



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

**“Cohorte retrospectiva de pacientes con neoplasias
mieloproliferativas atendidos en el Hospital General de
México: características clínicas, bioquímicas, genéticas y
respuesta a tratamientos”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA:
JOSE LUIS MARTÍNEZ FLORES

ASESOR:
DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL



**HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO**

MÉXICO, D.F., A JULIO DE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Lino E. Cardiel Marmolejo

Director de Educación y Capacitación en Salud
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Dr. Juan Collazo Jaloma

Jefe del Servicio de Hematología
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel

Profesor Titular de Posgrado de la Especialidad de Hematología
Jefe del área clínica del Servicio de Hematología
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Dr. José Luis Martínez Flores

Residente de Hematología
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Contenido

Agradecimientos	5
Resumen General	6
1. MARCO TEÓRICO	7
1.1. Introducción	7
1.2. Epidemiología de las NMP	8
1.3. Mielofibrosis primaria.	8
1.3.1. Etiología y patogénesis.	9
1.3.2. Manifestaciones clínicas.....	10
1.3.3. Diagnóstico	10
1.3.4. Pronóstico	11
1.3.5. Tratamiento.....	12
1.4. Policitemia vera.....	14
1.4.1. Epidemiología.....	15
1.4.2. Etiología y patogénesis.....	15
1.4.3. Manifestaciones clínicas.....	15
1.4.4. Diagnóstico.....	15
1.4.5. Pronóstico	16
1.4.6. Tratamiento.....	16
1.5. Trombocitemia esencial.	18
1.5.1. Etiología y patogénesis.....	18
1.5.2. Cuadro clínico.....	19
1.5.3. Diagnóstico.....	19
1.5.4. Pronóstico	20
1.5.5. Tratamiento.....	20
1.6. Respuesta a la terapia citoreductora en NMP.	22
1.7. Mutaciones genéticas	22
1.7.1. JAK2: mutación V617F y mutaciones en el exón 12.....	22
1.7.2. MPL (Gen del receptor de trombopoyetina).....	23
1.7.3. CALR	23
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
3. JUSTIFICACIÓN.....	24

4. HIPÓTESIS	24
5. OBJETIVOS	25
5.1. Objetivo Primario.	25
5.2. Objetivos Secundarios.....	25
6. METODOLOGÍA.....	25
6.1. Tipo y diseño del estudio.....	25
6.2. Población y tamaño de la muestra.....	25
6.3. Criterios de selección	25
6.3.1. Criterios de inclusión.....	25
6.3.2. Criterios de exclusión	25
6.3.3. Criterios de eliminación.....	25
7. VARIABLES	26
8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	27
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
10. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	28
11. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS	28
12. RECURSOS.....	29
13. RESULTADOS.....	28
13.1. ANALISIS DE RESULTADOS DE MIELOFIBROSIS PRIMARIA.....	30
13.1.1. CARACTERISTICAS CLINICO-BIOQUIMICAS.....	30
13.1.2. MUTACION EN JAK EN PACIENTES CON MFP.....	32
13.1.3. TRATAMIENTO.....	33
13.1.4. SUPERVIVENCIA.....	34
13.2. ANALISIS DE RESULTADOS DE TROMBOCITEMIA ESENCIAL.....	37
13..2.1. CARACTERISITCAS HEMATO-BIOQUIMICAS EN PACEINTES CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL.....	37
13.3. ANALISIS DE RESULTADOS DE POLICITEMIA ESENCIAL.....	40
14. DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	43
15. REFERENCIAS.....	46

Agradecimientos

A mis Padres Salvador Martínez Salazar, María Elizabeth Flores Ávila por ser parte de su vida, por apoyarme, comprenderme y guiarme en cada momento de mi vida, por enseñarme que en la vida todo se puede solo es cuestión de atrapar esos sueños, y que nada es fácil, por darme muchos abrazos cuando más lo necesitaba los amo mucho papas, gracias por existir. Mis hermanas Alejandra y Patricia por darme sus sabios consejos cuando me quería desviar del camino y guiarme de nuevo a mi meta, escucharme con mis ideas locas y solo dejarme soñar. Como olvidar a mis Tíos Felipe, Miguel y Tía Adela que siempre se preocupaban por mí, y estar pendiente de mis pasos Académicos y personales.

Dra. Guadalupe León (Dra Hairy) por ser como mi segunda Madre al estar ahí cuando más la necesite, el escucharme, apoyarme y entenderme, agradecer su enseñanza, sus consejos ser una gran persona y listo para seguir sus pasos, Siempre estará en mi corazón. Dr. Juan Julio Kassack por su enseñanza, sus sabios consejos y el apoyo académico y personal que me brindo en mis rotaciones en el sector 1. Dr. Christian Ramos por la enseñanza que me brindo el ser mi guía para elaborar esta tesis, le agradezco mucho, Dr. Mario Gutiérrez Romero el padre de la Hematología, pero sobre todo un gran ser humano, darme su apoyo incondicional, su enseñanza muchas gracias, como olvidar a mis compañeros de generación; Zazu, Gabiiiiito, Whasin, Rafa por compartir con ustedes muchas experiencias, bromas, risas, y ser como mis hermanos que tanto he anhelado siempre los tendré presente en mi corazón en donde quiera que estén.

A todo el equipo de enfermería porque sin ellas el servicio no sería igual, ellas son las que mueven el servicio y dan la mejor atención a nuestros pacientes de nuestro servicio de hematología, por supuesto agradecer a todos nuestros pacientes ya que ellos son los que me inspiran por aprender cada día más y ofrecerles lo mejor para que se encuentren satisfechos y poder darles confianza.

Jaquelin (emi) gracias por apoyarme en mis errores y aprender de ellos por enseñarme que la vida es bella y fácil solo la tenemos que ver así, por estar ahí presente en mis momentos más difíciles y brindarme tu mano para seguir adelante, muchas gracias.

Como olvidarte amor, llegaste a la mitad de cuando estaba haciendo la especialidad gracias por tu apoyo, tu comprensión y sobre todo por tu paciencia y amor, “al infinito y más allá”, te amo Chris.

Resumen General

Antecedentes. Las Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) son de las patologías frecuentes en el Servicio de Hematología del Hospital General de México. Sin embargo, debido a que poseen un cuadro clínico inespecífico la sospecha diagnóstica ocurre hasta encontrar alteraciones bioquímicas relevantes, y aún en este punto el diagnóstico final aun es retrasado debido a la necesidad de realizar pruebas de biología molecular específicas de costo elevado. La mutación JAK2 V617F es un criterio diagnóstico mayor de las NMP, aunque no se presenta en todos los casos, y se desconoce a exactitud la relación que guarda su presencia con el tipo de presentación clínica o más importante aún, la relación respecto a la respuesta al tratamiento.

Objetivo. Describir las características clínicas al diagnóstico de las neoplasias mieloproliferativas ya sean positivos o negativos a la presencia de la mutación JAK2 V617F, además de conocer el porcentaje de estos pacientes con JAK2 V617F. Identificar la supervivencia de los pacientes positivos o negativos a JAK2 V617F.

Hipótesis: Si se ha reportado que la mutación JAK2 V617F es capaz de modificar el cuadro clínico, en algunos parámetros bioquímicos y respuesta al tratamiento de los pacientes con NMP, entonces en los pacientes del Hospital General de México se observará el mismo comportamiento, pudiendo emplearse el cuadro clínico-bioquímico como un predictor de la enfermedad ante la espera de los resultados de las pruebas de detección para la mutación JAK2 V617F, así como predecir la respuesta al tratamiento.

Diseño general del estudio. Cohorte retrospectiva observacional de tipo analítico, descriptivo y prolectivo, incluyendo a los pacientes con diagnóstico de NMP (mutación JAK2 V617F presente o ausente) atendidos en el Hospital General de México con registros médicos completos.

Variables: independientes: edad, género, mutación JAK2 V617F, tipo de NMP, tipo de riesgo, manifestaciones clínico-hematológicas. Dependientes: Respuesta al Tratamiento, segundo tratamiento, supervivencia, eventos trombóticos, mejoría clínica-hematológica.

Análisis estadístico. Estadística descriptiva y análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier con análisis log-rank para obtener la significancia estadística, considerando estadísticamente significativamente una $p \leq 0.05$, con un Intervalo de Confianza del 95%. Para comprobar la prueba de hipótesis entre mutación JAK2V V617F y las características clínicas y respuesta al tratamiento se utilizará la prueba estadística no paramétrica ji-cuadrada.

Discusión y conclusiones. Encontramos que la edad de presentación es entre la sexta y séptima década de la vida sin dejar de lado que puede presentarse a cualquier edad, y que algunas tiene cierto predominio por género como en la PV predomina más el sexo masculino, en TE y MFP tiene predominio por las mujeres, en cuanto la supervivencia global encontramos que es más prolongada en los pacientes que se encuentran con tratamiento disponible, en cuanto a la presencia de la mutación JAK2 encontramos que la presencia de esta los pacientes debutan con leucocitosis o trombocitosis en estas NMP pero la mutación no influye sobre la supervivencia global o respuesta a tratamiento.

Cohorte retrospectiva de pacientes con neoplasias mieloproliferativas atendidos en el Hospital General de México: características clínicas, bioquímicas, genéticas y respuesta a tratamientos.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) son padecimientos clonales caracterizados por una mieloproliferación monoclonal de varias líneas celulares, conservando un grado variable de maduración y con potencial para seguir una evolución clonal. En los síndromes mieloproliferativos crónicos clásicamente se incluyen 4 entidades: Leucemia Mieloide Crónica (LMC), Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Esencial (TE), Mielofibrosis Primaria (MFP). En la actualidad la clasificación de la Organización Mundial de la Salud incluye los siguientes padecimientos como enfermedades mieloproliferativas:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo [t(9:22)(q34,q11), BCR/ABL]
- Policitemia vera
- Trombocitemia esencial
- Mielofibrosis primaria
- Leucemia neutrofilica crónica
- Leucemia eosinofílica crónica /Síndrome hipereosinofílico
- Síndromes mieloproliferativos crónicos no clasificables

Los síndromes mieloproliferativos, como enfermedades primarias de naturaleza clonal tumoral, tiene una patogenia diferente a los cuadros reactivos o secundarios a reacción leucemoide, eritrocitosis y trombocitosis. El proceso proliferativo no está limitado de forma estricta a una sola línea hematopoyética, si no que incluyen en mayor o menor proporción varios compartimientos celulares.

Las diversas líneas hematopoyéticas implicadas en las NMP derivan de un ancestro común pluripotencial (*stem cell*), de modo que el proceso tumoral afecta primariamente ese ancestro y no a las células progenitoras comprometidas para producir eritrocitos, granulocitos o plaquetas. Excepto en la LMC que no hay una alteración cromosómica patognomónica asociada a las NMP. Sin embargo pueden observarse anomalías cromosómicas en un 20-40% de los casos de PV y MFP y constituye un signo de mal pronóstico, por otra parte son muy raras en la TE.

La clasificación de las NMP se realiza por sus características clínicas, morfológicas, citogenéticas y moleculares, y aunque más adelante se especificarán los criterios establecidos específicamente para cada una de las NMP, de forma general rápida se puede mencionar lo siguiente para cada uno de ellas:

- 1.- La demostración del BCR/ABL para la translocación entre los cromosomas 9 y 22 diagnóstico de LMC.
- 2.- La demostración de un aumento de la masa eritrocitaria de forma clonal define a la PV.
- 3.- La presencia de fibrosis en la biopsia de médula ósea no asociada a LMC o síndrome mielodisplásico sugiere mielofibrosis primaria.

4.- Trombocitemia esencial presenta una trombocitosis crónica, no reactiva, que no está relacionada con la LMC, SMD, PV y MFP.

Sin embargo en algunos pacientes puede presentarse un cuadro clínico biológico en el que se superponen las diferentes características de estas entidades y es difícil categorizarlo en una variedad definida. Las NMP en ocasiones pueden evolucionar y tomar algunas características de otro NMP, o incluso pueden transformarse a una neoplasia maligna como leucemia aguda.

1.2. Epidemiología de las NMP

Las NMP son principalmente vistas en población adulta con un pico durante la quinta a séptima década de la vida. La incidencia anual combinada de las NMP es aproximadamente 6-9 por 100.000 personas.¹ El primer dato epidemiológico fue basado en un estudio grande población publicado por Prochazka y Markowe.² La incidencia de PV en Europa y Norteamérica es similar, con 8-10 casos por millón de individuos al año.³ La PV varía de 2 casos por millón de individuos por año en Japón a 13 por millón por año en Australia.¹

En un estudio basado en población en Olmsted, Minnesota de 1935 a 1989 la edad y sexo ajustado en la tasa de incidencia de PV fue 1.9/100,000 personas por año.⁴ En el mismo país en otra población de 1976 a 1995, los autores una incidencia anual aproximada de 2.5, 2.3 y 1.3 por 100,000 para TE, PV y de novo MFP respectivamente. En un reporte de Kingdom, de 1984 a 1993, 2376 casos de NMP incluyendo TE, PV y MFP fueron reportados. La tasa de incidencia estandarizada fue de 2.27/100,000 personas año para las tres condiciones.^{5,6}

La incidencia de PV se incrementa según avanza la edad del individuo entre 0.7 y 2.6 por 100.000 habitantes de Europa y América del norte, y en mucho menor medida en Japón. Existe una predominancia de varones sobre mujeres (1-2:1), con reportes de ratios hombre-mujer que van de 1.2 a 2.2 en varios estudios 11-13, 16 la edad media al diagnóstico son de 60 años y por debajo de 20 es raro encontrar pacientes. Esta incidencia de todos los subtipos combinada es de 6-10 por 100.000 personas anualmente en el mundo. En Colombia el instituto nacional de cancerología reporto 12 casos de neoplasias mieloproliferativas para el 2008. Se presenta con mayor frecuencia en caucásicos que en personas de raza negra y también se ha observado que es más común en individuos de origen judío (Asquenazi).^{5,6}

La incidencia de la TE es desconocida pero se estima en 0.6-2.5 por 100.00 personas por año. No existe predilección por sexos, pero si por personas entre los 50- 60 años. Un segundo grupo con mayor incidencia son mujeres con edades cercanas a los 30 años. En niños se producen pocos casos e infrecuentemente se tratan de trombocitosis hereditarias. En los 1000 casos de TE en un estudio por McNally et al., no hubieron diferencias entre los sexos. Una edad específica (30-50 años) en las mujeres de preponderancia en TE fue visto sin embargo más hombres fueron afectados por MFP.⁷

Los factores raciales y étnicos influencia la incidencia de PV. La PV es significativamente menos común en afroamericanos que en población de piel blanca. La ocurrencia familiar de PV ha sido reportada con un 6% de incidencia de pacientes que se inscriben en los protocolos de estudio de policitemia vera y en algunos casos esporádicos.^{5,6} No existen estudios publicados específicos sobre la epidemiología de las NMP en México.

1.3. Mielofibrosis primaria.

La mielofibrosis primaria es una enfermedad crónica mieloproliferativa que se caracteriza por:

- Anemia
- Esplenomegalia
- Granulocitos inmaduros, eritroblastos y hematíes en forma de lágrima
- Fibrosis de la medula ósea.

Ocurre característicamente después de los 50 años, la mediana de edad al diagnóstico esta en torno a 65 años, pero la enfermedad puede ocurrir desde la etapa neonatal a la novena década de la vida, en niños suele ocurrir pasado los 3 años.⁵

Esta constituye menos del 15% del total de casos de síndromes mieloproliferativos crónicos y es la menos frecuente.^{5,6}

1.3.1. Etiología y patogénesis.

1.3.1.1. Hemopatía clonal.

La enfermedad nace de la sola transformación neoplásica de una sola célula madre, Estudios sobre cromosomas en cultivos de colonias de progenitores hematopoyéticos han establecido que la anomalía clonal citogenética afecta a los eritroblastos, neutrófilos, macrófagos, basófilos y megacariocitos. Estos estudios se han confirmado con ensayos de polimorfismos de restricción con genes ligados a X en mujeres con mielofibrosis primaria heterocigotas para los genes ligados al cromosoma X y verificando la presencia de una mutación en el codón 12 del gen N- RAS en las cinco estirpes de las células hematopoyéticas de un paciente con la enfermedad.

La mieloproliferación es la anomalía dominante en las estirpes granulocítica y megacariocítica en la medula resultando en granulocitosis y trombocitosis en sangre periférica. La hematopoyesis ineficaz o hipoplásica se puede dar desde el principio o dominar el cuadro después produciendo granulocitopenia y/o trombocitopenia. La anemia también es frecuente como resultado de la combinación de eritropoyesis hipoplásica, esto por una vida media acortada de los hematíes y los efectos de la esplenomegalia masiva, originando una redistribución de los eritrocitos en la circulación. La hemolisis puede ser un factor importante en algunos casos.⁸

1.3.1.2. Fibroplasia

La fibroplasia en la mielofibrosis primaria se asocia con el incremento en tamaño y número de los senos medulares, el número de células endoteliales, un aumento del volumen vascular en la medula y un incremento del flujo de sangre en la medula. Estos procesos son los responsables del incremento en la medula del colágeno IV y V, la laminina sintetizada por las células endoteliales en la medula de pacientes con mielofibrosis. La proliferación fibroblástica de la medula no es parte de la expansión clonal hematopoyética, los fibroblastos derivan de una célula madre distinta de las de las células hematopoyéticas y que su proliferación y síntesis aumentada de colágeno es secundaria a la hematopoyesis anormal. En este punto la célula clave en este proceso son los megacariocitos.^{6,8}

La proliferación fibroblástica se debe a la liberación intramedular del denominado factor de crecimiento derivado de plaquetas proteína de 30,000 Daltons producido por los megacariocitos, se ha observado que la hiperplasia de los megacariocitos habitualmente con intensos rasgos displásicos, es constante en la mielofibrosis primaria, siendo la fibrosis más intensa en las áreas de la medula ósea con mayor proliferación megacariocítica. Recordar que los gránulos alfa de los megacariocitos contienen otros factores pro fibroblásticos como: factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento endotelial, factor de crecimiento transformante B y factor de crecimiento básico de fibroblastos.

El factor plaquetario 4, también secretado por los megacariocitos, inhibe la colagenasa, y por tanto puede facilitar el acumulo de colágeno, y algunos grupos de investigación lo plantean como un futuro blanco terapéutico. Además aún queda por investigar la significancia de la alta excreción urinaria de la calmodulina derivada de plaquetas, un factor de crecimiento de fibroblastos putativo, en pacientes con mielofibrosis.

Otros factores como el factor de necrosis tumoral alfa, IL 1-alfa, IL 1-Beta que pueden ser secretados por células de la medula también pueden estimular los fibroblastos.

La red fina fibrosa de la medula normal que se tiñe con técnicas de impregnación de plata esta aumentada en la medula de casi todos los pacientes con mielofibrosis primaria, estando construida esta red por colágeno de tipo III preferentemente. Este hecho ocasiona un aumento en la producción (detectable en sangre periférica) del aminopéptido terminal del procolágeno de tipo III, un componente del colágeno tipo III que es eliminado durante su síntesis. La prolilhidroxilasa del suero y la fibronectina del plasma están aumentadas también en los pacientes con mielofibrosis primaria o mielofibrosis de otras causas.⁸

1.3.2. Manifestaciones clínicas

En los pacientes con MFP la sintomatología suele ser de inicio insidioso y reconoce tres orígenes fundamentales: la anemia (astenia, palidez, palpitaciones, disnea de esfuerzo, edemas y acufenos), el estado de hipermetabolismo (febrícula, sudoración, pérdida de peso, anorexia, ocasionalmente gota o litiasis renal debidas a la hiperuricemia) y la esplenomegalia (molestias en hipocondrio izquierdo, dolor agudo en dicha zona que se irradia al hombro y traduce la existencia de un infarto esplénico, sensación de repleción postprandial, diarrea). Puede existir una tendencia al sangrado, en relación con la plaquetopenia o el mal funcionamiento de las plaquetas y tampoco son raros el prurito y las complicaciones trombóticas arteriales o venosas, entre las cuales se incluyen las que afectan a los vasos del eje esplenoportal. Con todo, en la actualidad el 30 % de los pacientes están asintomáticos en el momento del diagnóstico, siendo el hallazgo de alteraciones analíticas o de esplenomegalia en una revisión sistemática lo que conduce al diagnóstico de la enfermedad.^{5,8}

El hallazgo fundamental de la exploración física es la esplenomegalia, presente inicialmente en el 85-90% de los pacientes y prácticamente constante si se considera la evolución posterior, se observa hepatomegalia, habitualmente moderada en el 60% de los casos.^{6,9,10}

Las alteraciones más constantes de los parámetros bioquímicos es el aumento de DHL (Deshidrogenasa láctica), presente en el 85 % de los casos. Se ha sugerido que dicho aumento se debe fundamentalmente al alto grado de eritropoyesis ineficaz existente. Otras alteraciones son, por orden de frecuencia, el aumento de fosfatasa alcalina, vitamina B 12 y ácido úrico y la hipocolesterolemia. Con cierta frecuencia se detectan alteraciones de la inmunidad, como la presencia de complejos inmunitarios circulantes, anticuerpos antitilares y más raramente crioaglutininas o positividad de la prueba de Coombs.⁹⁻¹¹

En cuanto al estudio citogenética, cuando no es posible obtener material de la medula ósea debido a la intensa fibrosis, puede intentarse su realización utilizando sangre periférica sin añadir mitógenos, siempre que existan células mieloides inmaduras circulantes. Cuando se obtienen metafases valorables se observan alteraciones cariotípicas en una cuarta parte de los casos: si bien no existe una alteración citogenética específica de la mielofibrosis primaria las más frecuentes son las deleciones 13q (del 13q) y 20q (del 20q) y la trisomía 1q. Por otra parte, la aplicación de técnicas de biología molecular ha permitido detectar deleciones de 13q14 hasta en el 30% de los casos, lo que ha hecho sugerir la posible existencia de un gen supresor tumoral a este nivel, que podría desempeñar un papel en la aparición de la mielofibrosis.^{11,12}

1.3.3. Diagnóstico.

El diagnóstico de MFP definido por la Organización Mundial de la Salud está basado en la combinación de características clínicas, morfológicas, citogenética molecular.¹³ Además el diagnóstico de mielofibrosis policitemia vera y pos- trombocitemia esencial han sido recientemente clarificados por el grupo internacional de trabajo de investigación y tratamiento de la mielofibrosis (IWG-MRT).¹⁴ Por ejemplo la clave diagnóstica difícil podría surgir en la diferenciación de un síndrome mielodisplásico con fibrosis de mielofibrosis primaria y entre trombocitemia esencial y algunas formas tempranas de mielofibrosis primaria. Además una elevación de los niveles de deshidrogenasa láctica ha mostrado recientemente la ausencia de especificidad para mielofibrosis. En vista de estas limitaciones, se recomienda que los criterios diagnósticos propuestos por Campbell y Green (2006) para la MFP, así como la mielofibrosis pos- policitemia vera y pos- trombocitemia esencial sean adoptados (Tabla 1).^{15,16}

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA MFP: DIAGNOSTICO REQUERIDO A1+A2 Y CUALQUIERA DE LOS CRITERIOS B.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para la MFP: diagnostico requerido A1+A2 y cualquiera de los criterios B.	
A1	Fibrosis de la medula ósea > 3 (escala de 0 a 3).
A2	Mutación patogénica (JAK2 o MPL) O ausencia de ambas BCR-ABL1 y causas reactivas de fibrosis de medula ósea.
B1	Esplenomegalia palpable.
B2	Anemia inexplicable.
B3	Leucoeritroblastosis.
B4	Células en lágrima o dacriocitos.
B5	Síntomas constitucionales. Sudoraciones nocturnas profusas, pérdida de peso > 10% en 6 meses, fiebre inexplicable (>37.5°C) o dolores óseos difusos.
B6	Evidencia histológica de hematopoyesis extramedular.

TABLA 2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA MFP POS- POLICITEMIA VERA Y POS-TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Tabla 2. Criterios diagnósticos para la MFP pos- policitemia vera y pos- trombocitemia esencial: diagnostico requerido A1+A2 y cualquier criterio B.	
A1	Fibrosis de medula ósea >3 (en la escala de 0-4).
A2	Previo diagnóstico de Trombocitosis esencial o policitemia vera.
B1	Nueva esplenomegalia palpable o incremento del tamaño del bazo de >5 cm.
B2	Anemia inexplicada con 20g/l disminución de la línea basal de HB.
B3	Reacción leucoeritroblastica.
B4	Células en lágrima o dacriocitos.
B5	Síntomas constitucionales. Sudoraciones nocturnas, pérdida de peso > 10% en 6 meses, fiebre inexplicada (>37.5 °C) o dolores óseos difusos.
B6	Evidencia histológica de hematopoyesis extramedular.

1.3.4. Pronóstico

Se requiere una evaluación exacta individual del paciente y determinar su pronóstico. Cervantes *et al* publicaron el sistema de puntaje de pronóstico internacional (IPSS), basado en un análisis de 1054 pacientes con una supervivencia estimada desde el inicio del diagnóstico basada en 5 factores de riesgo: edad > de 65 años, concentración de hemoglobina <100g/l, cuenta leucocitaria >25x 10⁹/l, blastos circulantes >1 % la presencia de síntomas constitucionales. Basado en la presencia de 0 (Bajo riesgo), 1 (riesgo intermedio 1), 2 (riesgo intermedio 2), o 3 o más (alto riesgo) de estas variables, 4 grupos de riesgo fueron identificados sin superposición de las curvas de supervivencia, con supervivencia media de 135, 95, 48 y 27 meses, respectivamente.^{17,18}

Usando las mismas 5 variables pronosticas, Passamonti *et al* modificaron el IPSS para el uso en cualquier tiempo durante el curso de la enfermedad, es decir un IPSS dinámico (DIPSS).¹⁹ Posteriormente el DIPSS fue refinado, dando origen al DIPSS plus que agregó 3 factores de riesgo independientes: dependencia de transfusiones; cariotipo desfavorable, (incluyendo +8, -7/7q-, i(17q), inv (3), -5/5q-, 12p-, 11q23 reordenamientos y cariotipos complejos); y cuenta plaquetaria menor de 100x 10⁹/l, dando 4 grupos pronósticos y una mayor discriminación con una estimada supervivencia media de 185, 78, 35 y 16.^{16,20}

1.3.5. Tratamiento

Uno de los principales enfoques del tratamiento es la reducción o eliminación de la esplenomegalia y hematopoyesis extramedular, además de la corrección de la anemia debida a la hematopoyesis alterada, por lo cual se han intentado las siguientes estrategias:

1.3.5.1 Hidroxicarbamida.

Este es el más agente más extensamente usado, a pesar de sus limitadas publicaciones que sustentan su eficacia, en un estudio temprano sugirió una tasa de respuesta de aproximadamente de 45%,²¹ aunque el grado de reducción del bazo no fue detallado. Resultados similares fueron reportados en un estudio reciente de 18 pacientes con neoplasias mieloproliferativas con esplenomegalia sintomática.²² Las respuestas completas son raras y las dosis de más de 1.5 g/d pueden ser requeridas para lograr el efecto clínico. El beneficio es visto dentro de 8-10 semanas del tratamiento, aunque los efectos secundarios, especialmente las citopenias podrían ser problemáticas.¹⁶

Un estudio Italiano investigó la eficacia del melfalan en dosis bajas (2.5 mg dos veces semanalmente) en mielofibrosis primaria y documento una respuesta similar que mostro que el estudio puso de relieve sobre la hidroxiurea aunque con la información agregada que normalizo el tamaño del bazo fue logrado solo 4.5% de los pacientes con esplenomegalia masiva (>15 cm).²³ Además no hubo beneficios en cuanto a la supervivencia. Busulfan podría también producir beneficio clínico, pero la mielo supresión y un incremento del riesgo de leucemia son factores potencialmente adversos.^{16,24}

1.3.5.2. Agentes inmunomoduladores.

Los fármacos inmunomoduladores han sido evaluados en numerosos estudios pequeños, La talidomida en bajas dosis (50mg/d) por ejemplo combinado con una disminución gradual de prednisolona resulto en un tasa de respuesta global de 33% aunque el seguimiento posterior mostro que solo 8% de los pacientes obtuvieron una mejoría clínica en la esplenomegalia definido por la más estrictos criterios de IWG- MRT.²⁵ Las respuestas también reportaron anemia (22%) y trombocitopenia (50%). Lenalidomida también ha mostrado que produce tasa de respuesta de hasta el 33% en un estudio que incluyo algunos pacientes quienes fracasaron con terapia de talidomida anterior.¹⁶

1.3.5.3. Interferón alfa.

Ambos estándares y preparaciones de interferón pegilados parecer tener un pequeño efecto clínico en disminuir el tamaño del bazo y a consecuencia su uso no es recomendado. A pesar de una fuerte razón fundamental preclínica para el uso de IFN alfa en pacientes con mielofibrosis primaria, las tasas de respuesta objetiva en estudios clínicos tempranos fueron decepcionantes. En vista de la particular tasas altas de toxicidad en mielofibrosis primaria el uso de IFN en las neoplasias mieloproliferativas ha sido principalmente restringido para PV y TE. Sin embargo un número de estudios sobre el IFN en la MP ha sido reportado, le dan altos resultados heterogéneos. Más recientemente, 2 estudios observacionales retrospectivos y pequeños han mostrado más resultados prometedores en estos pacientes.

Primero, un grupo de la Universidad de Cornell reporto que el uso de IFN alfa2b de forma temprana en el curso de la enfermedad, iniciando a una dosis muy baja (0.5-1.0 Millon de U 3 veces por semana) pueden retardan el progreso de la enfermedad, con algunos pacientes mostrando la regresión de la fibrosis medular. Un segundo estudio observo significancia clínica y eficacia de IFN alfa2a pegilado en MFP con 44% de pacientes experimento respuesta completa o mayor, con 6 de 8 pacientes normalizo los niveles de hemoglobina (incluyendo 2 de 3 pacientes dependientes de transfusión). En ambos estudios, los pacientes con enfermedad avanzada y esplenomegalia masiva mostraron una tasa de respuesta baja. En contraste, el IFN demostró eficacia particular en pacientes con patrón de enfermedad proliferativa con cualquiera de las dos leucocitosis o trombocitosis. Esto es también notable que el IFN alfa ha mostrado algo de eficacia en el tratamiento de la transformación de mielofibrosis.

1.3.5.4. Otros medicamentos

CLADRIBINE. Esta análogo de la purina, previamente conocido como 2- clorodeoxiadenosina, ha demostrado que reduce clínicamente de forma significativa pos- esplenectomía hepatomegalia y pos-esplenectomía trombocitosis en 56% y 50% de los pacientes respectivamente, aunque la mielosupresión es un efecto adverso. El fármaco el cual puede ser administrado 4 ciclos mensualmente, frecuentemente resulta en una respuesta durable el cual duro por unos 6 meses después de discontinuar la terapia.¹⁶

RUXOLUTINIB. El ruxolutinib es un potente inhibidor de la Janus Cinasa (JAK1- JAK2) que ha demostrado reducción rápida en la esplenomegalia y marcado mejoramiento en los síntomas relacionados a la enfermedad y calidad de vida en pacientes con MFP. El primer ensayo clínico con este medicamento fue COMFORT-I, evaluó los resultados a corto plazo, con resultados satisfactorios, y en su actualización el COMFORT-III con seguimiento a tres años reporta lograr la reducción del tamaño del bazo hasta en un 35% en al menos 50% de los 144 pacientes sometidos al tratamiento de forma continua. Además hubo un mejoramiento de los síntomas constitucionales a las 24 semanas en 45.9% de pacientes quienes recibieron este medicamento comparado con 5.3% de pacientes con placebo.^{26,27} La anemia y la trombocitopenia fueron las principales toxicidades pero pudieron ser bien manejadas y raramente se tuvo que discontinuar el tratamiento por esta causa.¹

1.3.5.5. Manejo quirúrgico.

La esplenectomía rutinaria es inapropiada y el procedimiento debería ser restringido para la selección de pacientes, con hemólisis refractaria, esplenomegalia sintomática infarto esplénico significativo, hipertensión portal severo y síntomas de hipercatabolismo severo. Una vez que un paciente es considerado candidato para esplenectomía, una evaluación extensa pre-operatoria es requerida para determinar si los riesgos como cardiaco, hepático, renal, metabólico y hemostático son aceptables, incluso en las mejores unidades, la esplenectomía está asociada con morbilidad y mortalidad de aproximadamente 31% a 9% respectivamente. La esplenectomía laparoscópica no es aconsejada en la MFP a cuenta de complicaciones hemorrágicas. La embolización de la arteria esplénica no está exenta de riesgos y no hay evidencia que sustente su uso.^{9,11}

1.3.5.6. Radioterapia.

La radioterapia es una valiosa alternativa para esplenectomía en pacientes con esplenomegalia sintomática y una adecuada cuenta plaquetaria ($>50 \times 10^9/l$) y en los cuales la cirugía es considerada inadecuada. Sin embargo mientras que el alivio sintomático con reducción leve o moderada en el tamaño del bazo, ocurre en la mayoría de los casos la respuesta es solo de corta duración. En la clínica mayo la experiencia, una dosis de radiación de 277cGy fue administrado fue administrado en una media de fracciones de 7.5. La reducción en el tamaño del bazo fue notado en la mayoría de los casos y duro durante una mediana 6 meses, aunque el 44% experimento citopenias del cual 13% fueron fatales. La supervivencia media después de la irradiación fue 22 meses. Un estudio subsecuente administro una media de 980 cGy con una tasa de respuesta de 59% y una duración media de respuesta de 10 meses.¹⁶

1.3.5.7. Transfusión

Como muchos escenarios clínicos, la eficacia de la transfusión en la mielofibrosis primaria no ha estado aprobada no tiene una eficacia que haya sido sustentada para evaluar por un ensayo aleatorizado, Sin embargo la transfusión sanguínea es una terapia estandarizada para los pacientes sintomáticos y debería ser evaluada individualmente.

Las transfusiones eventualmente llevaran a una sobrecarga de hierro, aunque no está claro si esto conlleva a toxicidad y daño a órganos al final. En efecto, la hiperferritinemia no ha sido demostrado que afecta la supervivencia en los pacientes con mielofibrosis. A consecuencia la terapia con quelantes de hierro no es altamente recomendada. Esto puede no ser cierto para los pacientes que reciben un trasplante alógeno,

donde se mejora la supervivencia fue observada en pacientes quienes han recibido <20 unidades de concentrado eritrocitario.^{5,8,16}

1.3.5.8. Eritropoyetina.

La eficacia de eritropoyetina humana recombinante (rEPO) para ser principalmente limitada para un subgrupo de pacientes con inapropiado niveles bajos endógenos de EPO relativamente en la anemia moderada. La experiencia reportada rEPO en mielofibrosis ha sido generalmente limitada en pequeños estudios. La interpretación el cual es confundido por criterios no uniformes, variando los regímenes de dosis de eritropoyetina y el rango de terapias concomitante.⁸

En un análisis de 20 pacientes con mielofibrosis y anemia tratados con rEPO, la respuesta fue de 45% de casos pero solo manteniéndolo largo plazo en 20%, los que respondieron a la rEPO serían más probablemente en pacientes con independencia a la transfusión con altos requerimientos basales. Un análisis combinado de esta serie de 20 pacientes con 31 pacientes de la literatura demostraron un tasa de respuesta total con rEPO de 55% (31% respuesta completa) con un duración media de 12 meses. Un análisis multivariado mostro que los niveles séricos bajos de EPO (<125 u/l) estuvo asociado con una respuesta favorable a la Repo. El inicio de la dosis de rEPO es 10 000u tres veces semanalmente, esta dosis seria al doble después de un 1-2 meses en casos donde no hubiera una respuesta temprana.^{8,16}

1.3.5.8. Andrógenos

El efecto de los andrógenos sobre la eritropoyesis ha sido reconocido durante más de medio siglo y este tópico ha sido recientemente revisado. Un número de andrógenos han sido intentados incluyendo nandrolona, testosterona, fluoximesterona, oximetazona, y danazol.^{5,28} Danazol un andrógeno atenuado sintético, se ha visto que incrementa a favor como un andrógeno de primera línea de elección en la mielofibrosis, este fármaco ha sido mostrado que tiene el beneficio adicional de reducir el tamaño el bazo en una proporción de pacientes y mejora la cuenta plaquetaria.²⁹ En los estudios actuales de Cervantes *et al* los pacientes inicialmente comenzaron con danazol a la dosis dependiente sobre el peso corporal: 600 mg diariamente para pacientes con peso de hasta 80kg y 800 mg diariamente para estos con un peso corporal de >80 kg. Estas dosis fueron continuadas por un periodo mínimo de 6 meses antes de evaluar la respuesta. Estos lograron una respuesta favorable manteniendo el danazol hasta la reducción de la dosis de 400 mg diariamente por un tiempo de 6 meses antes que la dosis se tituló abajo a el requerimiento mínimo para mantener una respuesta (200 mg diariamente).^{16,30}

1.3.5.9. Trasplante de medula ósea.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH) se ha reportado como una excelente opción terapéutica por diversos grupos, reportando supervivencias que superan los 3 años posteriores al trasplante, especialmente en pacientes que eran portadores de la mutación JAK2V617F y no poseían otras comorbilidades. Sin embargo no se ha comparado contra las otras estrategias disponibles.^{8,16} Se dispone de escasa información en la literatura sobre el uso del trasplante autólogo de células madre (auto-TCM) en MFP, aunque un estudio piloto indica que no posee una eficacia mayor a otras estrategias.¹⁶

1.4. Policitemia vera.

Es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por incremento de la producción de eritrocitos independientemente de los mecanismos que normalmente regulan la eritropoyesis. Virtualmente todos los pacientes llevan la mutación somática JAK2 V617F u otras mutaciones funcionalmente similares que resulta en proliferación no solo de la línea eritroide, pero también de la granulocitaria y megacariocitos llevando a una panmielosis.^{5,8}

1.4.1. Epidemiología.

El reporte anual de incidencia de PV incrementa con la edad avanzada y varía de 0.7 a 2.6 por 100, 000 habitantes en Europa y Norte de América, pero es mucho más baja en Japón. Muchos reportes indican un ligero predominio en el sexo masculino, con un razón M:F 1-2:1. La edad media al diagnóstico es los 60 años y pacientes de 20 años o menos son muy raros.⁵

1.4.2. Etiología y patogénesis.

La causa fundamental es desconocida en muchos casos. Una predisposición genética ha sido reportada en algunas familias. Radiaciones ionizantes y exposición ocupacional para toxinas han sido sugeridas como posibles causas en pacientes ocasionales.¹¹ La sangre y la médula ósea son los mayores sitios de involucro, pero el bazo e hígado son también afectados y son el mayor sitio de hematopoyesis extramedular en estadios tardíos. Sin embargo, cualquier órgano puede ser dañado como resultado de las consecuencias vasculares del incremento de la masa eritrocitaria.⁸

1.4.3. Manifestaciones clínicas

Los síntomas mayores de PV son relacionados a la hipertensión o anomalías vasculares causadas por el incremento de la masa eritrocitaria. En casi el 20% de los pacientes un episodio de trombosis venosa o arterial, tal como trombosis venosa profunda, isquemia miocárdica o ataque es documentado en historia médica, y podría ser la primera manifestación de PV. La trombosis de la vena esplénica o porta, mesentérica y el síndrome de Budd-Chiari deberían siempre considerarse de PV así como una causa fundamental y podría predecir el inicio de una fase policitemica. Dolor de cabeza, mareos, disturbios visuales y parestesias son las mayores quejas, el prurito eritromelalgia y la gota son también comunes. Los resultados físicos usualmente incluyen plétora y esplenomegalia palpable en 70% y hepatomegalia en 40% de los pacientes.^{5,6}

Los estudios de laboratorio que ayudan en confirmar el diagnóstico de PV incluye niveles subnormales de eritropoyetina, formación de colonias eritroides endógenas y detección de JAK2 V617F o mutaciones similarmente funcionales ejemplo: JAK2 exón 12 mutaciones.^{8,9}

Ocasionalmente, los pacientes pueden presentarse síntomas clínicos sugestivos de PV pero con un nivel de Hb o volumen eritrocitario no suficientemente elevado para justificar el diagnóstico. Tales pacientes podrían estar en la fase pre-policitemia, el cual fue previamente referido por algunos autores como “PV latente” o como “eritropoyesis pura idiopática”. La detección de un nivel de EPO subnormal, una mutación JAK2 V617F en combinación con las características morfológicas típicas permiten el diagnóstico.³

1.4.4. Diagnóstico

Los criterios de la OMS para diagnóstico de PV, combinan 2 criterios mayores y 1 menor o 1 mayor y 2 menores (Tabla 3).³¹

TABLA 3. CRITERIOS DE LA OMS PARA DIAGNÓSTICO DE PV

TABLA 3. Criterios de la OMS para diagnóstico de PV: diagnóstico requerido 2 mayores y 1 menor / 1 mayor y 2 menores	
CRITERIOS MAYORES	
1.- hemoglobina >18.5 g/dl en hombres, >16.5 g/dl en mujeres o evidencia de incremento del volumen de eritrocitos.	
2.- presencia de JAK2 (V617F) u otra mutación funcionalmente similar (ejemplo, JAK2 exon 12 mutación).	
CRITERIOS MENORES.	
1.- Biopsia de MO muestra hiperplasia para la edad con mieloproliferación trilineal.	
2.- niveles de EPO sérica abajo del rango de referencia normal.	
3.- formación de colonia eritroide endógena in vitro.	

Aproximadamente 98% de PV son cubiertos por 2 criterios mayores, cuando un paciente desarrolla esplenomegalia que excede más de 5 a 10 cm del margen costal o reduce la necesidad de flebotomía o la dosis de terapia citotóxica para el control de la PV o cuando el frotis revela leucoeritroblastosis. Para el diagnóstico de MF post-PV se utiliza los criterios de WGMRT publicados en el 2008 (Tabla 4).¹⁴

TABLA 4. IWG MRT CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE POST-PV MF

TABLA 4. IWG MRT CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE POST-PV MF.	
CRITERIOS REQUERIDOS.	
1.- Diagnóstico previo de PV.	
2.- Médula ósea con fibrosis grado 2 o 3 (en escala 0-3)	
CRITERIOS ADICIONALES (2 son requeridos)	
1.- Anemia o pérdida sostenida de requerimientos de flebotomías o citorreductores.	
2.- Leucoeritroblastosis en sangre periférica.	
3.-Incremento de esplenomegalia: bazo palpable >5 cm del margen costal izquierdo, o aparición de un bazo nuevo palpable.	
4.- Desarrollo de >1 o 3 síntomas constitucionales (>10% pérdida de peso en 6 meses, sudoraciones nocturnas, fiebre inexplicable >37.5°C)	

1.4.5. Pronóstico

La expectativa de vida de los pacientes con PV es reducida comparada con la población general. La trombosis es la complicación más frecuente, la razón fundamental para estratificar la PV de acuerdo al riesgo de trombosis.¹¹

Se considera que la edad mayor de 60 años al diagnóstico y una historia de eventos vasculares como los 2 factores de riesgo pronósticos para trombosis en PV. En un estudio European collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP) reporto que los pacientes más jóvenes de 65 años sin trombosis previa tienen una incidencia de 2.5x 100 personas/año, estos que son mayores de 65 años o con trombosis anterior tienen una incidencia de 5.0 x100 personas/año (Tabla 5).^{9,32,33}

TABLA 5. CATEGORÍAS DEL RIESGO EN PV.

Tabla 5. Categorías del riesgo en PV.	
Categoría.	Características.
1.- Bajo riesgo.	Edad <60 y no historia de trombosis.
2.- Alto riesgo.	Edad >60 e historia de trombosis.

Tener en cuenta factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión arterial, fumar, hipercolesterolemia, diabetes, obesidad), pero el fumar es el único factor de riesgo documentado que está asociado con un incremento del riesgo de trombosis en PV. Una trombocitosis extrema por si probablemente provocaría un exceso de hemorragia debido a una enfermedad de Von Willebrand, en muy pocos pacientes con cuentas plaquetarias que exceden $1500 \times 10^9/l$ hay que iniciar citoreducción, de acuerdo con una leucocitosis un análisis del ensayo de ECLAP, mostró que la leucocitosis con cuenta de $15 \times 10^9/L$ tiene un incremento significativo de infarto de miocardio comparado con los que tienen menos de $10 \times 10^9/L$.^{2,11,32}

1.4.6. Tratamiento

Las estrategias de tratamiento en PV consisten en combinación de 4 elementos: modificación de factores de riesgo cardiovasculares, terapia antiplaquetaria, flebotomías, y citorreducción.¹¹

Las metas de la terapéutica es prevenir la aparición y reaparición de la trombosis, para retrasar, si es posible la evolución de una mielofibrosis o leucemia mieloide aguda, y control de los síntomas relacionados a la enfermedad. En un ensayo multi-céntrico randomizado y controlado para la terapia citorreductora en PV fue dirigido para definir el perfil de riesgo beneficio de terapia citorreductora para mantener el hematocrito menos de 45% versus 45% a 50%. Además del control del hematocrito el objetivo de la terapia debería ser normalizar la cuenta leucocitaria, cuenta plaquetaria y tamaño del bazo, siempre que incremente. En efecto la respuesta al hematocrito parece no resultar en mejor supervivencia o la más baja trombosis y tasas de hemorragia. De lo contrario, no tener respuesta en términos de cuenta leucocitaria estuvo asociado con un alto riesgo de muerte, mientras que la ausencia de respuesta en cuenta plaquetaria involucra un alto riesgo de trombosis y hemorragia.

1.4.6.1. Corrección de los factores de riesgo.

Se asume que la hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, hipercolesterolemia, y obesidad pueden modificar el riesgo vascular en la PV de la misma forma como en sujetos sin PV. Sin embargo no se tiene datos precisos sobre que tanto afectan las comorbilidades, por lo cual las guías de tratamiento bien pueden aplicarse a todos los pacientes con PV.¹¹

1.4.6.2. Terapia antiplaquetaria.

Un incremento de la biosíntesis de tromboxano ha sido reportado en la PV y uno de los efectos celulares que tiene aspirina sobre la agregación plaquetaria es la reducción de la biosíntesis de tromboxano. El estudio ECLAP dio a pacientes dosis baja de aspirina (AAS) 100mg/día en estos pacientes con PV con cualquier riesgo a menos que este contraindicado, y retiro aspirina en caso de hemorragia o intolerancia gástrica.²

1.4.6.3. Flebotomía.

Se recomienda la flebotomía en todos los pacientes con PV y como solo tratamiento para el control del hematocrito en los de bajo riesgo para trombosis sin otros signos de mieloproliferación. Un grupo de estudio de la PV (PVSG) ensayo aleatorizado comparo flebotomía solo con radiofósforo plus flebotomía o clorambucil plus flebotomía. Aunque las comparaciones son tratamientos obsoletos en PV, los pacientes tratados con flebotomía tienen una mejor sobrevivencia pero manifestado un exceso de mortalidad dentro de los primeros 2- 4 años principalmente causado por complicaciones trombóticas. Se recomiendan las flebotomías al diagnóstico para retirar 250 a 400 ml de sangre cada otro día (más baja cantidad y frecuencia en pacientes ancianos o en caso de enfermedad cardiovascular) hasta lograr hematocrito de 40-45%, una vez la normalización del hematocrito ha sido obtenida, checar con una BH cada 4-8 semanas. El sobre uso de flebotomías, deficiencia de hierro probablemente sería inducido resultando en una morfología anormal de los eritrocitos y eventualmente trombocitosis reactiva. Generalmente no se da suplemento con hierro, con la excepción de muy pocos pacientes con síntomas de deficiencia de hierro que se tratan con no más de 5-10 días de hierro.¹¹

1.4.6.3. Terapia citoreductora.

Se considera la terapia citorreductora al diagnóstico cuando los pacientes poseen alto riesgo de trombosis (edad de más de 60 años y antecedente de trombosis) o en la presencia de esplenomegalia sintomática, recuento plaquetario $> 1\ 500 \times 10^9/l$, leucocitosis inexplicada $20-25 \times 10^3/l$ o síntomas relacionados a la enfermedad, o igual se inicia con terapia citoreductora durante el curso de la enfermedad en pacientes de bajo riesgo quien cambio a la categoría de alto riesgo o desarrollo progresiva leucocitosis o trombocitosis, agrandamiento del bazo, síntomas descontrolados o la alta necesidad de flebotomías.

La hidroxurea es un antimetabolito oral que previene la síntesis de DNA por inhibición de la enzima ribonucleótido reductasa, en todos los pacientes quienes necesita terapia citoreductora. La dosis inicial de hidroxurea es de 15-20 mg/kg por día hasta obtener respuesta. En general el rango de dosis de 1000 mg diariamente hasta 1500 mg de acuerdo al grado de mieloproliferación (dosis altas en caso de leucocitosis, trombocitosis y esplenomegalia) las mujeres se recomienda que eviten embarazos. Después de obtener una

respuesta, una dosis de mantenimiento debería de ser administrada para mantener un hematocrito dentro de parámetros normales usando la dosis más baja, checar el hematocrito mensualmente o cada 3 meses. Y advertir a los pacientes sobre alteraciones de la piel y uñas, úlceras potenciales en las piernas y macrocitosis.² La hidroxiurea es efectiva en prevenir la trombosis, aunque esta noción es derivada de ensayos clínicos aleatorizados en TE. En otro ensayo en TE, la hidroxiurea plus dosis bajas de aspirina (100 mg diarios) fue comparado con anagrelide (agente selectivo para disminuir las plaquetas) plus dosis bajas de aspirina en 809 pacientes de alto riesgo se observó una media de seguimiento de 39 meses.^{2,3,11,34} En PV la hidroxiurea fue comparada con flebotomías en un ensayo PVSG, no hubieron diferencias significativas en sus resultados entre los dos grupos, aunque los pacientes tratados con hidroxiurea desarrollaron más LAM (9.8% vs 3.7%) y menos mielofibrosis (7.8% vs 12.7%).^{2,34}

El IFN está contraindicado en pacientes con desordenes tiroides y mentales. El IFN es comúnmente administrado vía subcutánea a la dosis de 3 millones UI diariamente hasta lograr respuesta. El IFN-alfa-2 pegilado se da a la dosis de 45 ug semanalmente y en pacientes quienes fallan para lograr una respuesta después de 12 semanas, la dosis es incrementada a 90 ug y subsecuentemente a 135 ug semanalmente. Después la terapia tiene que ser ajustada a la dosis más baja para mantener respuesta y monitorear. En efecto el peg-IFN ha sido reportado para reducir la carga de JAK V617F en 48%. Se sugiere usar IFN en situaciones particulares de PV: (1) mujeres de alto riesgo con maternidad potencial, evitar el peg-IFN durante el embarazo; (2) pacientes jóvenes de alto riesgo quienes rehúsan el uso de hidroxiurea por toxicidad y (3) terapia de segunda línea después de intolerancia a la hidroxiurea.²

1.4.6.4. Inhibidores de JAK2 en PV

El ruxolutinib es un inhibidor oral JAK1-2 ahora aprobado en los estados unidos para mielofibrosis. Los resultados del ruxolutinib en PV puede resumirse como sigue: 34 pacientes con PV avanzada (duración media de PV, 10 años) recibieron ruxolutinib sobre un tiempo medio de 21 meses; pacientes tratados con ruxolutinib lograron un hematocrito menor de 45% en 97% de los casos, más del 50% reducción del bazo en 80%, normalización de leucocitos en 73%, normalización de trombocitosis en 69% y una respuesta completa (hematocrito normal, plaquetas, leucocitos, tamaño del bazo) en 50%, los pacientes también obtuvieron mejoría rápida en los síntomas que reportaban. El 82% de los pacientes estuvieron aun en tratamiento a los 21 meses de terapia; no se han reportado eventos adversos, y pocos pacientes obtuvieron una reducción de la carga de V617F que excedía 50% y el ruxolutinib expresa regulación a la baja de la fosfatasa alcalina leucocitaria en estos pacientes y esto es compatible con una disminución de la activación leucocitaria y un efecto potencial sobre la trombosis.^{11,35,36}

1.5. Trombocitemia esencial.

Es una persistencia elevada de la cuenta plaquetaria. Sin embargo la TE ha sido poco entendida debido a la ausencia de criterios diagnósticos positivos, el reciente descubrimiento que aproximadamente la mitad de los casos de TE llevan la mutación JAK2 V617F hace que la mitad de los casos de MFP y cerca de todos los casos de PV han mejorado nuestro entendimiento de la relación de los 3 desordenes.^{5,6}

La incidencia anual de la TE es similar a la de la PV y alrededor de 1.5-2.0 casos por 100000 habitantes, la edad media de inicio es de 50-55 años y aunque pueda ocurrir a cualquier edad es raro en los niños.¹²

1.5.1. Etiología y patogénesis

El patrón de inactivación del cromosoma X proporciona la primera evidencia que la TE puede ser un desorden clonal de las células madre involucrando granulocitos, plaquetas y eritrocitos pero no células T, en alrededor del 60% de los pacientes hay una base molecular para la clonalidad que pueda ser encontrada y con alrededor del 55% de los pacientes son positivos para la mutación JAK2 V617F y otro 5% llevan activación de las mutaciones cercanas al dominio transmembrana del gen de receptor de trombopoyetina MPL. Las características clínicas y patológicas varían significativamente entre los pacientes con TE, sugiriendo que la

enfermedad es heterogénea. Datos prospectivos de alrededor de 800 pacientes con TE ha demostrado que la presencia o ausencia de la mutación JAK2 V617F divide la TE en dos desordenes biológicamente distintos.^{5,6} La TE con mutación positiva existe a lo largo de un continuo con PV así como muestra múltiples características de estos últimos con incremento significativo de los niveles de hemoglobina cuenta de neutrófilos y eritropoyesis de medula ósea más trombosis venosa y una alta incidencia de transformación policitemica.⁸ Los pacientes con mutación negativa no obstante exhiben muchos rasgos características clínicas y de laboratorio de una NMP incluyendo la presencia de colonias eritroides endógenas y el riesgo de transformación a leucemia aguda. Los pacientes con TE MPL-positivos parece tener un fenotipo que se parece mucho a la TE JAK2-negativo con una aislada trombocitosis y una medula ósea menos hiperclular.^{5,6,8}

1.5.2. Cuadro clínico

Como con la PV las complicaciones tromboticas son la principal causa de morbimortalidad de la TE. Las trombosis están presentes alrededor del 15-20% de los pacientes a la presentación y podría ser arterial y venosa, el rango de síndrome clínico es similar a la PV, pero la frecuencia de trombosis esplénica es probablemente más baja y fuertemente se correlaciona con la presencia de la mutación del JAK2 V617F.²

Un numero de factores de riesgo están asociados con un incremento en el riesgo de trombosis en pacientes con TE. La mejor presentación es alrededor de los 60 años de edad y una historia previa de trombosis. Otro factor de riesgo de trombosis en TE son probablemente incluido la diabetes, hiperlipidemia la hipertensión, y tabaquismo. Más recientemente ha sido reportado que la cuenta de células blancas y niveles de reticulina al diagnóstico tienen valor predictivo para trombosis en TE.

Las hemorragias es menos comunes y es menos estudiada que la trombosis en la TE, pero puede ser fatal en estos pacientes. Los esfuerzos para correlacionar el riesgo trombotico con función plaquetaria anormales han sido generalmente infructuoso y esta investigación es también incapaz para predecir el riesgo hemorrágico sin embargo la hemorragias es más común en pacientes con cuenta plaquetaria arriba de un $1,000 \times 10^9/l$ y en al menos en algunos casos y esto es debido a la enfermedad de Von Willebrand adquirido con una disminución en la circulación de los multímeros de alto peso molecular causado por la absorción de la superficie de las excesivas plaquetas.^{11,31}

La esplenomegalia está presente en al menos el 5% de los pacientes con TE al diagnóstico y es raramente más de la mitad. El progresivo agrandamiento del bazo durante el curso de la TE debería elevar la sospecha debería elevar la sospecha de evolución a mielofibrosis. Esto ha sido sugerido que con el tiempo algunos pacientes con TE desarrollan atrofia esplénica secundaria a microinfartos ocultos en la microcirculación del vaso. Sin embargo el franco hipoesplenismo y sus complicaciones son raras.^{11,13}

1.5.3. Diagnóstico

Se debe considerar el diagnostico de TE, cuando hay una trombocitosis inexplicada y persistente (cuenta plaquetaria de $> 450 \times 10^9/l$), la TE ha sido tradicionalmente un diagnóstico de exclusión, requiriendo la ausencia de condiciones reactivas y otros desordenes clonales que podrían presentarse con trombocitosis. El descubrimiento de la mutación JAK2 y MPL ahora permite una identificación una identificación positiva de TE en muchos en más de la mitad de los casos. Un diagnóstico de TE requiere de exclusión de PV o MFP.^{2,3,11,37}

En pacientes con sospecha de TE quien la ausencia de la mutación JAK2 y MPL, la exclusión de causas reactivas es particularmente importante. Por lo tanto una historia cuidadosa, evaluación de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, o velocidad de sedimentación globular) e histología de la medula ósea son todos recomendados. Los análisis citogenéticas podría ser también considerados para detectar anomalías cromosómicas (delección de copias adicionales de cromosoma 8, y 9, y delecciones del 20q y 13q), sin embargo las lesiones cromosómicas están presentes en solo el 5% de pacientes al diagnóstico y ausencia de significado pronóstico.³⁷

Los criterios diagnósticos para TE propuestos por la OMS y las guías de tratamiento británicas se indican y comparan en la Tabla 6.^{9,31}

TABLA 6. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE TE

Crterios diagnósticos TE (OMS 2008.)	Crterios diagnósticos TE (BCSH 2010)
Requiere A1-A4 (todos)	Requiere A1-A3 o A1+A3-A5
A1 Cuenta plaquetaria sostenida >450x 10 ⁹ /l.	A1 Cuenta plaquetaria sostenida >450 x10 ⁹ /l
A2 Médula ósea muestra incremento del número de megacariocitos grandes y maduros; no incremento significativo de granulopoyesis o eritropoyesis.	A2 Presencia de una mutación patogénica adquirida (ejemplo, JAK2 o MPL).
A3 Que no cumpla criterios de la OMS para PV, MFP, LMC, SMD u otras neoplasias mieloides.	A3 No otras malignidades mieloides especialmente PV, MFP, LMC o SMD
A4 Mutación adquirida o marcador clonal o causas no reactivas para trombocitosis.	A4 No causas reactivas para trombocitosis y depósitos de hierro normales.
	A5 Aspirado de medula ósea y biopsia muestran incremento del número de megacariocitos muestran una morfología con megacariocitos grandes con núcleo hiperlobulado y abundante citoplasma.

1.5.4. Pronóstico

El mejor factor de riesgo establecido para complicaciones tromboticas en TE son la edad de más de 60 años o una historia de trombosis previa y pacientes con este factor de riesgo probablemente se benefician de terapia citoreductora. Los factores de riesgo para enfermedad aterosclerótica también predicen para trombosis en pacientes con TE, aunque es incierto si su presencia necesita terapia citoreductora en la ausencia de TE de riesgo alto (edad > 60 años o historia de trombosis). El grado de trombocitosis no es un indicador seguro de riesgo trombótico, aunque muy altos niveles podrían predecir para complicaciones hemorrágicas.³⁷ Un metaanálisis ha confirmado un riesgo incrementado de trombosis venosa y arterial en pacientes JAK2 V617F-positivos comparado con pacientes con TE negativos a V617F. Los estudios han también sugerido que el tamaño de la clona JAK2 podrían ser un significado pronostico en pacientes con neoplasias mieloproliferativos, aunque datos para pacientes con TE son limitados, el incremento de la cuenta leucocitaria o incremento de la fibrosis en la medula ósea al diagnóstico son también predictores independientes de complicaciones tromboticas.^{3,34,37}

Estratificamos a los pacientes con TE en base a el riesgo trombótico y se recomienda terapia citoreductora para todos los pacientes de alto riesgo (Tabla 7).^{9,37}

TABLA 7. CLASIFICACIÓN DE RIESGO PARA TE

Tabla 7. Clasificación de riesgo para TE		
RIESGO ALTO.	RIESGO BAJO.	RIESGO INTERMEDIO.
Edad >60	Edad <40	Edad 40-60
Trombosis previa		
Plaquetas >1500 x 10 ⁹ /l		

1.5.5. Tratamiento

Similar a lo mencionado previamente para PV, en TE las estrategias de tratamiento consiste en la combinación de 3 elementos: modificación de factores de riesgo cardiovasculares, terapia antiplaquetaria, citorreduccion.³⁷

1.5.5.1. Corrección de los factores de riesgo.

Los pacientes deben ser monitorizados para la presencia de establecer factores de riesgo cardiovascular, incluyendo hipertensión, diabetes, tabaquismo, hipercolesterolemia y obesidad. La amplia eficacia de las estatinas en la prevención de la enfermedad aterosclerótica ha plantado la posibilidad que tales agentes podrían ser útiles en TE.³⁷

1.5.5.2. Terapia antiplaquetaria.

Un estudio grande aleatorizado en PV demostró una reducción en eventos trombóticos en pacientes que tomaron aspirina, sin un incremento concomitante en el riesgo de hemorragia. Estudios prospectivos han sugerido un efecto de protección similar en TE, aunque en un reciente estudio sugirieron que los pacientes de bajo riesgo podían no derivar beneficio de la terapia antiplaquetaria. Sobre la base de la corriente, recomendamos aspirina para todos los pacientes con TE a menos que este contraindicado. Aunque hay pocos datos acerca del uso de los más nuevos agentes antiplaquetarios tales como clopidrogel su reconocida trayectoria en la enfermedad aterosclerótica sugiere que en ellos son apropiados para la TE incapaz de tolerar la aspirina.³⁷

1.5.5.3. Terapia citoreductora

La hidroxiurea es el único agente citoreductivo probado para reducir los eventos trombóticos en un ensayo controlado aleatorizado y sigue siendo la primera línea de tratamiento para la mayoría de los pacientes que requieren tratamiento. Sin embargo, las preocupaciones han sido elevadas sobre un posible incremento del riesgo de transformación leucémica con estos fármacos. La evidencia citada en apoyo de un rol mutagénico para hidroxiurea incluye una posible asociación con deleciones de 17p incrementa el riesgo de neoplasias en piel durante la terapia prolongada, en contraste la hidroxiurea parece no ser leucemógeno en el tratamiento de las células falciformes y no parece incrementar en vivo las tasas de mutación en la enfermedad de células falciformes o las NMP. En este tiempo es incierto si solo un agente hidroxiurea es leucemogénico; sin embargo cualquier riesgo incrementado es probable para ser pequeño y debería ser balanceado en contra de la reducción en complicaciones tromboticas sigue siendo la mayor fuente de morbilidad en TE.³⁷

El anagrelide reduce la cuenta plaquetaria por inhibición de la diferenciación de megacariocitos y actualmente se usa como segunda línea terapéutica para pacientes en quienes la hidroxiurea es inadecuada o no tolerada. La terapia combinada con anagrelide e hidroxiurea ha sido usada exitosamente en circunstancias en la cual la hidroxiurea sola ha fallado para el control de la cuenta plaquetaria. El anagrelide no afecta la cuenta celular blanca pero la anemia es común y frecuentemente progresiva. Hasta un tercio de los pacientes no pueden tolerar el anagrelide debido a los efectos secundarios, muchos de los cuales resultan de vasodilatación y acciones inotrópicas positivas, incluyendo palpitaciones y arritmias, retención de líquidos, fallar cardiaca y cefaleas. El uso de este fármaco requiere precaución particular, en pacientes ancianos o estos con enfermedad cardiaca existente. El anagrelide no es citotóxico, por lo tanto es poco probable su papel como leucemógeno. A pesar del control equivalente de la cuenta plaquetaria, los pacientes tratados con anagrelide experimentan tasas más grandes de trombosis arterial, mayor hemorragia y progresión a mielofibrosis y fue más probablemente ser intolerante de su terapia. En contraste la hidroxiurea, anagrelide esta estuvo también asociada con un incremento en reticulina en la medula ósea sobre el tiempo.³⁷

El interferón alfa no posee propiedades leucemógenas o efectos teratógenos, es efectivo para controlar la cuenta plaquetaria en TE y podría reducir los efectos de la mutación del gen JAK2. Sin embargo el interferón alfa no ha mostrado proteger de complicaciones trombóticas, la terapia es frecuentemente asociada con significativos efectos secundarios y aunque el interferón pegilado podría ser más conveniente, se reserva su uso a pacientes jóvenes menores de 40 años y que deseen iniciar una familia o para quienes la hidroxiurea es inapropiada.^{11,34,37}

Las recomendaciones disponibles sobre la elección de la terapia adecuada a emplear en TE son detalladas en la Tabla 8.^{9,37}

Tabla 8. Recomendaciones de tratamiento en TE		
GRUPO DE EDAD.	PRIMERA LÍNEA.	SEGUNDA LÍNEA.
< 40	Interferón	Hidroxiurea, anagrelide.
40-75	Hidroxiurea	Interferón, anagrelide.
> 75	Hidroxiurea	Anagrelide, busulfan, fosforo radioactivo.

TABLA 8. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN TE

1.6. Respuesta a la terapia citoreductora en NMP.

La meta tradicional de la terapia citoreductora en las NMP ha sido resolución de los síntomas y normalización de la cuenta plaquetaria, sin embargo estudios retrospectivos han identificado una asociación entre leucocitosis y trombosis elevando la posibilidad que controlar la cuenta de células blancas podría ser importante.^{2,9,16,37}

1.7. Mutaciones genéticas

1.7.1. JAK2: mutación V617F y mutaciones en el exón 12.

La proteína JAK2 (codificada en el cromosoma 9p24, gen Janus Kinasa 2 [JAK2]) es una cinasa que forma parte de la vía de transducción de señales JAK-STAT que utilizan los receptores de citosinas tipo I como el receptor de la EPO, FEC-G, FECG-M, TPO. En el año 2005 se describió la mutación JAK2 V617F en las NMP. Esta mutación consiste en el cambio de una guanina por una timidina en el nucleótido 1849 que está localizado en el exón 14 del gen JAK2, esta alteración resulta en el cambio del aminoácido 617 que en condiciones normales es una valina (V) por fenilalanina (F). Este aminoácido se localiza en el dominio pseudocinasa JH2 de la proteína JAK2 que tiene actividad inhibitora sobre el dominio cinasa, y como consecuencia de la mutación JAK2 V617F se produce una activación constitutiva de la proteína JAK2 en ausencia de la unión de receptor de ligando hematopoyético, provocando una ganancia de la función, es decir, una activación permanente de esta vía de transducción de señales (Figura 1).^{10,38}

La presencia de la mutación JAK2 V617F fue incorporada en la OMS en el 2008 como criterio diagnostico mayor en PV, TE y MFP.^{9,13}

Se han descrito además mutaciones en el exón 12 en JAK2 en casos de PV y eritrocitosis idiopáticas negativas para JAK2 V617F (Figura 1). Su frecuencia se estima en un 2-3% del total de pacientes con PV. Estas mutaciones consisten en cambios puntuales, deleciones o inserciones que afectan a la zona de unión entre los dominios SH2 y JH2 y producen un efecto similar al de la mutación V617F. Estas alteraciones se asocian a un fenotipo más eritroide, con un curso clínico similar al de los pacientes con la mutación V617F, y no se han descrito casos en TE o de MFP, tampoco se han observado mutaciones del exón 12 de JAK2 en casos de PV que presentan la mutación JAK2 V617F.^{39,40}

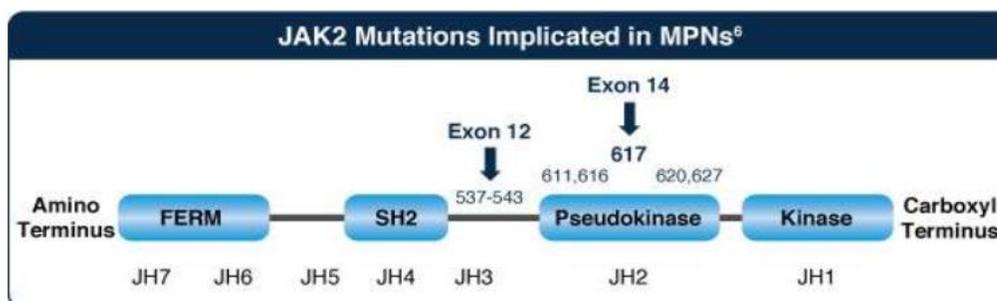


FIGURA 1. ESQUEMA DEL SITIO DE LAS MUTACIONES EN EL GEN JAK2.

La mutación JAK2 se ha detectado en algunos casos de NMP atípicas (30-50% de pacientes con anemia sideroblástica con trombosis, 17-45% de pacientes con trombosis venosa esplácnica) también se ha descrito en baja frecuencia en casos de leucemia mielomonocítica crónica (8%) y más ocasionalmente en leucemia aguda mieloide y en leucemia mieloide crónica. Estudios poblacionales han detectado la presencia de la mutación en la población general, pero su significado en este contexto no está claro por el momento.^{9,10,39}

1.7.1.1. Mutación JAK2 V617F en México

En un estudio presentado en el LIV Congreso de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (2013) titulado “Correlación de JAK-2 mutación V617F CON parámetros hematológicos en pacientes con síndrome mieloproliferativos” se concluyó que 26.3% (40/152) de la mutación V617F, valores menores a lo publicado por otros autores en pacientes con síndrome mieloproliferativo. Sin embargo se confirmó la correlación de leucocitosis y trombocitosis en pacientes con JAK2 V617F positivo. La mutación JAK2 V617F está presente en el 95% de los pacientes con PV, 40-50% de los pacientes con MFP y TE. Los factores biológicos y clínicos de estas 3 enfermedades pueden sobrelaparse cuando presentan la mutación.^{41,42}

1.7.2. MPL (Gen del receptor de trombopoyetina)

Se han descrito diversas mutaciones en las NMP que afecta al gen que codifica el receptor de trombopoyetina, MPL y provocan una ganancia de función mediante activación constitutiva de la vía de transducción de señales dependiente de este receptor. Estas mutaciones se producen en el exón 10 del gen y afectan principalmente al aminoácido 515 y en menor frecuencia al 505.

Las alteraciones descritas en esta región (W515K, W515L, W515A, S505N) se han descrito en 5% de MFP y 1% de la TE que puede llegar al 8-15% si únicamente se consideran los casos negativos para JAK2 V617F, no se han descrito mutaciones en el gen MPL en pacientes afectados de PV (Figura 2).

El análisis de las mutaciones en el exón 10 del MPL se considera de utilidad en el diagnóstico de TE y MFP en los pacientes negativos para la mutación JAK2 V617F.

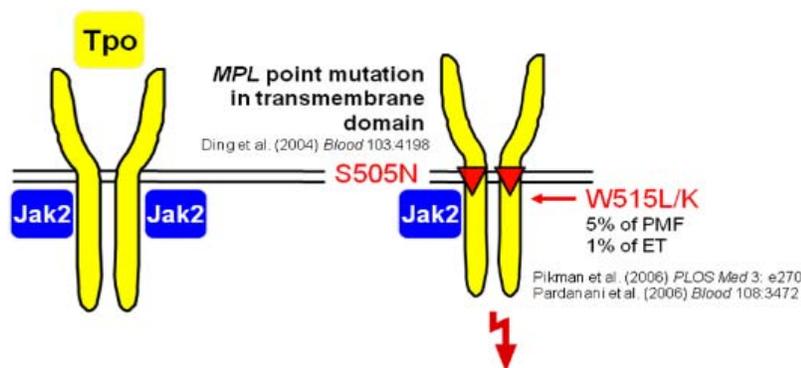


FIGURA 2. SITIOS AFECTADOS POR LA MUTACIÓN DEL GEN MPL

1.7.3. CALR

Muy recientemente se ha descrito mutaciones en el gen que codifica para la proteína calreticulina (CALR). Esta proteína se localiza en el retículo endoplásmico y regula diferentes procesos celulares. Las mutaciones detectadas consisten en deleciones e inserciones que afectan al último exón del gen (exón 9) y que provocan truncamiento prematuro de la proteína. Las mutaciones del CALR se han descrito en 50-70% de los pacientes

con TE y MFP que no presentan ni mutaciones en el JAK2 ni en el gen MPL por lo que podría jugar un papel muy importante como marcador diagnóstico de estas entidades.³⁹

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) son de las patologías frecuentes en el Servicio de Hematología del Hospital General de México. Sin embargo, debido a que poseen un cuadro clínico inespecífico de síntomas constitucionales (astenia, debilidad, hiporexia, pérdida de peso, esplenomegalia, etc.) la sospecha diagnóstica ocurre hasta encontrar alteraciones bioquímicas relevantes, y aún en este punto el diagnóstico final aun es retrasado debido a la necesidad de realizar pruebas de biología molecular específicas de costo elevado.

Es importante conocer la prevalencia de la mutación JAK2 V617F, por que la positividad de esta mutación tiene más riesgo de presentarse con eritrocitosis, trombocitosis o leucocitosis, y presentar de forma más acentuada los síntomas constitucionales y el cuadro clínico, y que tanta respuesta clínica y hematológica presentan. Sin embargo, la población atendida en el Hospital General de México en su mayoría es de recursos económicos limitados, por lo cual no pueden costear la prueba de detección de mutaciones, teniendo el médico tratante como principal herramienta orientadora el cuadro clínico.

A partir del año 2005, cuando se descubrió la utilidad diagnóstica de JAK2 V617F, también el arsenal terapéutico contra las NMP ha cambiado, pero estos nuevos medicamentos ultra específicos poseen costos muy elevados que los vuelven privativos para la mayoría de nuestra población, debiendo utilizarse otras opciones terapéuticas, aunque hasta el momento no se ha realizado un análisis formal de la efectividad de estas.

3. JUSTIFICACIÓN

No existen estudios referentes en México sobre la epidemiología o la presentación clínica de las NMP, en su mayoría solo se habla de casos clínicos de presentación extraordinaria. Sin embargo, ahora se conoce que hay factores genéticos (mutación JAK2 V617F) claramente implicados en la génesis y en la traducción clínica (severidad de los síntomas), por lo que es importante determinar la prevalencia de estas mutaciones en pacientes con NMP e identificar si guardan relación con el cuadro clínico como se ha sostenido en algunas publicaciones.

El Servicio de Hematología del Hospital General de México, es un centro de referencia nacional para pacientes con NMP, por lo cual se dispone de la población suficiente para llevar a cabo el estudio. Además se valorará la efectividad de las medidas terapéuticas empleadas cotidianamente para el manejo de estos pacientes, esto último mediante el análisis de la evolución de parámetros clínicos-hematológicos y tiempo de supervivencia.

4. HIPÓTESIS

Si se ha reportado que la mutación JAK2 V617F es capaz de modificar el cuadro clínico, en algunos parámetros bioquímicos y respuesta al tratamiento de los pacientes con NMP, entonces en los pacientes del Hospital General de México se observará el mismo comportamiento, pudiendo emplearse el cuadro clínico-bioquímico como un predictor de la enfermedad ante la espera de los resultados de las pruebas de detección para la mutación JAK2 V617F, así como predecir la respuesta al tratamiento.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo Primario.

Comparar las características clínicas y la supervivencia en los pacientes con diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas con presencia de la mutación JAK2 V617F, versus los pacientes que no presentan dicha mutación, en una cohorte retrospectiva de pacientes atendidos en el servicio de hematología del Hospital general de México.

5.2. Objetivos Secundarios.

- Describir las características clínicas y hematológicas de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas del servicio de hematología del HGM.
- Conocer la prevalencia de la mutación de a JAK2 V617F en pacientes con diagnóstico de NMP.
- Describir la respuesta al tratamiento que se aplica en el HGM a pacientes con neoplasias mieloproliferativas.
- Realizar un análisis de supervivencia de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas positivos a JAK2 V617F.
- Realizar un análisis de supervivencia de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas negativos a JAK2 V617F

6. METODOLOGÍA

6.1. Tipo y diseño del estudio

Cohorte retrospectiva, descriptiva, observacional-analítica y prolectiva.

6.2. Población y tamaño de la muestra

Muestreo por conveniencia

6.3. Criterios de selección

6.3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad que fueron atendidos en la consulta de primera vez o subsiguientes del Servicio de Hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
- Ambos sexos.
- Contar con el diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas (policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis primaria) (Criterios en secciones 5.3.3.; 5.4.4. y 5.5.3.) ya sean negativos o positivos a la presencia de la mutación JAK2 V617F.

6.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con causas secundarias de eritrocitosis, trombocitosis y/o leucocitosis (enfermedades cardíacas, pulmonares, tumores renales, anemia por deficiencia de hierro, infecciones, etc).
- Pacientes que presenten otras neoplasias mieloproliferativas como; Leucemia Mieloide Crónica, Síndromes Hipereosinofílicos, Leucemia Eosinofílica Crónica.
- Mujeres embarazadas.
- No contar con el estudio para determinar la presencia de la mutación JAK2 V617F.

6.3.3. Criterios de eliminación

- Registros médicos inexistentes o incompletos.

7. VARIABLES

- VARIABLE INDEPENDIENTE.
Nombre de la variable: Neoplasia mieloproliferativas
Definición de la Variable: Cualitativa nominal
Valor: 0= Policitemia Vera 1= Trombocitemia Esencial 2= Mielofibrosis primaria
- VARIABLE INDEPENDIENTE
Nombre de la variable: Edad
Definición de la Variable. Cuantitativa continua
Valor: Años cumplidos
- VARIABLE INDEPENDIENTE
Nombre de la variable: Género
Definición de la Variable. Cuantitativa continua
Valor: Años cumplidos
- VARIABLE INDEPENDIENTE
Nombre de la variable: Fecha inicio síntomas
Definición de la Variable. Cuantitativa discreta
Valor: Fecha (día/mes/año)
- VARIABLE INDEPENDIENTE
Nombre de la variable: Fecha inicio tratamiento
Definición de la Variable. Cuantitativa discreta
Valor: Fecha (día/mes/año)
- VARIABLE INDEPENDIENTE
Nombre de la variable: Fecha última consulta
Definición de la Variable. Cuantitativa discreta
Valor: Fecha (día/mes/año)
- VARIABLE INDEPENDIENTE
Nombre de la variable: Mutación JAK2 V617F
Definición de la Variable. Cualitativa dicotómica
Valor: 0 = Negativo 1= Positivo
- VARIABLE INDEPENDIENTE
Nombre de la variable: Esplenomegalia
Definición de la Variable. Cualitativa dicotómica
Valor: 0 = No 1= Si
- VARIABLE INDEPENDIENTE
Nombre de la variable: Anemia
Definición de la Variable. Cualitativa dicotómica
Valor: 0 = No 1= Si
- VARIABLE INDEPENDIENTE
Nombre de la variable: Hemoglobina
Definición de la Variable. Cuantitativa continua
Valor: Cifra de hemoglobina al momento del diagnóstico
- VARIABLE INDEPENDIENTE
Nombre de la variable: Plaquetas
Definición de la Variable. Cuantitativa continua
Valor: Cifra de plaquetas al momento del diagnóstico
- VARIABLE INDEPENDIENTE
Nombre de la variable: Tipo de riesgo
Definición de la Variable. Cualitativa ordinal
Valor: 0 = Bajo 1= Intermedio 2=Alto

- VARIABLE INDEPENDIENTE
Nombre de la variable: Tratamiento citoreductor
Definición de la Variable. Cualitativa nominal
Valor: 0 = Ninguno 1= Hidroxiurea 2=IFNalfa 3= Anagrelide 4=Otro (Especificar)
- VARIABLE DEPENDIENTE
Nombre de la variable: Respuesta al tratamiento (Según criterios del punto 5.6)
Definición de la Variable. Cualitativa nominal
Valor: 0 = No 1= Si
- VARIABLE DEPENDIENTE.
Nombre de la variable: Estado
Definición de la variable: Cualitativa dicotómica
Valor: 0=vivo 1= Muerto
- VARIABLE DEPENDIENTE.
Nombre de la variable: Supervivencia
Definición de la variable: Cuantitativa continua
Valor: Días acumulados posterior al diagnóstico hasta la última fecha de consulta registrada o fecha de deceso.
- VARIABLE DEPENDIENTE.
Nombre de la variable: Reducción plaquetas
Definición de la variable: Cualitativa dicotómica
Valor: 0=No 1= Si
- VARIABLE DEPENDIENTE.
Nombre de la variable: Corrección anemia
Definición de la variable: Cualitativa dicotómica
Valor: 0=No 1= Si
- VARIABLE DEPENDIENTE.
Nombre de la variable: Reducción esplenomegalia
Definición de la variable: Cualitativa dicotómica
Valor: 0=No 1= Si

8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

TABLA 9. CRONOGRAMA

TAREA A REALIZAR	Septiembre 2014	Octubre 2014	Septiembre 2014	Noviembre 2014	Diciembre 2014	Enero- Julio 2015
Entrega de protocolo a comité de investigación y comisión de ética	x					
Selección de Pacientes (aplicación de criterio de inclusión y eliminación)	x	X	X	X		
Periodo de inclusión de los pacientes al estudio,	x	X	X	X		
Análisis preliminar de datos				X		

Análisis final de resultados	X	X
Redacción del artículo original y sometimiento a publicación		X X

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el software estadístico IBM SPSS versión 22.0 para Windows 7 para el análisis de resultados. Se realizó estadística descriptiva para evaluar media, moda y frecuencias.

Análisis de estadística no paramétrica con la prueba ji-cuadrada para la prueba de contraste de hipótesis entre la respuesta al tratamiento y variables como: mutación JAK2V617F y variables clínicas al momento del diagnóstico. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0.05$, realizado a un 95% de Intervalo de confianza.

Fórmula de prueba ji-cuadrada:

$$\chi_c^2 = \sum \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

Se realizó la estimación de la supervivencia global considerándose la fecha de inicio de tratamiento y la última fecha de seguimiento (supervivencia global) mediante la función de Kaplan-Meier.

10. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El estudio se realizó en base de registros médicos presentes en el Servicio de Hematología del Hospital General de México por lo que se considera como una investigación sin riesgo, siempre en estricto apego a la normativa nacional e internacional sobre el uso de información confidencial y experimentación sobre seres humano, como la Declaración de Helsinki de 1975 (y posteriores actualizaciones) y de las recomendaciones emitidas por la Secretaría de Salud.

11. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Aunque las neoplasias mieloproliferativas no son tan comunes en la población general, en la población atendida dentro del Servicio de Hematología del Hospital General de México, centro de referencia hematológico, poseen una presencia considerable.

Aunque se dispone de guías para el manejo y tratamiento de estas enfermedades, el punto en común es la escasa evidencia sólida que sustente tales recomendaciones. En este aspecto en la bibliografía latinoamericana los reportes sobre respuesta a tratamiento de las NMP se limitan a algunas series de caso y estudios retrospectivos con escaso número de pacientes y seguimiento a corto plazo.

Por ello el realizar un estudio retrospectivo al interior de nuestra institución permitirá conocer mejor las características clínico-bioquímicas de los pacientes con NMP y evaluar la efectividad de la terapéutica disponible en nuestra institución.

Además permitirá identificar si la mutación JAK2V617F, criterio diagnóstico mayor de NMP (aunque no indispensable) confiere alguna relación con la evolución clínica o la respuesta al tratamiento.

12. RECURSOS

Todos los recursos se encuentran disponibles en el Hospital, la captura y análisis de realizará en un ordenador propiedad del investigador principal.

Recursos humanos y funciones:

- Investigador principal: Redacción del protocolo, recolección de datos, análisis de los resultados, captura en la base de datos.
- Investigador asociado: Recolección de datos y análisis de resultados.

Recursos materiales. Todos los recursos se encuentran disponibles en el Departamento de Hematología del Hospital General de México.

13. RESULTADOS.

Se incluyeron 38 pacientes con diagnóstico de alguna NMP, de los cuales el 57.9% fueron del sexo femenino (n=22), y 42.1% del sexo masculino (n=16).

En la Figura 3 se aprecia la distribución por edades en general, siendo la edad media 58.61 años con un rango entre los 24 y 82 años. En la Figura 4 se muestra una gráfica de cajas y barras mostrando las edades acorde al sexo, observándose que la media fue ligeramente mayor para el sexo masculino (61 años) que para el femenino (59.5 años), aunque para ambos casos existió una distribución amplia de edades abarcando desde la tercera hasta la 7 década de la vida.

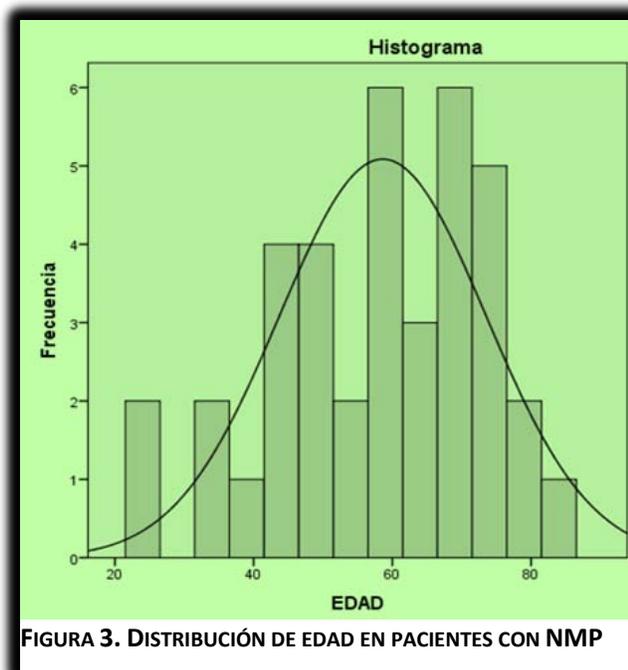


FIGURA 3. DISTRIBUCIÓN DE EDAD EN PACIENTES CON NMP

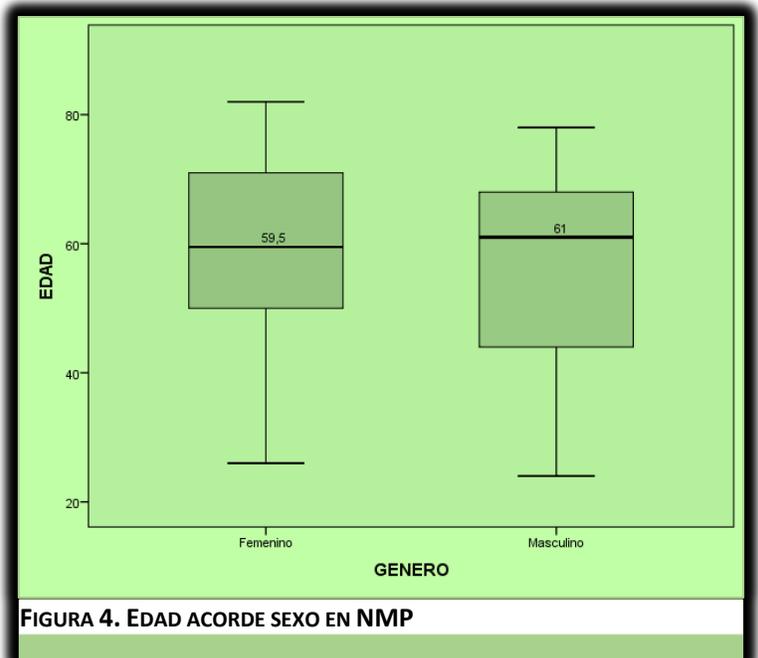


FIGURA 4. EDAD ACORDE SEXO EN NMP

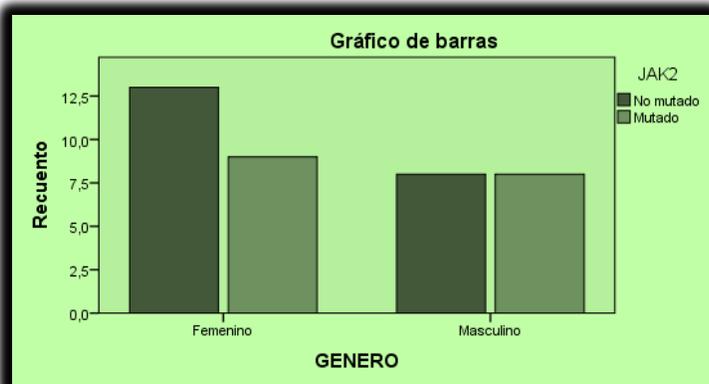


FIGURA 5. MUTACIÓN JAK2 POR SEXO

La mutación JAK2 V617F estuvo presente en 44.7% de nuestra serie (n=17), sin predilección por algún sexo ($p=0.743$), ya que estuvo en 9 de los 13 casos femeninos y 8 de los 16 masculinos (Figura 5).

13.1. Análisis de resultados de mielofibrosis primaria.

Fueron analizados 12 casos de MFP, con una edad media de 53.58 (24-74) años. Siete casos fueron hombres (58.3%) y 5 mujeres (41.7%). En la Figura 6 se muestra la distribución de edad y sexo para mielofibrosis primaria, observándose una edad media de 49 años para los hombres, y de 61 para las mujeres. El porcentaje de la mielofibrosis en el sexo femenino no es tan frecuente pero que es más característico en la séptima década de vida por lo que aumenta más la morbimortalidad en este género.

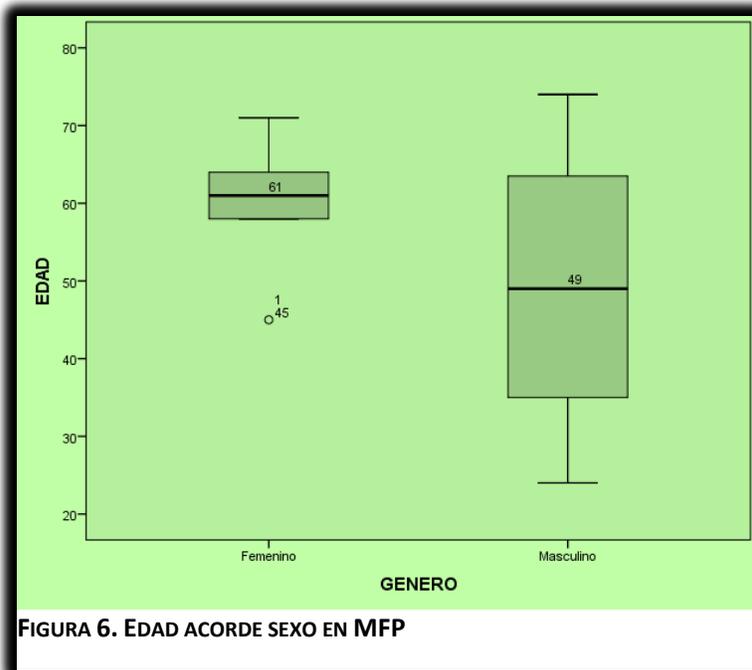


FIGURA 6. EDAD ACORDE SEXO EN MFP

13.1.1. Características Clínico-bioquímicas.

Las características clínico-bioquímicas se detallan en la Tabla 10.

	N	Mínimo	Máximo	Media	D. E.
Cifra de Leucocitos	12	1,68	71,45	20,9150	24,98346
Neutrófilos	12	,47	73,00	22,3808	24,11942
Linfocitos	11	,50	47,00	11,8545	17,36922
Basófilos	11	,00	1,00	,1818	,40452
Blastos	11	,00	3,00	,3636	,92442
Monocitos	10	,00	21,00	3,1000	6,88460

Hemoglobina	12	4,88	14,47	9,1992	2,49084
VCM	11	79,87	106,60	92,3182	9,75465
HCM	3	26,30	29,30	27,9000	1,50997
Plaquetas	12	21,00	969,00	360,7500	321,24477
Peso	11	44,90	86,00	57,7727	12,61349
GC	4	83,00	96,00	91,7500	5,96518
Urea	7	10,00	45,00	28,1000	12,96405
Creatinina	11	,50	1,00	,7636	,16293
Ácido Úrico	6	3,80	27,80	9,1333	9,24309
Albumina	9	2,00	4,30	3,1889	,74405
Bilirrubina Total	12	,20	5,90	1,0000	1,55505
AST	12	12,00	42,00	25,8333	10,11599
ALT	12	17,00	68,00	30,4167	16,77909
DHL	7	130,00	764,00	351,2857	261,85347
FA	9	45,00	250,00	126,2222	69,32492
GGT	5	27,00	96,00	55,2000	27,05919

De los 12 pacientes solo 8 presentaron esplenomegalia, es decir poco más de la mitad de nuestra población estudiada para mielofibrosis primaria se presentan a nuestro servicio con esplenomegalia como única manifestación clínica primaria, teniendo en cuenta que el tamaño del bazo varía entre 15 cm y 20 cm algo considerable para sospecha de una neoplasia mieloproliferativa.

La estratificación de riesgo de los pacientes se muestra en la Tabla 11.

TABLA 11. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE LOS PACIENTES CON MFP					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Bajo	1	8,3	8,3	8,3
	Intermedio	2	16,7	16,7	25,0
	Elevado	9	75,0	75,0	100,0
	Total	12	100,0	100,0	

13.1.2. Mutación en JAK2 en pacientes con MFP.

Del total de pacientes con MFP el 41.7% (n=5) presentaron la mutación JAK2 V617F.

Los parámetros bioquímicos según la presencia o ausencia de la mutación se detallan en la Tabla 12,

llama la atención la significancia clínica y estadística que tuvo la presencia de la mutación JAK2 V617F sobre la cifra de leucocitos al momento del diagnóstico, elevándose la media hasta 26,300 en aquellos con la mutación, contra la media de 3,95 en el grupo sin la alteración ($p < 0.05$) (Tabla 13).

TABLA 12. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS-HEMATOLÓGICOS DE PACIENTES CON MFP SEGÚN LA PRESENCIA O AUSENCIA DE LA MUTACIÓN EN JAK2

	JAK2	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
WBC	No mutado	6	16,6283	20,68586	8,44497
	Mutado	5	29,6780	31,24400	13,97274
NEUTRO	No mutado	6	18,7617	27,94691	11,40928
	Mutado	5	30,9920	19,93287	8,91425
LINFOS	No mutado	6	3,9517	6,42147	2,62155
	Mutado	4	26,3000	22,31502	11,15751
BASOFIL	No mutado	6	,1667	,40825	,16667
	Mutado	4	,2500	,50000	,25000
BLASTOS	No mutado	6	,0000	,00000	,00000
	Mutado	4	1,0000	1,41421	,70711
MONOS	No mutado	5	1,8400	4,00350	1,79042
	Mutado	4	5,4500	10,37352	5,18676
HB	No mutado	6	8,6483	2,71557	1,10863
	Mutado	5	10,0500	2,50172	1,11880
VCM	No mutado	6	93,3400	10,84338	4,42679
	Mutado	4	91,9600	10,56389	5,28195
HCM	No mutado	1	29,3000	.	.
	Mutado	1	26,3000	.	.
PLAQ	No mutado	6	416,6667	366,83602	149,76018
	Mutado	5	355,4000	295,00305	131,92938

Tabla 13. Prueba t de Student para los parámetros bioquímicos-hematológicos y mutación en jak2 al momento del diagnóstico										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
WBC	SAVI	3,150	,110	-,832	9	,427	-13,04967	15,69230	-48,54811	22,44878
	NSAVI			-,799	6,737	,451	-13,04967	16,32651	-51,96351	25,86418
NEUTRO	SAVI	,474	,508	-,817	9	,435	-12,23033	14,96152	-46,07564	21,61497
	NSAVI			-,845	8,847	,421	-12,23033	14,47880	-45,07030	20,60964
LINFOS	SAVI	21,055	,002	-2,375	8	,045	-22,34833	9,40981	-44,04740	-,64926
	NSAVI			-1,950	3,334	,137	-22,34833	11,46135	-56,83950	12,14284
BASOFIL	SAVI	,325	,584	-,290	8	,779	-,08333	,28717	-,74554	,57888
	NSAVI			-,277	5,596	,791	-,08333	,30046	-,83160	,66493
BLASTOS	SAVI	9,600	,015	-1,789	8	,111	-1,00000	,55902	-2,28910	,28910
	NSAVI			-1,414	3,000	,252	-1,00000	,70711	-3,25033	1,25033
MONOS	SAVI	3,603	,099	-,724	7	,493	-3,61000	4,98747	-15,40349	8,18349
	NSAVI			-,658	3,718	,549	-3,61000	5,48708	-19,31141	12,09141
HB	SAVI	,167	,692	-,883	9	,400	-1,40167	1,58811	-4,99423	2,19089
	NSAVI			-,890	8,870	,397	-1,40167	1,57505	-4,97264	2,16931
VCM	SAVI	,182	,681	,199	8	,847	1,38000	6,93227	-14,60584	17,36584
	NSAVI			,200	6,709	,847	1,38000	6,89169	-15,06084	17,82084
HCM	SAVI	.	.	.	0	.	3,00000	.	.	.
	NSAVI			.	.	.	3,00000	.	.	.
PLAQ	SAVI	,519	,489	,300	9	,771	61,26667	203,9467	-400,0929	522,6262
	NSAVI			,307	8,998	,766	61,26667	199,5832	-390,2376	512,7709

SAVI: Se asumen varianzas iguales; NSAVI: No se asumen varianzas iguales

La alteración genética estudiada no impacto en el desarrollo de esplenomegalia (Tabla 14).

Tabla 14. Mutación JAK2 v617F y esplenomegalia en pacientes con MFP					
		JAK2		Total	Chi-cuadrado de Pearson
		No mutado	Mutado		
SpleenCodif	Sin Esplenomegalia	3	1	4	0.576
	Con Esplenomegalia	4	4	8	
Total		7	5	12	

13.1.3. Tratamiento

Los tratamientos empleados en los pacientes con MFP se describen en la Tabla 15.

TABLA 15. TRATAMIENTOS EMPLEADOS EN LOS PACIENTES CON MFP

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	Talidomida	2	16,7	16,7
	Transfusión	3	25,0	25,0
	Andrógenos	3	25,0	25,0
	Hydrea	4	33,3	33,3
	Total	12	100,0	100,0

Como se mencionó en el marco teórico, la esplenectomía es un tratamiento radical reservado para casos particulares, especialmente ante falla del control médico, lo cual es más frecuente en pacientes con riesgo elevado, y que causan demasiada sintomatología, pero teniendo en cuenta que aumentamos más la mortalidad ya que en estos pacientes el bazo es un sitio de hematopoyesis, sin embargo en nuestra serie el análisis estadístico no demuestra relación entre el tipo de riesgo y la realización de esplenectomía ($p>0.5$) (Tabla 16).

Tabla 16. Correlación entre tipo de riesgo y esplenectomía en pacientes con MFP

		ESPLENECTOMIA		Total	Pruebas de chi-cuadrado
		Sin esplenectomía	Esplenectomizado		
RIESGO	Bajo	1	0	1	0,513
	Intermedio	2	0	2	
	Elevado	6	3	9	
Total		9	3	12	

13.1.4. Supervivencia.

La Figura 7 ilustra la supervivencia general a un año. Solo un caso permanecía con vida al momento del análisis final.

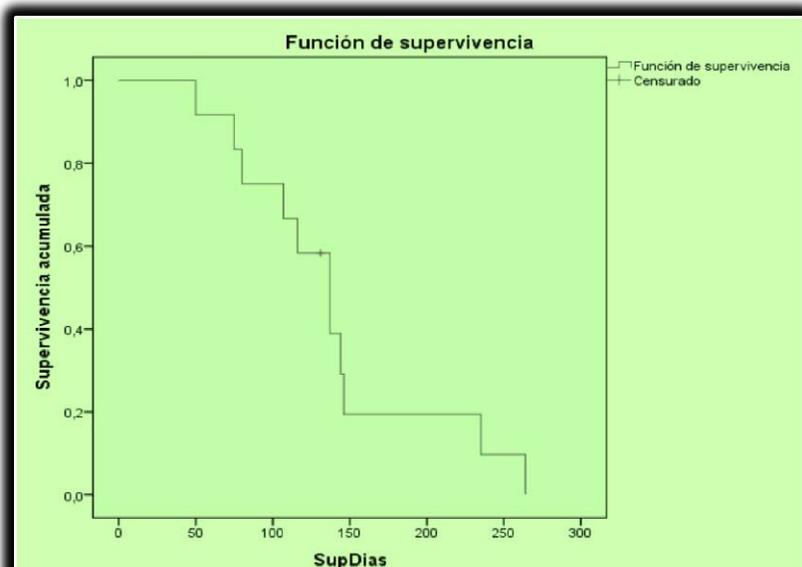


FIGURA 7. SUPERVIVENCIA GENERAL A 1 AÑO DE PACIENTES CON MFP

Las Figura 8 indica la supervivencia según el tipo de riesgo, en donde como se esperaba el grupo de bajo riesgo presentó la mayor supervivencia, a pesar del hecho de estar integrado solo por un paciente que falleció a los 264 días posteriores al diagnóstico. En el grupo de riesgo intermedio se presentó una problemática similar al solo integrarse por 2 pacientes, ambos fallecieron antes del medio año de seguimiento. El grupo de riesgo elevado conformado por 9 pacientes mostró heterogeneidad con supervivencias tan mínimas como 50 días, hasta el paciente que continuaba vivo al momento del análisis final (mayor a 365 días).

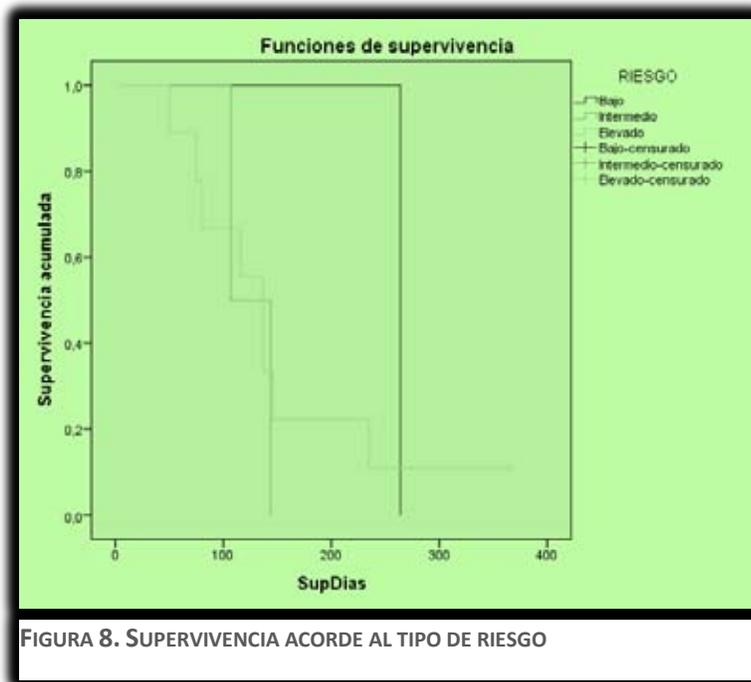


FIGURA 8. SUPERVIVENCIA ACORDE AL TIPO DE RIESGO

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.018	2	.601

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de TxCodif.

En la Figura 9 se aprecia la supervivencia de acuerdo al tipo de tratamiento, todas las estrategias se mostraron similares, siendo Talidomida la estrategia con una mayor supervivencia, incluyendo al único paciente con supervivencia mayor a un año.

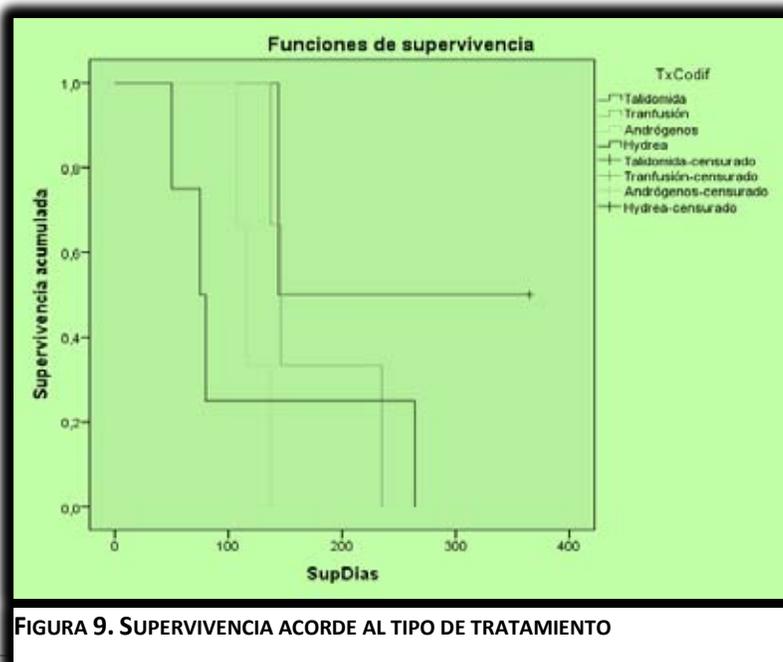


FIGURA 9. SUPERVIVENCIA ACORDE AL TIPO DE TRATAMIENTO

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.603	3	.308

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de TxCodif.

La presencia de esplenomegalia al momento del diagnóstico no influyó sobre la supervivencia general a un año (Figura 10).

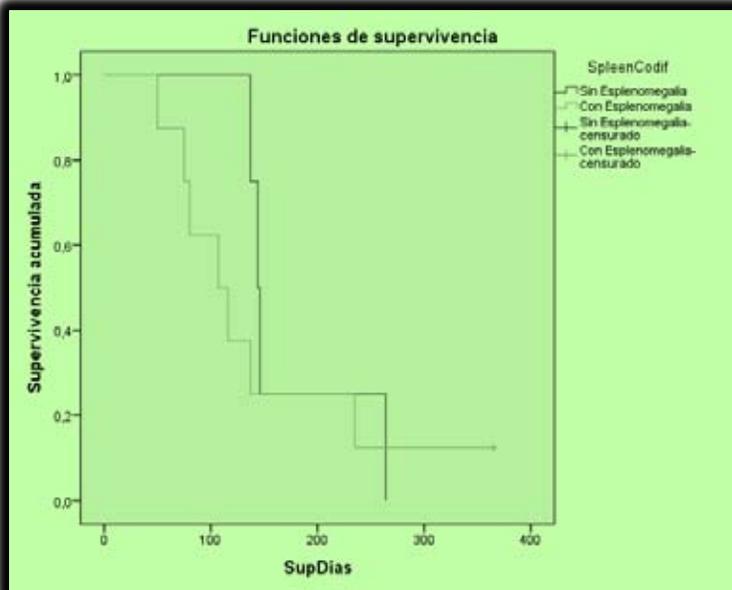


FIGURA 10. SUPERVIVENCIA A 1 AÑO ACORDE A LA PRESENTACIÓN DE ESPLENOMEGALIA

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.488	1	.485

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de SpleenCodif.

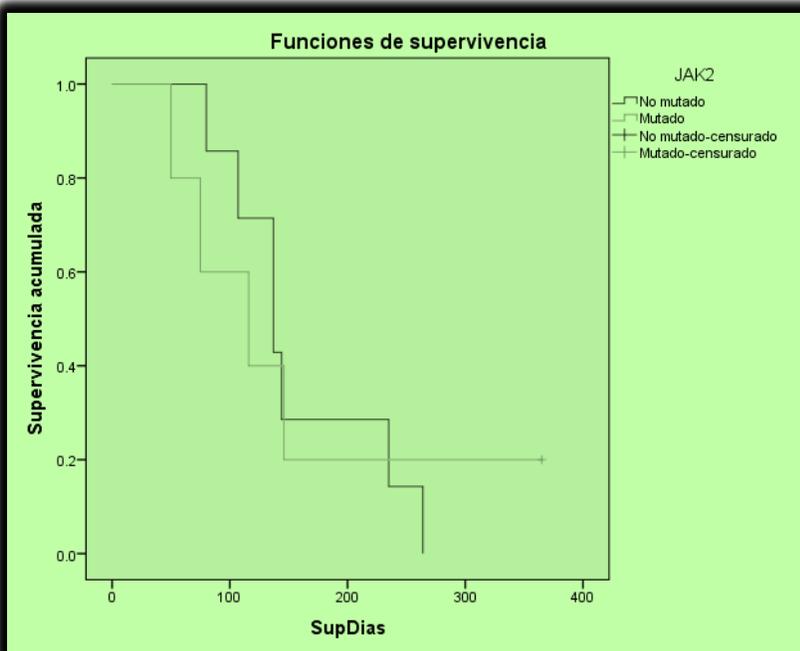


FIGURA 11. SUPERVIVENCIA A 1 AÑO ACORDE MUTACIÓN JAK2

La mutación JAK2 no impacto en la supervivencia general a un año (Figura 11).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.004	1	.952

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de JAK2.

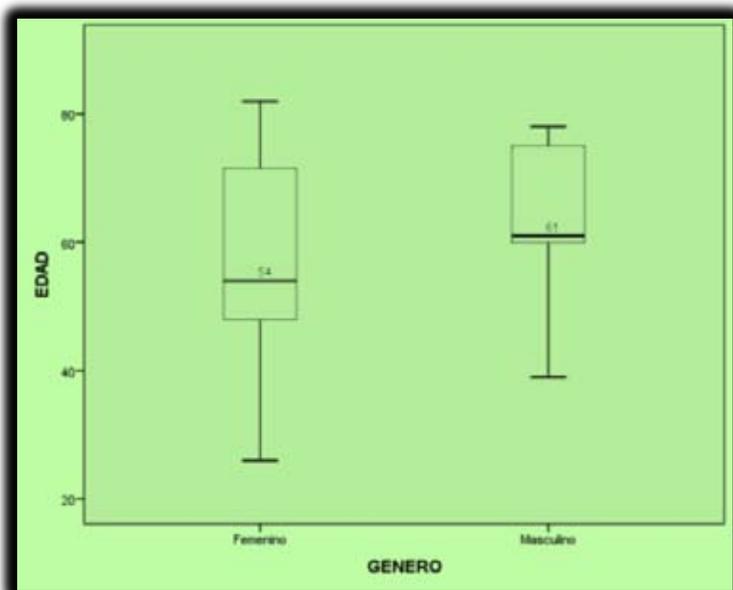


FIGURA 12 DISTRIBUCIÓN DE EDAD Y SEXO PARA TROMBOCITEMIA.

13.2. Análisis de resultados de Trombocitemia Esencial

Existieron n= 21 pacientes con trombocitemia esencial, con una edad mínima de 26 y máximo de 82 (media 59.3). Respecto al género hubo 15 mujeres (71.4%) y hombres 6 (28.6). La distribución por edad y sexo se indica en la Figura 12.

13.2.1. Características Hemato-bioquímicas en pacientes con trombocitemia esencial.

EN LA

Tabla 17 se describen las características hemato-bioquímicas de los pacientes con recién diagnósticos de TE.

	Media	Mínimo	Máximo	Desviación estándar
Leucocitos	11.11	7.00	24.50	3.97
Neutrófilos	6.25	.07	11.90	3.32
Linfocitos	1.95	.02	3.91	1.18
HB	14.54	9.60	19.30	2.14
PLAQ	612.27	1.04	2330.00	618.17
DHL	222.36	1.09	362.00	93.32

TABLA 17. CARACTERÍSTICAS HEMATO-BIOQUÍMICAS DE PACIENTES CON TE

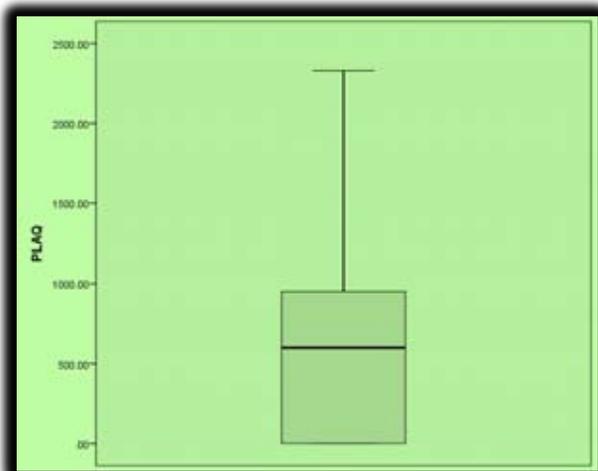


FIGURA 13. CIFRA DE PLAQUETAS AL DIAGNÓSTICO

La Figura 13 y la Figura 14 muestran la cifra de plaquetas al momento del diagnóstico general y distinguiendo por sexo respectivamente.

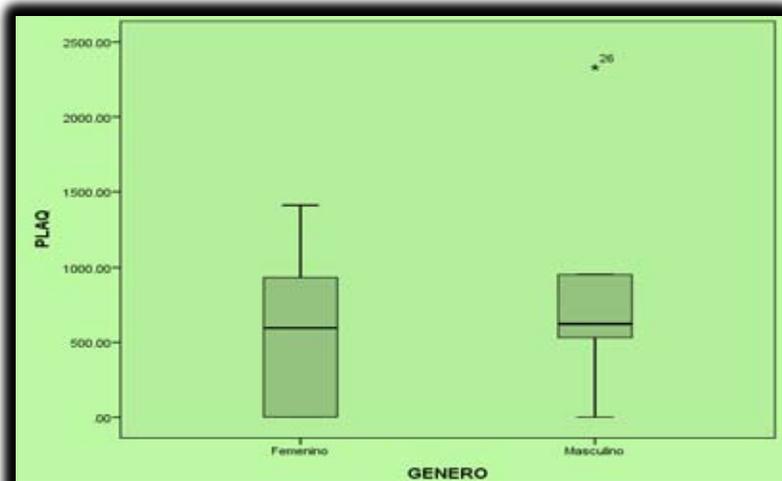


FIGURA 14. CIFRA DE PLAQUETAS AL DIAGNÓSTICO POR SEXO

En la Tabla 18 se mencionan los hallazgos de la medula ósea.

TABLA 18. HALLAZGOS DE LOS ASPIRADOS DE MÉDULA ÓSEA EN PACIENTES CON TE					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Normal	5	23.8	23.8	23.8
	Megacariocitos aumentados	15	71.4	71.4	95.2
	Mielofibrosis	1	4.8	4.8	100.0
	Total	21	100.0	100.0	

Respecto a la mutación JAK2 se encontró presente en 9 casos (42.9%), y el resto sin alteraciones. La mutación JAK2 no influyo significativamente en la cifra de plaquetas al momento del diagnóstico ni durante su seguimiento. (Tabla 19)

Tabla 19. Correlación entre cifra de plaquetas y mutación en JAK2					
	JAK2	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
PLAQ	No mutado	12	630.2469	773.54047	223.30190
	Mutado	9	588.3008	362.56646	120.85549

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
PLAQ	Se asumen varianzas iguales	7.143	.015	.150	19	.882	41.94614	279.50338	-543.06116	626.95343
	No se asumen varianzas iguales			.165	16.448	.871	41.94614	253.90901	-495.12889	579.02116

Obtuvimos como resultado en pacientes con trombocitemia esencial quienes fueron tratados a base de Hidroxicarbamina que se obtuvo una mejor respuesta hematológica a través de disminución de la cuenta plaquetaria en comparación con pacientes que no recibieron tratamiento se mantuvieron generalmente con la misma cuenta plaquetaria al momento del diagnóstico, incluye aumentando ligeramente la misma con el riesgo de complicaciones.

De los 21 pacientes con TE 17 recibieron tratamiento a base de Hidroxicarbamina (Hydrea), 4 sin tratamiento. La cifras de plaquetas aumentaron notablemente en este último grupo sin tratamiento a diferencia del grupo que recibió Hidroxicarbamina en la cual hubo una ligera disminución en la cuenta plaquetaria. En ningún caso hubo significancia estadística. Tabla 20 y 21.

Descriptivos

	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% del intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
PLAQ Sin Tratamiento	4	444.6163	299.06338	149.53169	-31.2603	920.4928	1.47	645.00
Hydrea	17	651.7179	672.47191	163.09839	305.9648	997.4711	1.04	2330.00
Total	21	612.2700	618.17060	134.89588	330.8821	893.6579	1.04	2330.00
PLAQ2 Sin Tratamiento	4	702.50	209.565	104.783	369.03	1035.97	487	950
Hydrea	17	607.47	312.205	75.721	446.95	767.99	2	995
Total	21	625.57	293.304	64.004	492.06	759.08	2	995

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
PLAQ	Entre grupos	138885.501	1	138885.501	.352	.560
	Dentro de grupos	7503812.220	19	394937.485		
	Total	7642697.721	20			
PLAQ2	Entre grupos	29242.197	1	29242.197	.329	.573
	Dentro de grupos	1691307.261	19	89016.172		
	Total	1720549.458	20			

13.3. Análisis de resultados de Policitemia Vera

Hubo en total 5 pacientes con policitemia vera con una edad media de 70 años (65-75), siendo 3 hombres y dos mujeres (60%-40% respectivamente)

Las características Bioquímicas de policitemia vera se muestran en la tabla 22.

	Media	Máximo	Mínimo	Desviación estándar
WBC	12.62	20.10	4.10	7.26
HB	19.80	21.30	18.10	1.40
PLAQ	262.00	395.00	150.00	122.77
DHL	339.25	497.00	212.00	149.03

De los 5 pacientes analizados contaban con aspirado de medula ósea 2 se reportaron normales, 3 con hiperplasia eritroide. La presencia de la mutación JAK2 estuvo presente en 3 casos (60%).

La evolución de la cifras de hemoglobina se ilustran en la Figura 16, y en la Figura 17 se indica el mismo parámetro distinguiendo entre los portadores y no portadores de la mutación.

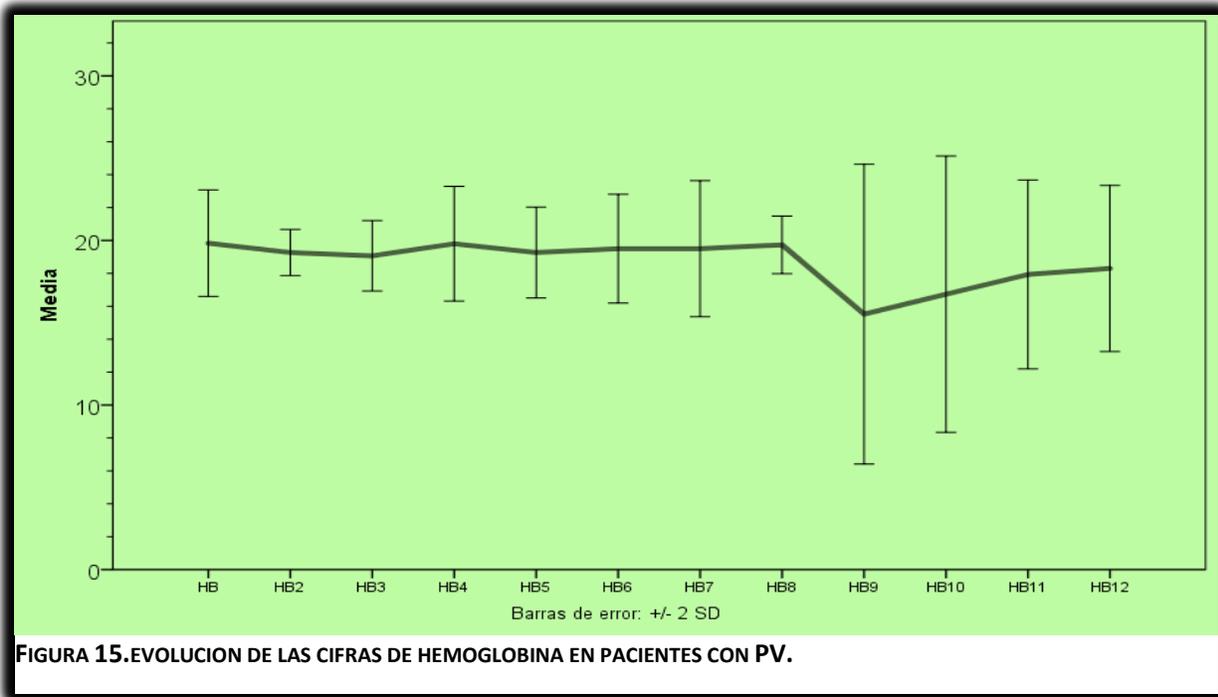


FIGURA 15. EVOLUCION DE LAS CIFRAS DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES CON PV.

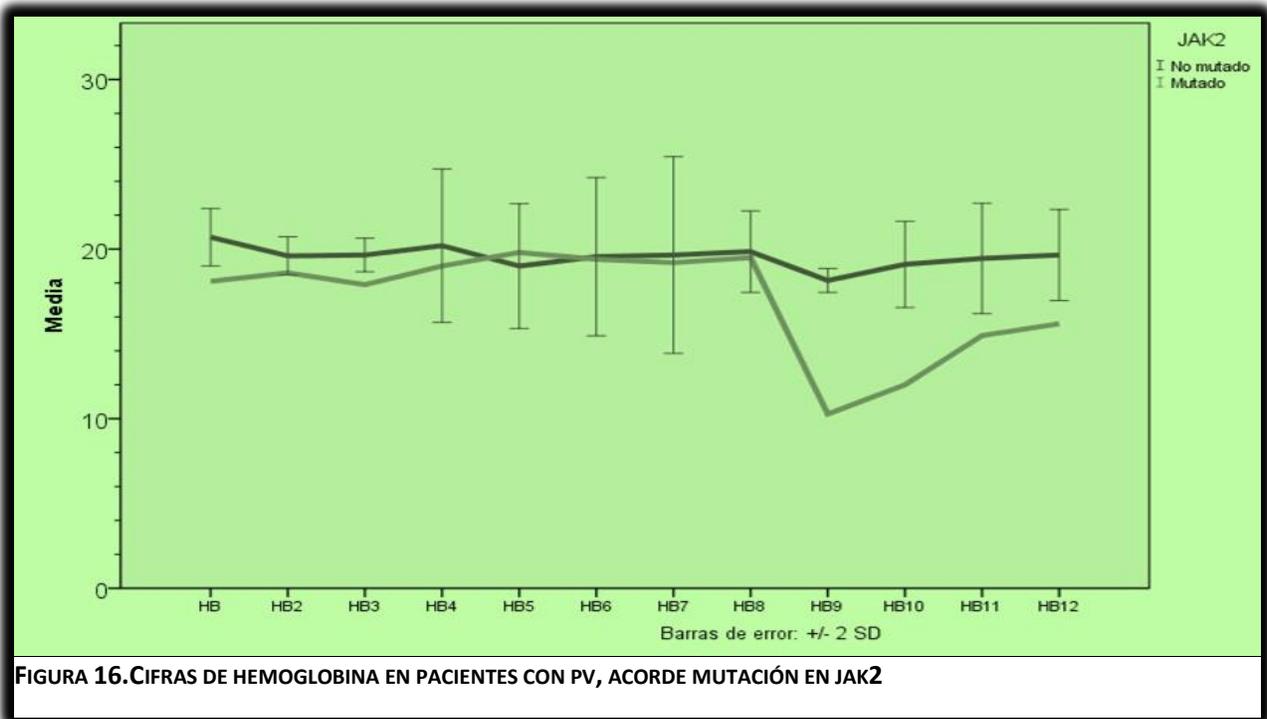


FIGURA 16. CIFRAS DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES CON PV, ACORDE MUTACIÓN EN JAK2

14. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

Las neoplasias mieloproliferativas son una patología común en nuestro servicio de Hematología, teniendo en cuenta que es muy frecuente en la edad adulta entre la sexta y séptima década de la vida con cierto predominio en el sexo femenino.

Se tiene establecido que la mutación JAK2V617F constituye la alteración molecular más frecuente en pacientes con NMP crónicas, detectándose en la mayoría (>95%) de los pacientes con PV y en aproximadamente la mitad (50-60%) de aquellos con TE y MFP, sin embargo en nuestra pequeña serie si bien es cierto se presentó en mayor proporción en pacientes con PV, no fue en el 95% de los casos esperados, sino del 60%, y para las otras dos NMP estudiadas el porcentaje también aún menor, por debajo del 50% (guía Argentina). Esta baja frecuencia de la mutación JAK2 V617F es crucial para entender el comportamiento de nuestra población estudiada.

En primer lugar, el valor diagnóstico de la mutación en JAK2 consiste en su utilidad como marcador clonal, posibilitando el diagnóstico diferencial entre condiciones neoplásicas respecto de las reactivas, y la finalidad de este trabajo no es cuestionar la utilidad de esta prueba perfectamente establecida y por ello forma parte de los criterios diagnósticos mayores de las NMP, sino justamente estudiar aquellos casos provenientes de una población particular en la cual la frecuencia es menor a la esperada, y conocer si esto tiene alguna implicación pronóstica, dado que las implicaciones diagnósticas al estar ausente la

alteración genética ya están previstas en los criterios, y se reducen a descartar causas reactivas como agentes infecciosos u otras neoplasias, por lo cual es importante que el médico cuente con los datos clínicos y estudios paraclínicos suficientes para brindar a estos pacientes un abordaje óptimo.

Muy en relación a esta última idea vienen dos de los hallazgos realizados durante el análisis de resultados. Hablando específicamente de los 12 pacientes con MFP, 8 poseían esplenomegalia, muchos de estos casos tenían bazo aumentados hasta por 15-20 cm, datos que puede servir al médico tratante como dato clave para estudiar más a profundidad el caso de pacientes con síntomas constitucionales. La mutación JAK2 V617F no tuvo relación con el desarrollo de esplenomegalia ($p=0.5$).

Otro hallazgo relevante, y en concordancia a la bibliografía existente, los pacientes con MFP portadores de la mutación JAK2 V617F presentaron leucocitosis importante, en comparación a los pacientes sin la mutación (26,3000 vs 3,9517, $p=0.002$). Sin embargo en nuestra serie el estado de portador o no de la alteración genética no altero la cifra de plaquetas al momento del diagnóstico como apuntan algunos autores.

En nuestro servicio ofrecemos tratamiento disponible ya que la institución no otorga fármaco alguno para su patología y tiene que ser aportado con los propios recursos del paciente, se sabe que el tratamiento de elección de la MFP es el uso de ruxolitinib un inhibidor potente específico de JAK1, JAK2 en la cual mejora sobre todo la calidad de vida (disminuye los síntomas constitucionales) y tamaño del bazo aprobado para pacientes con MFP de riesgo intermedio o alto, sin embargo teniendo en cuenta que nuestra población son de escasos recursos, pues solo se valoró a los pacientes que fueron tratados con la mejor terapia disponible a base de talidomida, Hidroxicarbamina, transfusiones etc. encontrando que la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad disminuye con el tratamiento disponible en nuestro hospital ya que la mejoría de síntomas constitucionales, disminución del tamaño del bazo no es muy marcada con la terapia disponible a comparación de la reportada con ruxolitinib (43).

Por otra parte teniendo en cuenta que el estudio de COMFORT-II donde comparan dos grupos uno con ruxolitinib y otro con la mejor terapia disponible es evidente observar la supervivencia del primer grupo ya que como se ha mencionado anteriormente mejora la calidad de vida, (mejora de síntomas constitucionales) y disminución del tamaño del bazo teniendo en cuenta que solo consideran a pacientes de riesgo intermedio-1 y alto riesgo, sin dejar a lado las reacciones adversas que presentan el grupo de ruxolitinib como anemia y trombocitopenia, al igual que como menciona el artículo este mismo grupo requirió el uso de transfusiones de forma más frecuente(44).

Una de las formas en que ruxolitinib puede mejorar la supervivencia es por mejorar el estado nutricional y en general la calidad relacionada con la salud de la vida, por lo tanto haciendo que los pacientes menos vulnerables y aumentar su capacidad de soportar múltiples causas de mortalidad. Esta hipótesis se apoya en un análisis post hoc de los resultados de supervivencia en el COMFORT-I, en el que los pacientes que tuvieron reducciones en la caquexia y mejoría, mayores en los niveles de colesterol tenían una supervivencia significativamente mayor que los que tenían menor mejoramiento. Otro posible

mecanismo sería la reducción o normalización de los niveles de citoquinas inflamatorias, que son parte integrante de la progresión de la MFP y es probable que contribuyan a los síntomas (45).

En nuestros resultados de la trombocitemia esencial nos da una frecuencia mayor en el género femenino, con una cuenta plaquetaria mayor de 1,000 000 sin tener presente que oscila entre la sexta y séptima década de la vida aumentando la morbimortalidad en estos pacientes sobre todo con el riesgo de hemorragias, observamos que los pacientes tratados con hidroxycarbamida (terapia disponible para la mayoría de pacientes) hubo una mejoría en cuanto a la cuenta plaquetaria, los pacientes con TE, por el análisis multivariante, ha demostrado estar relacionado con una mayor tendencia hemorrágica, y el grado de elevación de la recuento de plaquetas al diagnóstico o durante el curso clínico del paciente no se ha demostrado que se correlaciona con el desarrollo de episodios trombóticos.

Los agentes terapéuticos utilizados en la actualidad por los médicos para tratar a los pacientes de alto riesgo con ET / PV en 2014 incluyen la hidroxycarbamina (HU), anagrelida, el interferón-alfa (IFN- α) y el busulfán agente alquilante que se reserva para pacientes con importantes comorbilidades. Ha habido muy pocos ensayos aleatorizado de fase III para determinar el tratamiento óptimo de los pacientes con ET / PV. Estos ensayos han sido difíciles de realizar debido a: 1) la prolongada supervivencia de los pacientes con ET / PV (1-2 décadas) haciendo prolongado seguimiento necesario antes de que los efectos beneficiosos y perjudiciales de un agente terapéutico potencial pueden ser plenamente apreciada; 2) el acceso limitado a un número suficiente de pacientes en los centros individuales; y 3) la falta de un grupo suficientemente grande de investigadores equipados para llevar a cabo tales ensayos (46).

Por lo que en este grupo de pacientes lo más importante es evitar sus complicaciones como riesgo de trombosis arterial y venosa en la cual varios estudios se ha demostrado que con profilaxis adecuada con dosis bajas de ácido acetilsalicílico están protegidos para estas complicaciones en PV,

La hidroxiurea (HU), un agente quimioterapéutico oral que inhibe la ribonucleótido reductasa, inhibiendo selectivamente la síntesis de ADN y el proceso de reparación del ADN, se evaluó en un ensayo PVSG fase II en pacientes con PV. HU se encontró que era eficaz en la reducción de la tasa de eventos trombóticos en comparación con los resultados de los controles históricos tratados con flebotomía solo. Una mayor tasa de transformación leucémica se observó en los pacientes tratados con HU, pero esta tendencia no fue estadísticamente significativa. (47) Hidroxycarbamida (HU) ha sido evaluada posteriormente en 3 ensayos aleatorios que incluyeron pacientes con TE. Terapia de HU se encontró que era superior a la observación del paciente en la reducción del número de eventos trombóticos posteriores en un estudio, superior a la anagrelida en la reducción de secuela trombótica en peligro la vida en otro estudio, mientras que en un tercer estudio, se informó de HU y la terapia de anagrelida, terapéutico equivalente no se asoció con una mayor tasa de transformación leucémica en estos 3 ensayos, y, de hecho, se asoció en un estudio con una menor tasa de transformación de MF en comparación con los pacientes tratados con anagrelida. También es importante señalar que la anagrelida se asoció con mayor incidencia de hemorragia grave en comparación con HU 46. Por lo que estos fármacos tanto la Hidroxycarbamida y la aspirina son fármacos disponibles para nuestra población en la

cual notamos que si hubo respuesta con estos fármacos con disminución de la cifra de hemoglobina y plaquetas.

Por lo tanto la utilización de IFN- α han concluido que esta citocina recombinante elimina eficazmente el riesgo de episodios trombóticos en desarrollo, reduce la tasa de transformación a MF, y la evolución de Leucemia Aguda en pacientes con TE / PV. Sobre la base de tales afirmaciones, algunos investigadores y grupos de defensa del paciente han presionado terceros para hacer que el pegilado IFN- α , que es un agente parenteral y mucho más costosa que la HU, a disposición de los pacientes de la MPN. Los efectos propuestos de tratamiento con IFN- α en las tasas de trombosis, el desarrollo de la fibrosis de la médula ósea, y la evolución de MDS y LA se basan en los resultados de los estudios de fase II que incluyó un número limitado de pacientes seguidos durante un período relativamente corto de tiempo. Sin embargo ni contamos con este fármaco en nuestra unidad hospitalaria, o los pacientes no cuentan con los recursos suficientes para poder tratar su enfermedad o ya sea que los efectos secundarios son muy marcados valorando que son pacientes ya con comorbilidades podríamos aumentar la morbimortalidad y lo que pretendemos es ofrecer una adecuada calidad de vida.

En un estudio presentado en el LIV Congreso de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología (2013) titulado “Correlación de JAK-2 mutación V617F CON parámetros hematológicos en pacientes con síndrome mieloproliferativos” se concluyó que 26.3% (40/152) mostraban mutación JAKV617F positivo, valores menores a lo publicado por otros autores en pacientes con síndrome mieloproliferativo. Sin embargo se confirmó la correlación de leucocitosis y trombocitosis en pacientes con JAK2 V617F positivo.^{41 42}. Por lo que en este estudio confirmamos que los pacientes positivos a esta mutación se presentan con leucocitosis, trombocitosis. Además de considerar que la TE es más frecuente en mujeres y la tasa de rango en pacientes jóvenes es de 15-20% (49)

La policitemia ver es una enfermedad muy rara en niños. La PV asume que solo el 5% de los pacientes son jóvenes que a los 40 años de edad. La incidencia incrementa con la edad avanzada y a mediana edad el diagnóstico a los 70 años. La incidencia reportada es similar entre géneros, sin embargo los estudios reportan una incidencia mayor en hombres. La más alta incidencia anual reportada es 23.5//100,000 entre hombres con una edad de los 70 a 79 años (50).

Por lo que en nuestro estudio coincidimos totalmente que es una patología más frecuente de la edad adulta entre la sexta y séptima década de la vida y con predominio en hombres para PV y femenino en la TE. Sin dejar de lado que también puede presentarse en adultos jóvenes entre los 30 y 40 años.

No está demostrado que esta mutación afecte la probabilidad de transformación leucémica ni la sobrevida en PV ó TE. En TE se asocia con aumento del riesgo de trombosis arterial. En PV aumenta el riesgo de evolución a mielofibrosis y de eventos cardiovasculares mayores, si la carga alélica es elevada. En MFP aumenta la incidencia de trombosis cuando se asocia con leucocitosis. JAK- 2V617F se encuentra en pacientes con trombosis de la vena esplénica y síndrome de Budd-Chiari. Las células JAK2V617F producen lipocalina-2, que es responsable de daño en ADN y leucemogénesis. Las mutaciones MPLW515L/K inducen activación de la vía JAK-STAT en ausencia de JAK2V617F. Se pueden encontrar en

pacientes con MFP y TE, sin mutaciones en JAK2 ni en MPL. En MFP la supervivencia es menor si no están mutados los genes JAK2, CALR ni MPL (“triple negativo”). En NMP se detecta la mutación JAK2V617F en células progenitoras de médula ósea y en el bazo. 48 por lo tanto es importante determinar la presencia de esta mutación o las otras que mencionamos para sí poder determinar su supervivencia y si se tiene disponible un inhibidor de JAK1 JAK2

Se cuenta con varios artículos donde se menciona que el interferón α es eficaz para tratar TE/PV ya que muestra mejoría hematológica, clínica, molecular pero teniendo en cuenta sus efectos adversos que son muy frecuentes considerando que nuestra población es adulta con comorbilidades y lo que queremos es ofrecer calidad de vida.

Además disminuye la supervivencia global en pacientes que no reciben tratamiento, que presentan trombosis para PV o riesgo de hemorragia para TE, agregando ya de por sí las múltiples comorbilidades cardiovasculares que presentan este grupo de pacientes.

En este estudio concluyo que es importante tener en consideración estas NMP para poder ofrecerles de forma oportuna tratamiento disponible, tener control periódico y verificar la respuesta al tratamiento para prolongar la supervivencia global y libre de enfermedad. Sé que no contamos con las mejores opciones de tratamiento, pero coincidiendo con la literatura el uso de hidroxycarbamina para PV o TE además de uso profiláctico de aspirina si cuenta con comorbilidades cardiovasculares le podemos ofrecer una mejor calidad de vida, y evitar las complicaciones de las mismas teniendo en cuenta que es un fármaco muchos más tolerable para nuestra población, más económico en comparación del resto y con menos efectos adversos, considerando que lo que pretendemos es que el paciente se encuentre en mejores condiciones ya que es un grupo de edad con múltiples tratamientos, con comorbilidades, que no cuentan con apoyo económico.

15. REFERENCIAS

1. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013 Dec 12;122(25):4047–53.
2. Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood*. American Society of Hematology; 2012 Jul 12;120(2):275–84.
3. Bain BJ. The World Health Organization classification of myeloproliferative and myelodysplastic syndromes. *Curr Diagnostic Pathol*. 2004 Oct;10(5):394–403.

4. Anía BJ, Suman VJ, Sobell JL, Codd MB, Silverstein MN, Melton LJ. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *Am J Hematol*. 1994 Oct;47(2):89–93.
5. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 20th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1519-1542 p.
6. Lichtman MA. Classification and Clinical Manifestations of the Clonal Myeloid Disorders. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Serligsohn U, Prchal JT, editors. *Williams Hematology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
7. McNally RJ, Rowland D, Roman E, Cartwright RA. Age and sex distributions of hematological malignancies in the U.K. *Hematol Oncol*. 1997 Nov;15(4):173–89.
8. Sans-Sabrafen J, Besses-Raebel C, Vices-Corróns J. *Hematología clínica*. 5a ed. Madrid, España: Elsevier; 2006.
9. Martínez C, Carnot-Uria J. Síndromes Mieloproliferativos Crónicos: Diagnóstico, Estudio y Tratamiento [Internet]. *Manual de Prácticas Médicas*. La Habana, Cuba; [cited 2015 Jul 3]. Available from: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/smpcarreglado.pdf>
10. Castro-Rios M, Heller P, Kornblihtt L, Larripa I, Narbaitz M, Moiragui EB, et al. *Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas*. Buenos Aires, Argentina: Sociedad Argentina de Hematología; 2010.
11. Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EG, Green AR, editors. *Postgraduate Haematology*. 6th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2010.
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press; 2008. 48-50 p.
13. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008 Jan;22(1):14–22.
14. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia*. 2008 Feb;22(2):437–8.
15. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2452–66.
16. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe A, et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2012 Aug;158(4):453–71.
17. Cervantes F, Pereira A. Prognostication in primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2012 Mar;7(1):43–9.
18. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2895–901.

19. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010 Mar 4;115(9):1703–8.
20. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):392–7.
21. Löfvenberg E, Wahlin A. Management of polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *Eur J Haematol*. 1988 Oct;41(4):375–81.
22. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Díaz-Beyá M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol*. 2010 Dec;89(12):1233–7.
23. Petti MC, Latagliata R, Spadea T, Spadea A, Montefusco E, Aloe Spiriti MA, et al. Melphalan treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 2002 Mar;116(3):576–81.
24. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano J V, Deininger MW, Shields AL, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 1;31(10):1285–92.
25. Mesa RA, Elliott MA, Schroeder G, Tefferi A. Durable responses to thalidomide-based drug therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Mayo Clin Proc*. 2004 Jul;79(7):883–9.
26. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):799–807.
27. Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):787–98.
28. Sanchez-Medal L. [Androgens in hematology]. *Minerva Med*. 1971 Jun 27;62(51):2598–604.
29. Cervantes F, Hernández-Boluda JC, Alvarez A, Nadal E, Montserrat E. Danazol treatment of idiopathic myelofibrosis with severe anemia. *Haematologica*. 2000 Jun;85(6):595–9.
30. Cervantes F, Isola IM, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda J-C, Correa J-G, Pereira A. Danazol therapy for the anemia of myelofibrosis: assessment of efficacy with current criteria of response and long-term results. *Ann Hematol*. 2015 Jun 28;
31. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019–32.
32. Landolfi R, Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): a randomized trial. *Semin Thromb Hemost*. 1997 Jan;23(5):473–8.
33. Finazzi G. Risk stratification, staging, and treatment of patients with polycythemia vera: Italian and European collaboration on low-dose aspirin in polycythemia data. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Apr;32(3):276–82.

34. Sekeres M, Kalacyio M, Bolwell B. *Clinical Malignant Hematology*. 6th ed. New York, USA: McGraw-Hill; 2007.
35. Kiladjian J-J, Winton EF, Talpaz M, Verstovsek S. Ruxolitinib for the treatment of patients with polycythemia vera. *Expert Rev Hematol*. 2015 Aug;8(4):391–401.
36. Pieri L, Pancrazzi A, Pacilli A, Rabuzzi C, Rotunno G, Fanelli T, et al. JAK2V617F complete molecular remission in polycythemia vera/essential thrombocythemia patients treated with ruxolitinib. *Blood*. 2015 May 21;125(21):3352–3.
37. Beer PA, Erber WN, Campbell PJ, Green AR. How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. 2011 Feb 3;117(5):1472–82.
38. Kiladjian J-J. The spectrum of JAK2-positive myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012 Jan 1;2012(1):561–6.
39. Albizua E, Gallardo M, Barrio S, Rapado I, Jimenez A, Ayala R, et al. Differential expression of JAK2 and Src kinase genes in response to hydroxyurea treatment in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Ann Hematol*. 2011 Aug;90(8):939–46.
40. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med*. 2007 Feb 1;356(5):459–68.
41. López-Silva L, Mendoza-Ibarra S, Cancela-Murrieta C, Ortíz-López R, Marfil-Rivera L, Galindo-Ruvalcaba C, et al. Correlación de JAK2 V617F con parámetros hematológicos en pacientes con síndromes mieloproliferativos. *Rev Hematol Mex*. 2013;14(Supl 1):S131.
42. Arana-Trejo R, Ignacio-Ibarra G, Saldivar I, Sánchez-Lavariaga B, Lugo Y, Castellanos-Galán J, et al. Neoplasias mieloproliferativas (NMPS): prevalencia en la expresión de JAK2V617F y BCR/ABL y una alta frecuencia de su coexistencia, en una cohorte al diagnóstico. *Rev Hematol Mex*. 2013;14(Supl 1):S138.
43. Kantarjian HM, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A, Cardena-Turanzas M, O'Brien S, Cortes JE, et al. Outcome Of Patients (pts) With Myelofibrosis (MF) After Ruxolitinib (Rux) Therapy. *Blood*. American Society of Hematology; 2013 Nov 15;122(21):1584.
44. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2015 Apr;100(4):479–88.
45. Mascarenhas J, Mesa R, Prchal J, Hoffman R. Optimal therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia can only be determined by the completion of randomized clinical trials. *Haematologica*. 2014 Jun;99(6):945–9.
46. Fruchtman SM, Mack K, Kaplan ME, Peterson P, Berk PD, Wasserman LR. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol*. 1997 Jan;34(1):17–23.
47. Giona F, Teofili L, Moleti ML, Martini M, Palumbo G, Amendola A, et al. Thrombocythemia and polycythemia in patients younger than 20 years at diagnosis: clinical and biologic features, treatment, and long-term outcome. *Blood*. 2012 Mar 8;119(10):2219–27.

48. Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Apr;32(3):171–3.
49. Muso A. Significación Clínica de las Mutaciones en Neoplasias Mieloproliferativas BCR-ABL1 Negativas (NMP). *Rev Soc Argentina Hematol*. 2015;19(1):54–9.
50. F. Passamonti, E Rumi, M.L. Randi et al. Aspirin in pregnant patients with essential thrombocythemia; a retrospective analysis of 126 pregnancies. *J. Thromb Haemast, Italy* 2010;8:411-3.
51. Peter Johansson. Epidemiology of the Myeloproliferative Disorders Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32(3): 171-173