como tratamiento, está bien establecido para disminuir el exceso de glóbulos rojos (poliglobulia o eritrocitosis) o el exceso de ferritina o hierro en la sangre (hemocromatosis), y recientemente se han observado algunos beneficios sobre el sistema endocrino (3).

Tradicionalmente, la eliminación terapéutica de sangre ha ayudado a controlar los niveles de hierro y glóbulos rojos, mejorando la hemodinamia y, con ello, la calidad de vida del paciente. Pero no es su único beneficio; la oxigenación se favorece, por lo que se estudia para enfermedades respiratorias crónicas como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), con efectos positivos en la actividad física (4). El control de la toxicidad por hierro y las dislipidemias son objeto de investigaciones crecientes en el síndrome metabólico, enfermedades hepáticas y endocrinas, como lo evidencia el estudio realizado por Casanova *et al.* (5), que observa su utilidad en el manejo de la hipertrigliceridemia primaria.

En Colombia, se realizan flebotomías terapéuticas como intervención para un número considerable de condiciones patológicas, pero existe poca información sobre las indicaciones precisas basadas en estudios de calidad científica, lo que representa una deficiencia de conocimiento. Falta información sobre el impacto en tasas de supervivencia, los índices de calidad de vida, la presentación clínica del paciente con trastornos hematológicos que requieren flebotomía terapéutica y la frecuencia recomendada. El Ministerio de Salud y Protección Social reglamenta el procedimiento, pero no dispone de guías de práctica clínica sobre las patologías que requieren flebotomía o sus complicaciones (6, 7).

Las indicaciones clásicas de la flebotomía se pueden agrupar en dos grandes categorías: 1) por exceso de hierro, que incluye la hemocromatosis y la porfiria; 2) por exceso de hematíes, como en el caso de la eritrocitosis y la policitemia vera. En el primer grupo, existe una condición clínica en la cual hay un exceso de hierro en el cuerpo (8). Puede tratarse de un trastorno genético, pero también puede ser causado por otros trastornos sanguíneos, como la talasemia o ciertas anemias, el consumo prolongado de alcohol, muchas transfusiones sanguíneas y enfermedades hepáticas (9). En general, los trastornos hematológicos pueden generar síntomas que afectan la calidad de vida del paciente. Oh y Kim manifiestan que las sangrías son la piedra angular de la terapia de pacientes con hemocromatosis, convirtiéndose en un método de prevención y tratamiento que mejora la supervivencia del paciente (10, 11, 12).

En el segundo grupo, se produce un aumento del volumen de glóbulos rojos en la sangre, con valores de hematocrito (Hcto) superiores al 60 % en hombres y al 56 % en mujeres, o un total de glóbulos rojos que supere el 25 % del área de superficie corporal (13). En el caso de la policitemia vera, la anomalía está asociada con una mutación genética (gen JAK2V617F) de causa desconocida. Respecto a las afecciones que generan eritrocitosis secundaria, se incluyen algunas enfermedades respiratorias crónicas, como EPOC y el Síndrome de Apnea e Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS), en las cuales la deficiencia de la ventilación favorece el aumento de glóbulos rojos. También se encuentran factores como la intoxicación por monóxido de carbono,

enfermedad cardíaca, trastornos renales como la hidronefrosis o quistes renales, metahemoglobinemia y la administración exógena de eritropoyetina, así como su producción patológica en feocromocitomas (14, 16, 17, 18, 19). El principal problema en estos casos es el riesgo elevado de eventos tromبóticos, que se podrían desencadenar junto a factores potenciadores como la obesidad, el exceso de alcohol, el tabaquismo y la hipertensión (15). En estos casos, la flebotomía se ha asociado a una menor incidencia de hematomas, Accidente Cerebrovascular (ACV) y tumores sólidos, así como a la mejoría de la sintomatología y la reducción del tiempo de hospitalización (10, 13, 20).

Tabla 1. Indicaciones terapéuticas de flebotomía

Patología	Indicación de flebotomía
Policitemia vera	Mantener hematocrito <45 %
Hemocromatosis	Mantener Hierro <170 mcg/dl
Porfiria cutánea tarda	Disminuir Hierro <170 mcg/dl y porfirinas
Neumopatías crónicas	Presencia hematocrito >70 % o cor pulmonar
Eritrocitosis relativa	Mantener hematocrito <45 %

Fuente: adaptado de Bautista (14).

En cuanto al sistema endocrinológico y metabólico, en los últimos años se ha empezado a analizar las implicaciones que tiene la extracción de sangre total sobre la fisiología humana y las enfermedades endocrinas. Debido a la escasa bibliografía de fácil acceso para el profesional de la salud acerca de la flebotomía y su relación con las indicaciones existentes para alteraciones endocrinológicas, surge la pregunta: ¿qué características poseen los pacientes con indicación de flebotomía terapéutica que se asocian a alteraciones endocrinológicas? A partir de este interrogante, se busca describir las características de la población con indicación de flebotomía terapéutica, especialmente aquellas asociadas a trastornos endocrinológicos, y los esquemas de manejo utilizados según la indicación, mediante el análisis de historias clínicas de pacientes flebotomizados en un banco de sangre.

Metodología

Este estudio de investigación primaria se enmarca en los estudios observacionales descriptivos y retrospectivos. La población universo son pacientes con trastornos hematológicos y la población de estudio son pacientes que asistieron al Banco Nacional de Sangre (BNS) de la Cruz Roja colombiana para la realización de flebotomía terapéutica entre el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2017 en la ciudad de Bogotá. Para la muestra, se incluirá toda historia clínica disponible en el centro de documentación de la institución facilitadora en el período estipulado. Por lo tanto, esta será censal y el muestreo será consecutivo. Se calculó el tamaño de la muestra para establecer un mínimo confiable, con una prevalencia variable por patología entre 0,5 hasta 10 %, se ha estimado en 138 pacientes. Sin embargo, esta investigación describirá a toda la población.

En cuanto a los criterios de selección, se incluirán los pacientes en manejo con flebotomía terapéutica atendidos en el BNS de la Cruz Roja colombiana, Bogotá (sus historias clínicas), y se excluirán historias clínicas con variables de estudio incompletas.

Las variables independientes por describir y analizar incluyen las variables sociodemográficas de edad y sexo, y las variables clínicas, que incluyen antecedentes patológicos, los principales diagnósticos evaluados como requerentes de manejo por flebotomía y los paraclínicos. Las variables dependientes incluyen el nivel de hemoglobina y los diagnósticos de poliglobulia y hemocromatosis.

La recolección de datos se llevará a cabo a través de la revisión de las historias clínicas archivadas en el BNS, las cuales serán digitalizadas y analizadas en EPI-INFO V7 y GraphPad Prism7. El análisis estadístico descriptivo se realizará mediante medidas de tendencia central y de dispersión. El Intervalo de Confianza (IC) será del 95 % y $p < 0,05$. El análisis bivariado se realizará con Odds Ratio (OR) y Chi cuadrado. Se verificará la normalidad mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov. Se mantendrán como aspectos éticos la confidencialidad de los datos privados de los pacientes y el respeto al derecho de autor, siguiendo normas de bioética nacionales e internacionales.

Resultados

Se analizaron 583 historias clínicas de pacientes del BNS que cumplieron con los criterios de inclusión; se excluyeron 50. Se adicionaron al análisis antecedentes diagnósticos que figuraban como anotaciones clínicas por el médico remitir y fueron considerados de importancia para el objetivo del estudio. La determinación de la normalidad arrojó como resultado que las variables cuantitativas a estudiar no son normales para la muestra de estudio.

Análisis univariado

Tabla 2. Variables cualitativas

Variables	FR	%	IC 95 %
SOCIODEMOGRÁFICAS			
Sexo masculino	477	81,82	78,48- 84,74
Sexo femenino	106	18,18	15,26- 21,52
CLÍNICAS			
Cefalea	66	11,32	9,00-14,15
Disnea	52	8,93	6,88-11,53
Dolor precordial	5	0,86	0,37-1,99
Edema MII	53	9,09	7,02-11,70
Eritromelalgia	18	3,09	1,96-4,83

Fosfenos	17	2,92	1,83-4,62
Ortopnea	13	2,23	1,31-3,78
Parestesias	24	4,12	2,79-6,06
Somnolencia	16	2,75	1,70-4,43
Tinnitus	20	3,43	2,23-5,24
Tos	17	2,92	1,84-4,62
Vértigo	19	3,26	2,10-5,03
ANTECEDENTES MÉDICOS			
Alteración hepática	18	3,1	1,97- 4,85
Alteración renal	4	0,69	0,27- 1,76
Cáncer	15	2,59	1,57-4,22
Cardiopatía	21	3,61	2,37-5,45
Combustión biomasa	63	10,82	8,55-13,61
Diabetes	47	8,06	6,12-10,56
Dislipidemias	60	10,29	8,08-13,02
ECV	4	0,69	0,27-1,75
EPOC	71	12,2	9,79-15,11
Hemocromatosis	139	23,84	20,56-27,47
Hipertensión arterial	250	42,88	38,92-46,93
Hipotiroidismo	54	9,31	7,21-11,95
IAM	8	1,37	0,70-2,68
Tabaquismo	123	21,1	17,98- 24,5
SAHOS	12	2,07	1,19-3,58
Síndrome metabólico	10	1,72	0,94-3,14

FR: frecuencia. (%): porcentaje o proporción. IC: intervalo de confianza. ECV: enfermedad cerebrovascular. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IAM: infarto agudo de miocardio. SAHOS: síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño.

Fuente: elaboración propia.

En cuanto al diagnóstico procedimental, el 35,5 % correspondió a pacientes con diagnóstico de hemocromatosis y el 64,5 % con poliglobulia. La frecuencia de solicitud del procedimiento (flebotomía) fue mayor de forma única, es decir, extracción de sangre o sangría por una única vez, como se observa en el gráfico.

Tabla 3. Frecuencia del procedimiento

Frecuencia	FR	%
Única	338	57,98
Semanal	73	12,52
Quincenal	61	10,46
Mensual	111	19,04

Fuente: elaboración propia.

Solo se realizó reposición de líquido postratamiento en un 0,7 % (4 pacientes). Dentro de las alteraciones hepáticas, se encontraron la cirrosis hepática, la esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis e hiperbilirrubinemias. En las alteraciones renales, se destacan la insuficiencia y el trasplante renales. El cáncer predominante fue la leucemia mieloide aguda.

Tabla 4. Variables cuantitativas

Variables	Mediana	Rango intercuartílico
SOCIODEMOGRÁFICAS		
Edad	60	51-67
CLÍNICAS		
IMC	27,14	24,14-30,41
Nivel Hemoglobina	17,5	15,9-19,43
TRATAMIENTO		
Número sesiones	1	1-2,25
Volumen extracción	500	500-500

Fuente: elaboración propia.

El volumen de extracción de sangre se maneja habitualmente en dos cantidades, a solicitud del médico remitidor, que son 300 cc y 500 cc. El Índice de Masa Corporal (IMC) se estratificó según la Organización Mundial de la Salud (OMS), obteniendo un 43 % de sobrepeso, un 30 % de peso normal, un 16 % de obesidad grado 1, un 9 % de obesidad grado 2 y un 2 % de obesidad grado 3.

Análisis bivariado

Entre los diagnósticos reportados por los pacientes o sus médicos tratantes en relación con trastornos endocrinológicos se encuentran el hipotiroidismo, alteraciones hepáticas y renales, SAHOS y síndrome metabólico, quienes al compararse con los trastornos hematológicos (hemocroma-

tosis y poliglobulia) presentaron en conjunto un Chi cuadrado de 18,84 ($p= 0,0020$), lo cual fue significativo. De manera independiente, las alteraciones hepáticas son las más relacionadas o muestran mayor dependencia con un Chi cuadrado de 23,114 ($p=0,000002$). Además, para aquellos antecedentes con una frecuencia inferior a cinco casos, se realizó la prueba de Fisher para mayor exactitud; sin embargo, no se observaron diferencias con la prueba elegida.

Considerando como variable de desenlace los niveles de hemoglobina, que se clasificarán para el estudio en Hemoglobina < 16 y >16 g/dl (teniendo en cuenta que un adulto promedio de cualquier sexo tiene un límite normal superior de 16 g/dl), y como variable independiente el IMC tomando los valores menores a 25 como normales y mayores a 25 como alterados (sobrepeso u obesidad). La hemoglobina menor a 16 representa el 27,62 % de la población y el IMC menor a 25 representó el 30,02 %. El OR de esta asociación es 3,6708 (IC 95 % de 2,4863 a 5,4196), lo que indica que a mayor alteración del IMC hay mayor alteración de los niveles de hemoglobina. La correlación entre el IMC y la hemoglobina según el Coeficiente Rho de Spearman es 0,3275 (IC 0,2507 a 0,4002) con $p < 0,0001$. Además, la correlación entre edad y alteraciones de la hemoglobina presentó un Rho de Spearman de 0,0884 (IC 0,0048 a 0,1709) con $p= 0,0329$; es decir, la relación es débil, aunque sea estadísticamente significativa por el valor de p . También se usó el OR entre el nivel de hemoglobina (Hb) y las alteraciones relacionadas al sistema endocrinológico, obteniendo los resultados en la siguiente tabla:

Tabla 5. Asociación OR entre variables

Variables/Alteración HB	OR	IC 95 %
Alteración hepática	0,208	0,07-0,54
Alteración renal	1,389	0,15-12,52
Diabetes	0,357	0,19-0,65
Dislipidemia	2,423	1,12-5,22
Hipertensión arterial	1,13	0,77-1,64
Hipotiroidismo	0,665	0,36-1,21
SAHOS	3,884	0,49-30,34
Síndrome metabólico	0,339	0,09-1,18

Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

La flebotomía es un procedimiento antiguo que aún tiene potencial terapéutico en nuestros días. Es claro que existen indicaciones terapéuticas bien definidas a nivel de patologías hematológicas; sin embargo, en los últimos años se han identificado beneficios en el sistema endocrinológico y metabólico del cuerpo humano, reconociendo el incremento de patologías endocrinológicas relacionadas a los estilos de vida y otros determinantes de la salud.

Investigaciones realizadas sobre el impacto de la poliglobulia en el sistema endocrinológico indican que la sobrecarga de hierro se ha asociado a daño hepático a diferentes niveles que parecen intervenir en hiperlipidemias, diabetes, cáncer y daño cardiovascular. Esto podría corresponder con la presencia de antecedentes y clínica en los pacientes estudiados. Además, Assi y Baz observaron una disminución de estancia hospitalaria y de crisis dolorosas en pacientes con enfermedades como anemia de células falciformes, hepatitis y otras que generan acumulo de hierro, con flebotomía terapéutica semanal (8).

La flebotomía generalmente se realiza una vez por semana hasta que los niveles de hierro se normalicen y cada 3-4 meses para mantener los niveles normales de ferritina (19). Lamentablemente, desde la consulta de medicina general, de donde más provienen las recetas médicas con la formulación de sangría, no hay claridad sobre el plan adecuado de tratamiento. Y aun cuando no es un procedimiento asociado a complicaciones, pues el principal efecto adverso asociado es una anemia leve autolimitada que no requiere reposición con suplementos de hierro, o reacciones vaso-vágales leves, se observa una posología poco recomendada, tal vez por falta de consenso.

Según Casanova *et al.*, la flebotomía no solo aporta control del exceso de hierro y glóbulos rojos, sino que además disminuye los niveles de triglicéridos (5). Sumida *et al.* agregan a los efectos benéficos una mejoría en la actividad de las transaminasas séricas, y Houschyar *et al.* encuentran mejoras en la sensibilidad a la insulina en el paciente diabético y mejoría de las concentraciones de ferritina que disminuye el riesgo de sufrir enfermedad vascular periférica. Es decir, el síndrome metabólico y los trastornos endocrinos se benefician en buena medida de la flebotomía terapéutica; no obstante, aún se requiere estudiar más (21, 22).

Es posible establecer una relación entre las enfermedades endocrinológicas, cardiovasculares y hematológicas, dado los hallazgos en estudios previos en los que la sobrecarga de hierro o ferritina y glóbulos rojos produce daños no solo a nivel vascular, sino también a nivel hepático. Esto genera riesgos sobre diferentes órganos que participan en procesos metabólicos y hormonales, aumentando las repercusiones en enfermedades de gran impacto poblacional como la diabetes y las hiperlipidemias.

En este contexto, se evidencia una asociación leve a moderada entre la presencia de alteraciones del sistema endocrinológico y la alteración de la hemoglobina, como se refleja en el Odds Ratio (OR) calculado, sirviendo como base para los trastornos hematológicos. Además, se observa la presencia de dependencia entre las variables de estudio, en este caso, la presencia de alteraciones hematológicas y las alteraciones endocrinológicas o metabólicas, a través del Chi cuadrado, en los análisis bivariados de los resultados.

Por lo tanto, el estudio permite considerar en primera instancia la inclusión de la evaluación del sistema endocrino y las alteraciones metabólicas durante la anamnesis de manera rutinaria. Asimismo, resalta los beneficios de la flebotomía, no solo como terapia para aliviar los síntomas hematológicos, sino también como un tratamiento que aporta efectos positivos en el metabolismo de los lípidos, disminuyendo los niveles de triglicéridos, mejorando la actividad de las transaminasas séricas y la sensibilidad a la insulina en pacientes diabéticos, por ejemplo.

En conclusión, la probabilidad de relación entre la presencia de trastornos endocrinos y metabólicos concomitantes con los trastornos hematológicos ha sido identificada con soporte

estadístico. Aunque se reconoce que se necesitan otro tipo de diseños de estudios, la muestra significativa en comparación con otras investigaciones de la literatura sugiere que la flebotomía, utilizada en la terapia de alteraciones hematológicas, podría beneficiar también a pacientes endocrinológicos con alteración del perfil hemático. Por tanto, es crucial continuar la búsqueda de conocimiento y mejorar las bases teóricas sobre esta temática, ya que podría ofrecer aportes significativos a programas de prevención en diferentes niveles de actuación y contribuir al desarrollo de guías de práctica clínica.

Declaración de conflicto de intereses

La autora declara que no hay conflicto de interés.

Referencias

1. Manrique J. La sangría: del mito al logos y del rito a la técnica. Médicos y medicina en la historia. 2002.
2. Parapia L. History of bloodletting by phlebotomy. *Br J Haematol.* 2008; 143(4):490-5. Disponible en: Doi: 10.1111 / j.1365-2141.2008.07361
3. Decaro J, Lemos F, Magri M. Historia de la medicina transfusional. Montevideo: Ediciones de la plaza; 2010. Disponible en: http://www.clausen.com.uy/img/experiencia_clinica/04_historia_medicina_transfusional.pdf
4. Chetty K, Light R, Stansbury D, Milne N. Exercise performance of polycythemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Chest.* 1990;98(5):1073- 1077. Disponible en: <https://doi.org/10.1378/chest.98.5.1073>
5. Casanova P, Guiral N, Andrés E, Gonzalvo C, Mateo R, Giraldo P. Effect of phlebotomy on lipid metabolism in subjects with hereditary hemochromatosis. *Metabolism.* 2011;60(6):830-834. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2010.07.035>
6. Colombia. Ministerio de Salud de Colombia. Decreto 1571 de 1993. Red Nacional de Bancos de Sangre y el Consejo Nacional de Bancos de Sangre. (1993).5-13. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/DECRETO %20 %201571 %20DE %201993.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/DECRETO%20%201571%20DE%201993.pdf)
7. Instituto Nacional de Salud. Guía para la selección y atención de donantes de sangre y hemocomponentes en Colombia. 2012. Disponible en: <http://www.ins.gov.co>
8. Assi T, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood Transfus*2014;12(Suppl 1):s75–83. Disponible en: <https://doi: 10.2450/2013.0299-12>
9. European Porphyriam Network. Porfiria cutánea tarda. Red internacional de Porfiria y Comisión Europea DG. 2021. Disponible en: <https://porphyriamet.org/en/content/porphyria-cutanea-tarda-pct>
10. Kim K, Oh K. Clinical applications of therapeutic phlebotomy. *J Blood Med.* 2016;7:139-144. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/jbm.s108479>
11. Ortiz I, Paredes J, López A, Moreno E. Hemocromatosis: etiopatogenia, diagnóstico y estrategia terapéutica, *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2012;11(19):1153-1161. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70442-0](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70442-0)
12. Batista S. Avaliação das indicações da flebotomia terapêutica em pacientes atendidos pelo Hemovida Serviços de Hemoterapia LTDA. Tesis. Brasil: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 32 p [Internet]. Disponible en: https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/43228/2/AvaliacaoIndicacoesFlebotomia_Batista_2018.pdf

13. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Web OMS. 2011;11(1)1-7. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1>
14. Bautista L. Flebotomía terapéutica en pacientes con neumopatía crónica: Estudio observacional de un grupo de pacientes atendidos en un banco de sangre a 2600 msnm. Universidad Nacional de Colombia. 2015.
15. Keohane C, McMullin M, Harrison C. The diagnosis and management of erythrocytosis. *BMJ*. 2013;347:f6667. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.f6667>
16. Caballero A, Torres C, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17951621>
17. Epstein L, Kristo D, Strollo J. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-276. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2699173/>
18. Monge C, Leon F, Arregui A. Chronic Mountain sickness in Andeans En: Hornbein T, Schoene R. High Altitude. An Exploration of Human Adaptation. Lenfant C; 2001.815–838.
19. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3): 292-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21037018>
20. Echagüe G, Díaz V, Pistilli N, Ríos R, Echeverría O, Alonso E. Niveles de hemoglobina en varones fumadores. *Mem. Inst. Invest. Cienc. Salud*. 2005;3(1):19-22. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v3n1/v3n1a05.pdf>
21. Sumida Y, Kanemasa K, Fukumoto K, Yoshida N, Sakai K, Nakashima T, Okanoue T. Effect of iron reductio by phlebotomy in japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Hepato Res*. 2006;36(4):315-321. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hepres.2006.08.003>
22. Houschyar K, Ludtke R, Rampp T, Dobos G, Michalsen A. Phlebotomy in patients with metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *Eur J Integr Med*2009;1(4):187-188. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2009.08.082>