



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G.
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS
PACIENTES CON TROMBOCITOSIS ESENCIAL Y POLICITEMIA VERA EN
UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

**TESIS QUE PRESENTA:
DRA. ERICKA FABIOLA GUDIÑO SANTOS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN:
HEMATOLOGÍA**

**TUTORES:
DRA. NANCY DELGADO LÓPEZ
DR. JESUS MEDRANO CONTRERAS
DRA. SUSANA GUERRERO RIVERA**

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2018



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.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a Dios, por haberme dado la vida, para ponerme en este camino. Por haberme asignado la que considero la mejor misión que me pudo haber dado; ser su instrumento para curar a algunos, y en otros casos, ser sus manos, sus ojos y sus oídos, para dar alivio al alma de los que no tienen cura.

A mis padres, Ramón Gudiño y Rosa Ma. Santos, por ser el pilar y fundamento, de lo que soy, por el amor, el apoyo, la confianza y por siempre alentarme a ser una mejor persona, por enseñarme el valor de la familia, de la honestidad y del respeto; por haberme guiado de la mejor manera, enseñándome que nunca debo dejar de luchar por mis sueños, y que puedo lograr lo que yo me proponga, porque no hay límites. Han sido, son y serán siempre mi ejemplo a seguir.

A mi hermano Moncho por ser la motivación para tratar ser un buen ejemplo para el

A mis tíos, Blanca y Félix, por cuidarme y apoyarme cuando lo he necesitado, a mis primas Blanca, Diana y Denisse, por ser como unas hermanas para mí, por siempre estar ahí.

A Víctor Martínez, por haber llegado a mi vida en el mejor momento, por tanto amor, paciencia y comprensión. Y sobre todo por siempre encontrar el modo de hacerme sonreír.

A la Dra. Nancy Delgado, por haberme inspirado desde el principio, siendo un ejemplo de excelencia como médico y como persona, por ser una gran maestra y sobre todo por ser una gran amiga para mí.

Al Dr. Luis Meillon, por las múltiples enseñanzas en las distintas aéreas de la Hematología, pero sobre todo por el apoyo en los momentos difíciles, por las palabras de aliento cuando las cosas no iban tan bien, por haberme ayudado a crecer como persona con su ejemplo y por toda la enseñanza a lo largo de estos tres años.

Al Dr. Eduardo Terreros, por siempre sacarme una sonrisa, aunque no quiera, por haberme enseñado a no perder la calma, pase lo que pase, siendo un ejemplo de fortaleza y al mismo tiempo de nobleza. Por los buenos consejos en todo momento.

Al Dr. Guillermo Gutiérrez por ser el mejor profesor, por su dedicación, cariño y entrega, por haberme hecho entender la importancia de preocuparse por los demás, y por haberme enseñado a ver las cosas que nadie ve.

Al Dr. Medrano por su apoyo y paciencia en todo momento. Y a la Dra. Guerrero por haber sido parte fundamental para realizar este trabajo. Al resto de mis profesores, Dr. Jony Ramos, Dr. Carlos Hernández, Dra. Gómez, Dr. Mendoza, por el tiempo invertido, el cariño y el aprendizaje.

Al Dr. Marco Jiménez por su apoyo en todo momento, a la Dra. Martha González y Dra. Contreras por ser un ejemplo de tenacidad y hacerme ver que los límites no existen.

A mis residentes de grado superior en algún momento, la Dra. Laura Yañez, por ser una excelente amiga y un ejemplo a seguir, por su nobleza y dedicación. Al Dr. Raúl Martínez, por ser un sensei desde el inicio de esta aventura. Al Dr. Arturo Partida por que a pesar de estar lejos, siempre ha estado pendiente de mí. Dra. Abril Flores, por su ejemplo, y cariño.

A Dany, Dafne, Priscila, Martin y Lecona, por haber caminado el mismo camino juntos desde hace dos años, y a Anahi, Diana y Manu por haberse integrado al grupo este último año. A todos gracias por haber compartido buenos y malos momentos, porque a pesar de ser en algunas cosas iguales y en otras diferentes, al final, hicieron el camino más llevadero, gracias por ser esa familia que se elige, siempre seremos los Hematochikillos.

Quiero agradecer de forma especial y dedicar este trabajo a un gran amigo, el Dr. Fernando Pérez Rocha, por haberme enseñado desde muchos años atrás el valor de la amistad, por haberme hecho entender el gran honor que es ser hematóloga, y formar parte de este grupo. Por los conocimientos, en el área médica y en el ámbito personal, por sus consejos, por los buenos y malos momentos, por estar siempre disponible para escuchar, y por haber confiado y creído siempre en mí y haberme permitido estar a su lado, acompañándolo hasta el último día. Por estar aun presente en todo momento, y porque sé que aquí seguirá, ya que vivirá por siempre en mi corazón.

DOCTORA
DIANA G. MENDEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA
JEFE DE SERVICIO HEMATOLOGÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA

DOCTORA
NANCY DELGADO LÓPEZ
ASESORA CLINICA
MEDICA ADSCRITA AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL HE CMN SXXI

DOCTORA
SUSANA GUERRERO RIVERA
ASESORA METOLÓGICA
JEFE DE DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante
COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI, D.F. SUR

FECHA **29/05/2017**

DRA. NANCY DELGADO LOPEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**CARACTERÍSTICAS CLINCIAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON
TROMBOCITOSIS ESENCIAL Y POLICITEMIA VERA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2017-3601-96

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

DATOS DEL ALUMNO:

Gudiño
Santos
Ericka Fabiola
Teléfono: 56 27 69 00 ext 21410
Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México.
Facultad o escuela: Facultad de medicina.
Médico residente de cuarto año de la especialidad de Hematología
Número de cuenta: 102003574
Matricula IMSS: 98376853
Correo: fabis41@hotmail.com

DATOS DEL ASESOR (ES):

Dra. Nancy Delgado López
Matrícula: 11239433
Médica adscrita servicio de Hematología
Adscripción: Hospital de Especialidades CMN SXXI "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Teléfono: 56 27 69 00 ext 21406
Correo: deln8@hotmail.com

Dr. Jesús Medrano Contreras
Matrícula: 10774483
Médico adscrito servicio de Hematología
Adscripción: Hospital de Especialidades CMN SXXI "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Teléfono: 56 27 69 00 ext 21406
Correo: jjesus1077@yahoo.com.mx

Dra. Susana Guerrero Rivera
Jefe de División de Investigación en Salud
Matricula: 8594007
Adscripción: Hospital de Especialidades CMN SXXI "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Teléfono: 56 27 69 00 ext 20998
Correo: susana_g23@yahoo.com.mx

DATOS DE LA TESIS:

TITULO: Características clínicas y respuesta al tratamiento de los pacientes con Trombocitosis Esencial y Policitemia Vera en un hospital de tercer nivel
Número de páginas: 43
Año: 2018
Número de registro: R-2017-3601-96

ÍNDICE

RESUMEN	8
MARCO TEÓRICO.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
OBJETIVOS.....	24
MATERIALES Y METODOS	25
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	33
ANALISIS ESTADISTICOS.....	34
ASPECTOS ETICOS.....	35
RESULTADOS	35
DISCUSIÓN.....	47
CONCLUSIONES.....	51
BIBLIOGRAFÍA.....	53

RESUMEN

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON TROMBOCITOSIS ESENCIAL Y POLICITEMIA VERA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

ANTECEDENTES: Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) crónicas, son desórdenes clonales de las células madre, en las cuales se incluyen la Trombocitemia Esencial (TE), Policitemia vera (PV), la Mielofibrosis Primaria y Leucemia Mieloide Crónica (LMC). Estas patologías son poco frecuentes, sin embargo, resulta interesante conocer las características demográficas de los pacientes en nuestra población.

OBJETIVO: Describir las características clínicas y la respuesta al tratamiento de los pacientes con TE y PV manejados en el Hospital de Especialidades CMN SXXI IMSS.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio transversal en el cual fueron incluidos pacientes adultos con diagnóstico de TE y PV de la clínica de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas de acuerdo a los criterios de la OMS, se realizó la revisión de expedientes de los desde enero de 2016 a Junio de 2017.

RESULTADOS: Encontramos que la media de edad al diagnóstico en PV fue de 55.8 años y en TE de 59 años, teniendo en el caso de PV comorbilidades un 68.8% y en TE 78.8% de los casos. En relación a los síntomas al diagnóstico en PV 68.8% los presentaban, siendo lo más común la presencia de cefalea y en el caso de TE solo 46.3% se encontraron sintomáticos, principalmente con astenia y adinamia.

En el caso de TE el tratamiento inicial fue con Hidroxiurea y para PV con flebotomías, encontrándose al momento en ambos grupos la mayoría en tratamiento de segunda línea.

El principal efecto adverso con INF fue astenia y adinamia, síntomas generales y para el caso de Hidroxiurea fueron las citopenias, principalmente neutropenia y anemia.

En el caso de PV el 81.3% se encuentra en respuesta completa y en TE el 82.3%. En ambos

grupos se empleó con mayor frecuencia ácido acetil salicílico como antiagregante plaquetario y solo en el grupo de TE, menos del 10% requirieron manejo con anticoagulación oral.

CONCLUSIONES: De forma general, pudimos observar que los datos encontrados en nuestra población son similares a lo observado en la literatura, salvo en algunos aspectos particulares de los pacientes con PV, lo cual puede ser consecuencia del reducido tamaño de muestra. Se destacó la importancia, de hacer énfasis en la clínica y en los estudios de laboratorio, MO y Bx de hueso como pilares en el diagnóstico de estas entidades dado que en nuestro medio no contamos con estudios moleculares de rutina. Con los fármacos con los que disponemos para uso en nuestros pacientes pudimos observar que la mayoría tiene buen control de la enfermedad, encontrándose en su mayoría en respuesta completa y con relativamente poca toxicidad asociada al tratamiento.

MARCO TEÓRICO

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) crónicas, son desordenes clonales de las células madre, que tienen ciertas características clínicas y genéticas específicas.^{1,2} Estas se conocen como NMP crónicas las cuales pueden dividirse en BCR-ABL positivas, siendo el caso de la Leucemia Mieloide Crónica, y en BCR ABL negativas siendo la Trombocitemia Esencial (TE), Policitemia vera (PV) y la Mielofibrosis (MF).³

La presentación de estas entidades suele ser con alteraciones en la biometría hemática con incremento en hemoglobina y hematocrito, leucocitosis y trombocitosis.

La TE se caracteriza por elevaciones sostenidas de la cuenta de plaquetas, debido a una expansión de la serie megacariocítica, mientras que en la PV se puede observar elevación de la cuenta en las tres líneas celulares, con predominio de hiperplasia eritroide.⁴

La PV y TE se asocian a un incremento en el riesgo de complicaciones trombóticas y hemorrágicas, así como riesgo de progresión a mielofibrosis y leucemia aguda. La presentación con trombosis o esplenomegalia ocurre en 30% de los pacientes.⁵

Un aspecto importante es que se debe entender la enfermedad y conocer las características demográficas para establecer estrategias de tratamiento y realizar planes de salud pública.^{3,6}

Los descubrimientos recientes en relación a la biología molecular de estas entidades y el desarrollo de nuevas terapias blanco farmacológicas hacen que los datos epidemiológicos sean necesarios para evaluar la gravedad de la enfermedad.^{7,8}

EPIDEMIOLOGIA

La TE Tiene una incidencia anual estimada en 1.5 por 100 mil habitantes en la población general. La edad media de presentación es de los 65 a 70 años, sin embargo se ha observado otro pico de incidencia entre los 30 y 40 años. Ocurre más frecuentemente en mujeres en

relación 2:1 con respecto a los hombres.⁵ En el caso de PV se estima una incidencia de 4-6 casos por millón de habitantes al año.⁷

El primer estudio que evaluó la prevalencia de PV y TE en una gran población en EU, fue realizado por Vanasse y cols. Se obtuvieron datos de seguros comerciales de Connecticut, Medicare y Medicaid para estimar la prevalencia de PV y TE.⁷

Realizaron algoritmos, para predecir la probabilidad de que un individuo con probable NMP, en realidad tenga PV o TE.⁷

Desde 2003, la prevalencia por edad para PV fue de 22 por 100.000 y 24 por 100.000 para TE. Se realizó una estimación al aplicar la prevalencia específica por edad de PV y TE a la población de los EE.UU. dando un estimado de 65,243 pacientes con PV y 71,078 pacientes con TE en 2003.⁷

Por otra parte en un estudio realizado por Mehta y cols., en Estados Unidos desde 2008 y 2010, en base a datos obtenidos de dos grandes centros de salud. Se describió una prevalencia de 44-57 por 100,000 habitantes y la TE de 38-57 por 100,000 habitantes.³

Deadmond, y cols., revisaron las incidencias de las NMP desde 1973 y datos sobre el subtipo de NMP desde 2001. Se observó que las mujeres jóvenes tienen mayor riesgo de presentar TE; los pacientes de raza negra de entre 35 y 49 años tienen un 69% de mayor riesgo de desarrollar TE en comparación con los blancos.⁶

Se realizó una revisión de los datos publicados en EMBASE del 1 de enero de 2000 al 6 diciembre 2012. Y la revisión en línea de los registros sanitarios arrojó que la incidencia de PV osciló entre 0,4 a 2,8 por 100 000 habitantes por año y la incidencia estimada de TE fue de 0,38 a 1,7 por 100 000 habitantes anuales. El adecuado entendimiento de las neoplasias ayuda a planificar la salud pública.⁸

De igual forma en Corea, Lim Y, y cols., analizaron la incidencia y supervivencia, así como el tratamiento, de dos grandes bases de datos entre 2003 y 2011, encontraron 4200 casos de NMP, siendo la más común TE con una incidencia de 2133 nuevos casos, seguido de PV con 1534 casos. La de NMP en hombres fue de 2200 casos, correspondiendo 63.5% a TE, y 12.9% a PV y en mujeres hubo una incidencia de NMP de 2000 casos, de los cuales 69.7% fueron TE y 12.3% PV.⁹

Roaldsnes C, y cols., estudiaron la incidencia, prevalencia y supervivencia de las NMP en Noruega durante 1993 a 2012, dividiendo este periodo en subgrupos cada 3 años y realizando un análisis de los datos en estos periodos de tiempo. Se identificaron 2453 personas con diagnóstico de NMP en ese periodo de 1993 a 2012, reportándose una incidencia global anual ajustada por edad para PV de 0.4 por 100 000 habitantes en el periodo de 1995 a 1997, que incrementó a 0.7 por 100,000, en el periodo de 2010 a 2012. En el caso de la TE esta entidad incrementó de 0.3 por 100 000 en el periodo de 1996 a 1997 a 1.0 por 100,000 en el periodo de 2010 a 2012. La prevalencia de PV fue de 9.2 por 100,000 y de TE 8.6 por 100,000.¹⁰

La tasa de supervivencia a 5 años de TE no presentó mejoría. El rango de mortalidad estimado fue de 1.9 por 100 000. Se llegó a la conclusión de que la incidencia de las NMP se duplicó y triplicó durante los periodos 2007-2012 comparado de 1995- 2006, y se pensó que este incremento puede estar en relación a la identificación de la mutación JAK2 y las medicaciones a las guías de la OMS 2008.¹⁰

En otro estudio realizado por Johansson P y cols., se estimó la incidencia de PV en 3 por cada 100 000 habitantes, y de trombocitosis esencial de 1.5 por cada 100 000 habitantes. Se vio que la supervivencia de los pacientes con TE tienen una mortalidad similar a la población general a comparación con los pacientes con PV en los que se vio mayor mortalidad al menos en los diagnosticados antes de 1990.¹¹

FISIOPATOLOGIA

En cuanto a su fisiopatología se han descrito mutaciones en estas entidades tales como JAK2, MPL y CALR. Estas se conocen como mutaciones iniciadoras o “driver”.²

Estas entidades se caracterizan por vías de señalización anormales de JAK-STAT, por las mutaciones previamente mencionadas, que tienen como consecuencia una proliferación anormal de las tres líneas celulares en la Médula ósea, con predominio de la línea eritroide en la PV y de los megacariocitos en la TE.⁴

En el caso del JAK2, la mutación de este gen es una mutación somática puntual que consiste en la sustitución de la valina en la posición 617 por fenilalanina (JAK2V617F) y se relaciona con la patogenia de la PV, presentándose hasta en un 90% de los casos, sin embargo, alrededor del 10 % de los pacientes con PV clásica no expresan esta mutación. De igual forma esta se puede presentar en otras enfermedades mieloproliferativas crónicas como la MP y TE, por lo que no se debe tomar como patognomónica en el diagnóstico de PV. También se ha visto que algunos pacientes con PV negativos a esta mutación, presentan una mutación similar en el exón 12 de la JAK2 que se asocia a eritrocitosis, pero sin panmielosis.²

En el caso de la TE, además de la presencia de JAK2 hasta en el 60% de los casos, se ha observado un defecto en los receptores de la trombopoyetina en megacariocitos que se denominan c-MPL los cuales son hipersensibles a la acción de la trombopoyetina, haciendo por tanto que exista un incremento de la proliferación de megacariocitos y de la producción de plaquetas.²

CUADRO CLINICO

En el caso de la TE un gran número de pacientes cursan asintomáticos (hasta un 36%), mientras que el resto pueden presentar diversos síntomas de tipo vasomotor como cefalea, disnea, alteraciones visuales, eritromelalgia y complicaciones más serias como hemorragias y

eventos vasculares. Puede haber además leucocitosis, esplenomegalia, prurito, artropatía, y alteraciones neurológicas.⁵

En la PV la mayoría de los pacientes suelen encontrarse asintomáticos, siendo casi siempre un hallazgo de laboratorio, sin embargo puede presentar algunos síntomas inespecíficos hasta en el 50% de los casos, tales como prurito generalizado, astenia, pérdida de peso, sudoración, molestias abdominales; en otro casos una tercera parte de los pacientes pueden presentar episodios de trombosis tanto arteriales como venosas, antes del diagnóstico y un 40 a 60% a los 10 años del mismo. Dentro de los eventos de tipo arterial destacan accidentes vasculares cerebrales, angina, infarto, claudicación intermitente, y dentro de los de tipo venoso pueden presentar trombosis venosa profunda, o trombosis a nivel abdominal (portal, esplénica, mesentérica, síndrome de Budd-Chiari, etc.); de igual forma pueden presentar datos de insuficiencia vascular periférica como eritromelalgia, dolor en piernas; eventos hemorrágicos como epistaxis, gingivorragia hasta en un 15 a 30% de los casos. Hasta el 60% de los pacientes presenta síntomas neurológicos como cefalea, parestesias, vértigo y alteraciones visuales.⁴

DIAGNOSTICO

En relación al diagnóstico de TE y PV se ha visto que las características de la MO son la piedra angular. Recientemente con las mutaciones descubiertas como JAK2 V617F, CALR y MPL se ha visto que estas también tienen utilidad en el proceso diagnóstico.²

En el caso de PV se espera la presencia de la mutación en JAK2, y su ausencia aunada a niveles incrementados de EPO hace que el diagnóstico sea poco probable; esta mutación de igual modo podemos observarla en TE en un 60% de los casos.^{2,6}

En pacientes con TE con JAK2 no mutado expresan mutaciones en CALR en un 22% o MPL en 3% y el 15% de los pacientes pueden ser triple negativos. Sin embargo estos estudios de mutaciones no sustituyen el análisis morfológico de la Médula ósea.²

Para el diagnóstico de estas entidades se cuenta con los criterios de la OMS; cuyos últimos cambios fueron realizados en 2014 como se muestra en la *tabla 1*.²

En el caso de PV para el diagnóstico se requiere la presencia de los 3 criterios mayores o los primeros dos criterios mayores y un criterio menor, mientras que para TE requiere la presencia de los 4 criterios mayores o 3 criterios mayores y 1 menor.²

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICO PARA POLICITEMIA VERA Y TROMBOCITOSIS ESENCIAL²

CRITERIOS DIAGNOSTICOS	POLICITEMIA VERA	TROMBOCITOSIS ESENCIAL
MAYORES	1) Hb > 16.5 g/dL (Hto >49%) en hombres o >16 g/dL (49%) en mujeres. 2) Mieloproliferación trilineal de MO con megacariocitos pleomórficos. 3) Presencia de la mutación JAK2.	1) Cuenta plaquetaria superior a 450 mil 2) Proliferación de megacariocitos en MO con características morfológicas maduras. 3) Que no tenga criterios diagnósticos según la OMS de LMC, PV, MFP, SMD o alguna otra neoplasia mieloide. 4) Presencia de mutación JAK2, CALR o MPL.
MENORES	Niveles por debajo de lo normal de EPO.	Presencia de un marcador clonal o ausencia de evidencia de una trombocitosis reactiva.

Dado que existen muchos aspectos controvertidos en cuanto al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes con TE se realizó un estudio por Besses C, y cols., publicado en 2016, en el cual emplearon el método Delphi con un grupo de expertos para identificar en que grado estaban de acuerdo con los criterios de diagnóstico, el pronóstico y pautas de tratamiento de TE.¹²

Se formaron bloques de preguntas en cuanto a diagnóstico, estratificación de riesgo, objetivos de tratamiento y estrategias de tratamiento.

En el consenso realizado, dentro de los puntos más importantes a destacar fueron que para el diagnóstico es necesario realizar un panel de mutaciones genéticas primero para JAK2V617F, luego CALR y por último MPL. Además se vio que existe correlación entre la

mutación de JAK2V617F y mayor riesgo de trombosis. El diagnóstico por biopsia de MO, debe ser realizado por un experto.¹²

TRATAMIENTO

La terapia en estos pacientes está reservada para aquellos con enfermedad de alto riesgo. Lo que significa que en ocasiones excluye a una población con morbilidad asociada a los síntomas que afecta su calidad de vida y supervivencia, situación que debe considerarse.⁴

El objetivo del tratamiento de la PV y la TE esencial, es disminuir el riesgo de trombosis. Además de que se ha visto que la hiperviscosidad sanguínea que se puede presentar en la PV es causa importante de alteraciones vasculares que afectan de forma importante la mortalidad y la morbilidad en estos pacientes.¹⁴

Un aspecto importante es que previo al inicio de tratamiento se debe establecer el riesgo de estas entidades y en base a dicha estratificación, decidir el manejo¹³. En las *tablas 2 y 3* se muestra la clasificación de riesgo para TE con o sin estudio de mutaciones respectivamente. Y en la *tabla 4* se muestra la clasificación de riesgo para PV.

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE RIESGO PARA TROMBOCITOSIS¹³

TROMBOCITOSIS ESENCIAL	CARCTERÍSTICA
MUY BAJO RIESGO	Ausencia de historia de trombosis -Edad menor a 60 años -JAK2/MPL no mutado.
RIESGO BAJO	- Ausencia de trombosis - Edad menor de 60 años - JAK 2/MPL mutado
RIESGO INTERMEDIO	- Edad mayor de 60 años - Sin historia de trombosis - JAK2 mutado
RIESGO ALTO	- Historia de trombosis - Edad mayor de 60 años. 13, 16

TABLA 3. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE RIESGO PARA TROMBOCITOSIS (SI NO SE CUENTA CON PANEL DE MUTACIONES)⁵

TROMBOCITOSIS ESENCIAL	CARCTERÍSTICA
RIESGO BAJO	- Cifra plaquetaria < 1500 000 - Edad menor de 60 años - Ausencia de historia de trombosis
RIESGO ALTO	- Cifra plaquetaria > 1500 000 - Edad mayor de 60 años. ^{13, 16} - Historia de trombosis

TABLA 4. CLASIFICACIÓN DE RIESGO PARA POLICITEMIA VERA¹³

POLOCITEMIA VERA	CARCTERÍSTICA
RIESGO BAJO	- Edad menor de 60 años - Ausencia de historia de trombosis
RIESGO ALTO	- Edad mayor de 60 años - Historia de trombosis

Dentro de los objetivos de tratamiento el grupo de ELN (European LeukemiaNet) establece como objetivo de tratamiento en PV un hematocrito inferior a 45% en varones y 42% en mujeres.¹⁴

El tratamiento de pacientes con PV de bajo riesgo consiste en flebotomías para alcanzar una meta de Hto menor a 45% y dosis bajas de aspirina (81 mg).²

En pacientes con TE de bajo riesgo el tratamiento de primera línea es la observación o dosis bajas de aspirina, la terapia de citorreducción está indicada en pacientes de alto riesgo, siendo el objetivo terapéutico alcanzar una cifra plaquetaria menor a 400 mil.

En pacientes con historia de trombosis venosa se debe administrar anticoagulación sistémica en vez de aspirina únicamente. En ambas entidades se considera de primera línea como fármaco citorreductor la hidroxiurea según la ELN, incluso en pacientes menores de 40 años, cuyo uso debe ser considerado de forma cuidadosa y de segunda línea el interferón y busulfán.^{2,12}

Los inhibidores de JAK2 han venido a transformar la terapia de las NMPs, mejorado los síntomas. Sin embargo su uso en ocasiones se ha visto limitado por los efectos adversos. De

cualquier forma, se ha visto que son de utilidad y que pueden usarse en conjunto con otros fármacos, como agentes antifibróticos, inhibidores de telomerasa, etc.¹

El uso de Ruxolitinib se ha visto limitado en PV únicamente a pacientes con prurito o esplenomegalia sintomática, refractaria a hidroxiurea, interferón alfa o busulfán.²

Este fármaco ha mostrado su mayor utilidad en la mielofibrosis primaria, en menor medida en los otros NMP, sin embargo a largo plazo no se tienen datos sobre seguridad y eficacia.¹

Se considera necesario, evaluar de forma periódica la eficacia, adherencia y efectos adversos del tratamiento.¹²

Se realizó una encuesta a médicos de nueve países europeos en octubre de 2009 y mayo 2010, para determinar los criterios de inicio de tratamiento, y las razones para cambiar de una terapia a otra en pacientes con TE.⁵ Se observó que la mayoría de los pacientes que reciben terapia citorreductora de primera línea, fueron tratados con hidroxycarbamida en un 63% a 71%, mientras que la mayoría de los pacientes en segunda línea, recibieron anagrelide en un 51 a 60%. Dentro de los factores para realizar cambio de tratamiento fue la eficacia del mismo en 47 a 58%.⁵

En niños con PV y TE, se recomienda el uso de fármacos citorreductores solo como última opción.¹⁴

En relación al estudio mencionado previamente de Besses C, y cols., la mayoría de los expertos coincidieron en iniciar citorreducción en caso de trombocitosis mayor de 1 500 000 plaquetas. Además la aparición de trombosis durante la evolución clínica se consideró como criterio para iniciar la terapia de citorreducción. La mayoría coincidió en que el objetivo de tratamiento apropiado era normalizar la cuenta plaquetaria. La elección del tratamiento debe considerar la edad del paciente, la calidad de vida y la expectativa de vida. No recomendaron la citorreducción ante la presencia de leucocitosis, dado que no hay estudios que lo avalen. No se consideró al interferón como tratamiento de primera línea en pacientes jóvenes. El

busulfán no se consideró una opción terapéutica en TE, sin embargo se ha visto utilidad en pacientes ancianos o resistentes o intolerantes a la Hidroxiurea.¹²

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se menciona que en TE y PV para hablar de respuesta se requiere la normalización de los signos y síntomas de la enfermedad, normalización de las cuentas en sangre periférica, ausencia de eventos vasculares y la ausencia de signos y síntomas de la enfermedad. Otro aspecto importante es que para considerar el tiempo de duración de la respuesta debe ser de al menos 12 semanas.¹⁵ En la *tabla 5*, se muestran los criterios de respuesta para TE y en la *tabla 6* se muestran los criterios de respuesta para PV.

TABLA 5. CRITERIOS DE RESPUESTA PARA TROMBOCITOSIS ESENCIAL¹⁵

CRITERIOS DE RESPUESTA PARA TROMBOCITOSIS ESENCIAL	
	CRITERIO
REMISION COMPLETA	
A	Resolución duradera (mayor de 12 semanas) de los signos asociados a la enfermedad incluyendo la hepatoesplenomegalia, y mejoría importante de los síntomas. Y
B	Normalización duradera de las cuentas en sangre periférica, definida como una cuenta plaquetaria menor a 400 mil, leucocitos menores a 10 mil y ausencia de leucoeritroblastosis. Y
C	Ausencia de signos de progresión de la enfermedad y ausencia de eventos hemorrágicos o trombóticos. Y
D	Remisión histológica de la MO, definida como la desaparición de la hiperplasia megacariocítica y ausencia de fibrosis reticulínica mayor a grado 1.
REMISION PARCIAL	
A	Resolución duradera (mayor de 12 semanas) de los signos asociados a la enfermedad incluyendo la hepatoesplenomegalia, y mejoría importante de los síntomas. Y
B	Normalización duradera de las cuentas en sangre periférica, definida como una cuenta plaquetaria menor a 400 mil, leucocitos menores a 10 mil y ausencia de leucoeritroblastosis. Y
C	Ausencia de signos de progresión de la enfermedad y ausencia de eventos hemorrágicos o trombóticos. Y
D	Sin remisión histológica en medula ósea, definida como persistencia de la hiperplasia megacariocítica.
SIN RESPUESTA	Cualquier respuesta que no entre en remisión parcial
ENFERMEDAD PROGRESIVA	Transformación en policitemia vera, mielofibrós post-TE, síndrome mielodisplásico o leucemia aguda.

TABLA 6. CRITERIOS DE RESPUESTA PARA POLICITEMIA VERA¹⁵

CRITERIOS DE RESPUESTA PARA POLICITEMIA VERA	
	CRITERIO
REMISION COMPLETA	
A	Resolución duradera (mayor de 12 semanas) de los signos asociados a la enfermedad incluyendo la hepatoesplenomegalia, y mejoría importante de los síntomas. Y
B	Normalización duradera de las cuentas en sangre periférica, definida como Hto menor de 45% sin flebotomías, plaquetas menores de 400 mil y leucocitos menores de 10 mil. Y
C	Ausencia de signos de progresión de la enfermedad y ausencia de eventos hemorrágicos o trombóticos. Y
D	Remisión histológica de la MO, definida como la desaparición de la hiperplasia megacariocítica y ausencia de fibrosis reticulínica mayor a grado 1.
REMISION PARCIAL	
A	Resolución duradera (mayor de 12 semanas) de los signos asociados a la enfermedad incluyendo la hepatoesplenomegalia, y mejoría importante de los síntomas. Y
B	Normalización duradera de las cuentas en sangre periférica, definida como Hto menor de 45% sin flebotomías, plaquetas menores de 400 mil y leucocitos menores de 10 mil. Y
C	Ausencia de signos de progresión de la enfermedad y ausencia de eventos hemorrágicos o trombóticos. Y
D	Sin remisión histológica en medula ósea, definida como persistencia de hiperplasia trilineal.
SIN RESPUESTA	Cualquier respuesta que no entre en remisión parcial
ENFERMEDAD PROGRESIVA	Transformación en mielofibrósis, síndrome mielodisplásico o leucemia aguda.

Para ambas entidades la respuesta molecular no se requiere para definir respuesta parcial o completa. La evaluación de esta requiere análisis de granulocitos en SP, la respuesta completa se define como la erradicación de una anomalía preexistente. La respuesta parcial solo aplica para pacientes con al menos 20% de alelos mutantes en la determinación basal y se define como una disminución de 50% en los alelos.¹⁵

PRONOSTICO

En relación al pronóstico, la supervivencia global en los pacientes con PV se estima de 14 años y para TE de 20 años. En pacientes menores de 60 años, es mayor, siendo de 24 años para PV y de 33 años para TE. Las tasas de transformación leucémica a 20 años es de menos de 10% para PV y de 5% para TE.¹⁶

Se realizó un estudio por la Clínica Mayo en Italia con 1581 pacientes, observándose una supervivencia global de 19.8 años en TE y de 13.5 años para PV, las medianas

correspondientes para los pacientes menores de 60 años, fueron de 32.7 años para TE y 23.8 para PV.²

Las NMP, son entidades clonales de las células madre, también conocidas como NMP crónicas BCR-ABL negativas, dentro de las cuales se incluyen la TE, la PV y la MF. Estas entidades pueden tener presentaciones clínicas distintas, sin embargo la importancia de la PV y TE radica en un notable incremento en el riesgo de complicaciones trombóticas y hemorrágicas, así como riesgo de progresión a mielofibrosis y leucemia aguda.

Por lo tanto la importancia de conocer las características epidemiológicas de estas entidades, nos puede llevar al planteamiento de estrategias para el manejo de estos pacientes, con la finalidad de evitar las complicaciones asociadas, y por tanto disminuir la morbimortalidad.

Por lo tanto consideramos que este estudio al ser realizado en un centro de referencia como nuestro hospital, el cual cuenta con una gran población de pacientes con TE y PV, podrá brindar información importante sobre la presentación clínica, complicaciones asociadas a la enfermedad y relacionadas al tratamiento, así como la respuesta al mismo, con la finalidad de poder considerar esta información para plantear las necesidades de estos pacientes, así como definir de forma clara las estrategias diagnósticas y terapéuticas requeridas para el manejo adecuado de esta población y así disminuir la morbimortalidad asociada a estas patologías.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se tiene poca información a nivel nacional e internacional en relación a la epidemiología de los síndromes mieloproliferativos crónicos particularmente de TE y PV. Se han realizado algunos estudios a nivel internacional ante la falta de dicha información, con la finalidad de establecer la incidencia y prevalencia de la enfermedad, estimándose para TE una incidencia anual de 1.5 por 100 mil habitantes en la población general y en el caso de PV una incidencia de 4-6 casos por millón de habitantes al año, sin embargo no se cuenta con datos epidemiológicos contundentes. En México se desconoce la incidencia de las NMP, en un intento para arrojar información en relación a dichos síndromes se decidió evaluar las características clínicas y demográficas y la respuesta a tratamiento de los pacientes caucios en la clínica de mieloproliferativos de la UMAE HE del CMN S. XXI.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las características clínicas y la respuesta al tratamiento de los pacientes con Trombocitosis Esencial y Policitemia Rubra Vera en el Hospital de Especialidades CMN SXXI IMSS?

OBJETIVO PRIMARIO

Describir las características clínicas y la respuesta al tratamiento de los pacientes con trombocitosis esencial y policitemia rubra vera manejados en el Hospital de Especialidades CMN SXXI IMSS

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir la estratificación de los pacientes por riesgo en TEP y PRV**
- Describir la respuesta al tratamiento en pacientes con trombocitosis esencial y policitemia rubra vera
- Describir frecuencia de progresión a mieofibrosis y/o leucemia aguda

MATERIALY MÉTODOS.

TIPO DE ESTUDIO:

- Transversal.

UNIVERSO DE TRABAJO

- Pacientes adultos atendidos en la clínica de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas del servicio de Hematología con diagnóstico confirmado de Trombocitemia Esencial y Policitemia Vera

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes hombres o mujeres mayores de 18 años de edad.
- Diagnóstico de trombocitemia esencial primaria de acuerdo a los criterios diagnósticos de la OMS.²
- Diagnostico de Policitemia vera de acuerdo a los criterios diagnósticos de la OMS²

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Diagnóstico de mielofibrosis primaria u otro síndrome mieloproliferativo
- Diagnóstico de leucemia mieloide crónica BCR-ABL positivo
- Presencia de alguna segunda neoplasia

Tabla 6. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:

	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona	Intervalo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha del diagnóstico	Cuantitativa continua	Años
Género	En la clasificación de especies o taxonomía, es una unidad para la clasificación de organismos; se ubica entre la familia y la especie; así, un género es un grupo que reúne a varias especies emparentadas, sin embargo, existen algunos géneros que son monoespecíficos.	El término distingue los aspectos atribuidos a hombres y mujeres desde un punto de vista social de los determinados biológicamente	Cualitativa nominal	1.- Hombre 2.- Mujer

Trombocitosis Esencial	1) Cuenta plaquetaria superior a 450 mil 2) Proliferación de megacariocitos en MO con características morfológicas maduras. 3) Que no tenga criterios diagnósticos según la OMS de LMC, PV, MFP, SMD o alguna otra neoplasia mieloide. 4) Presencia de mutación JAK2, CALR o MPL.	Síndrome mieloproliferativo crónico, caracterizado por trombocitosis en sangre periférica, con cuenta plaquetaria mayor a 450 mil, ausencia de rearreglo BCR-ABL. Hiperplasia de megacariocitos en MO	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Policitemia Vera	1) Hb > 16.5 g/dL (Hto >49%) en hombres o >16 g/dL (49%) en mujeres. 2) Mieloproliferación trilineal de MO con megacariocitos pleomórficos. 3) Presencia de la mutación JAK2	Síndrome mieloproliferativo crónico, caracterizado principalmente por incremento en la cifra de Hb y Hto con ausencia de rearreglo BCR-ABL. Hiperplasia eritroide MO	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Comorbilidades	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas.	Presencia de alguna otra enfermedad, además del padecimiento hematológico de base, que además predisponga a riesgo de hemorragia o trombosis	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Hipertensión arterial sistémica	Incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea por encima de los límites normales sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular.	Incremento de la cifra de presión arterial por encima de los valores normales, que amerita manejo médico.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Otra patología cardiovascular	Puede englobar a cualquier padecimiento del corazón o resto del sistema cardiovascular.	Presencia de alguna enfermedad cardíaca que puede incrementar el riesgo de trombosis o hemorragia o que ocurre en este caso como consecuencia de la enfermedad hematológica	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Tabaquismo	Adicción al consumo de tabaco provocada principalmente por uno de sus componentes más activos, la nicotina.	Consumo de tabaco, es considerado un factor de riesgo cardiovascular.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Diabetes Mellitus tipo 2	Trastorno metabólico caracterizado por incremento en los niveles de glucosa sanguíneos en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina.	Alteración metabólica que se caracteriza por un incremento en la cifra de glucosa, que amerita manejo médico y se considera un factor de riesgo cardiovascular.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si

Anticonceptivos Orales	Medicamento que contiene diversas hormonas, y se utiliza como anticonceptivo, para evitar el embarazo	Medicamento con contenido de hormonas, entre ellas estrógenos, que incrementan el riesgo de trombosis	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Insuficiencia hepática	Incapacidad del hígado para llevar a cabo su función sintética y metabólica como parte de la fisiología normal.	Incapacidad del hígado para llevar a cabo su función sintética y metabólica como parte de la fisiología normal. Factor a considerar previo al inicio de algunos tratamientos	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Enfermedad Renal Crónica	Pérdida progresiva (por 3 meses o más) e irreversible de las funciones renales, y su grado de afección se determina con un filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1.73 m ²	Perdida de la función renal, que se debe considerar previo al inicio de algunos tratamientos.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Patología psiquiátrica	Alteraciones en procesos del razonamiento, comportamiento, facultad de reconocer la realidad y las emociones, que tiene como causa la interacción entre factores biológicos, sociales y psicológicos, y con frecuencia es posible identificar y tratar una causa orgánica subyacente.	Alguna alteración que afecta procesos mentales tales como razonamiento, comportamiento, emociones, que se debe considerar antes del inicio de algunos fármacos, como el interferon alfa que puede incrementar dicha sintomatología como efecto adverso.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Patología del aparato locomotor	Enfermedad que afecta al sistema osteomuscular.	Enfermedad que afecta al sistema osteomuscular, que puede verse incrementada por el uso de algunos fármacos como interferón.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Hipotiroidismo	Trastorno endocrino producido por un déficit de hormonas tiroideas, ocasionado por una alteración en la glándula tiroidea, o a nivel de hipófisis.	Deficiencia de hormonas tiroideas por alteración en la tiroides, hipófisis, o por antecedente de tiroidectomía. Puede haber alteraciones de la función tiroidea con el uso de interferón.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Hipertiroidismo	Trastorno metabólico en el que el exceso de función de la glándula tiroidea conlleva a una hipersecreción de hormonas tiroideas T4 libre o T3, con niveles anormalmente elevados de estas.	Trastorno en el cual existe un exceso de producción de hormonas tiroideas por una alteración en la tiroides o hipófisis. Puede haber alteraciones de la función tiroidea con el uso de interferón.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si

Efecto adverso asociado al tratamiento	Cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas.	Cualquier reacción nociva, no deseada, producto del manejo otorgado a un paciente con un fármaco a dosis adecuadas	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Astenia	Síntoma caracterizado por una sensación generalizada de cansancio, fatiga, debilidad física y psíquica, presente en varios trastornos.	Síntoma caracterizado por fatiga y debilidad.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Adinamia	Síntoma que produce debilidad muscular con fatiga fácil; puede ser caracterizado por la ausencia de movimiento o reacción, lo que puede llevar a un estado de postración, de causas físicas o psicológicas.	Presencia de debilidad muscular, fatigabilidad.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Prurito	Hormigueo peculiar o irritación incómoda de la piel que conlleva un deseo de rascar la parte en cuestión	Sensación de comezón que puede ser localizada o generalizada.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Pérdida de peso	Reducción de la masa corporal, de un individuo o animal. Puede ser por pérdida de líquidos, grasa, músculo o tejido conectivo.	Disminución de la masa corporal, medido en kilogramos.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Saciedad temprana	Percepción que tiene el cuerpo humano de no tener necesidad inmediata de ingesta de alimentos, de forma precoz.	Percepción de no tener necesidad inmediata de ingesta de alimentos tras haber comenzado a comer los mismos.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Pesadez flanco izquierdo	Sensación de peso, molestia o incomodidad a nivel abdominal.	Sensación de molestia presentada a nivel abdominal en flanco izquierdo, que se relaciona con la presencia de esplenomegalia.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Eritromelalgia	Enfermedad vascular periférica rara que se manifiesta por crisis repetidas de rubicundez, hipertermia y dolor en manos y pies, que se desencadenan por el calor, teniendo sensación de quemadura dolorosa debido por una vasodilatación aguda.	Enrojecimiento de manos y pies, acompañada de dolor, y sensación de quemadura que suele ser secundario a vasodilatación, se observa frecuentemente en Policitemia Vera.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Cefalea	Dolor de cabeza	Dolor de cabeza	Cualitativa nominal	0=No 1=Si

Somnolencia	Pesadez y torpeza de los sentidos motivadas por el sueño Ganas de dormir.	Sensación de tener necesidad de dormir.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Rubicundez	Color rojo que se presenta como fenómeno morbosos en la piel y mucosas.	Enrojecimiento de piel y mucosas, que puede asociarse en este caso a incremento de las cifras de Hb.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Mareo	Malestar que ocasiona pérdida de estabilidad y a veces de la consciencia	Sensación de pérdida de estabilidad y equilibrio.	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Acufenos	Sensación auditiva anormal que no está producida por un estímulo externo.	Sensación auditiva, que no proviene de un estímulo externo	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Fosfenos	Sensación visual producida por la excitación mecánica de la retina o por una presión sobre el globo ocular	Sensación visual que no proviene del exterior, producida por la excitación de la retina o por presión en el globo ocular	Cualitativa nominal	0=No 1=Si
Hemoglobina	Proteína encargada del transporte de O ₂ en la sangre	Determinación del nivel de la proteína encargada del transporte de O ₂ en la sangre.	Cuantitativa continua	Cifra e g/dL
Hematocrito	Porcentaje que ocupa la fracción solida de una muestra de sangre anticoagulada, al separarse del plasma.	Determinación del porcentaje que ocupa la fracción sólida de la sangre	Cuantitativa continua	Porcentaje
Leucocitos	Grupo de células sanguíneas que son ejecutoras de respuesta inmunitaria, interviniendo en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infeccioso.	Determinación del valor del grupo de células sanguíneas que son ejecutoras de respuesta inmunitaria.	Cuantitativa continua	Valor absoluto
Neutrófilos	Son un subtipo de leucocitos también conocidos como polimorfonucleares.	Determinación de la cantidad de granulocitos.	Cuantitativa continua	Valor absoluto
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares, carentes de núcleo cuyas células precursoras son los megacariocitos.	Determinación de la cantidad de los fragmentos celulares involucrados en la hemostasia.	Cuantitativa continua	Valor absoluto
Deshidrogenasa láctica	Enzima catalizadora que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, como corazón, hígado, riñón, músculo, glóbulos rojos. Su elevación en suero traduce que un órgano o tejido ha sido lesionado y también es un índice de proliferación en el seguimiento de una neoplasia.	Enzima producto de la lesión de un órgano, que traduce de cierto modo el grado de proliferación de una neoplasia	Cuantitativa continua	Cantidad en U/L

Tamaño de bazo	El bazo es un órgano cuya función principal es la destrucción de células rojas viejas. Forma parte del sistema linfático. Suele tener una longitud de 13 cm, un ancho de 8.5 cm y un grosor de 3.5 cm así como un peso de 100-250 g aproximadamente	Tamaño en cm de este órgano encargado de la destrucción de eritrocitos senescentes. Puede incrementar su tamaño como consecuencia de algunos trastornos mieloproliferativos o linfoproliferativos.	Cuantitativa continua	Centímetros
BCR-ABL	Proteína de fusión BCR-ABL (ABL es una tirosina cinasa), resultado de la traslocación del cromosoma Filadelfia t(9:22)	Medición de la presencia o ausencia de la proteína de fusión resultado de la traslocación 9:22 que debe estar ausente en la TE y PV	Cualitativa nominal	0= No se realizó 1= Si se realizó
JAK-2 V617F	Mutación del gen JAK2, situado en el cromosoma 9, que ocurre por sustitución de una valina por una fenilalanina en el codón 617. Esta mutación codifica enzimas tirosina cinasa que producen activación y crecimiento celular independiente de los factores de crecimiento celulares.	Medición de la presencia de la mutación del gen JAK2, que es una tirosina cinasa que al estar mutada permite el crecimiento celular independiente de factores de crecimiento celulares, suele estar presente en la mayoría de los casos de PV	Cualitativa nominal	1= Negativo 2= Positivo
Niveles de eritropoyetina	Medición de las cantidades de factor estimulante eritropoyético, que es una citocina glicoprotéica que estimula la formación de eritrocitos.	Medición de los niveles de este factor estimulante, cuyos niveles elevados sirven para descartar la presencia de PV	Cuantitativa continua	Cantidad
Aspirado de médula ósea Realización Utilidad Hiperplasia de megas Hiperplasia eritroide	Extracción de una suspensión de células del interior del hueso. La médula ósea se encuentra en la parte hueca de la mayoría de los huesos y es el órgano donde se forman todas las células de la sangre.	Extracción de una suspensión de células que se encuentran en la parte hueca de los huesos, siendo la médula ósea el órgano donde se forman todas las células de la sangre. Nos sirve para el diagnóstico de muchas patologías hematológicas.	Cualitativa nominal	No = 0 Si = 1
Aspirado de médula ósea Celularidad Megacariocitos por campo % de blastos	Extracción de una suspensión de células del interior del hueso. La médula ósea se encuentra en la parte hueca de la mayoría de los huesos y es el órgano donde se forman todas las células de la sangre.	Extracción de una suspensión de células que se encuentran en la parte hueca de los huesos, siendo la médula ósea el órgano donde se forman todas las células de la sangre. Nos sirve para el	Cuantitativa continua	0= Celularidad en porcentaje 1= Número de megacariocitos por campo 2= Porcentaje de blastos

		diagnóstico de muchas patologías hematológicas.		
Biopsia de Médula Ósea - Realización - Utilidad - Hiperplasia de megas - Hiperplasia eritroide - Fibrosis	Procedimiento por el que se extrae una pequeña muestra de hueso con médula ósea en su interior, habitualmente del hueso de la cadera.	Extracción de una porción de hueso, que incluye cortical y hueso esponjoso con la finalidad de valorar la arquitectura de la médula ósea.	Cualitativa nominal	No = 0 Si =1
Biopsia de Médula Ósea - Celularidad - Megacariocitos mm ² - % de blastos - Grado de fibrosis	Procedimiento por el que se extrae una pequeña muestra de hueso con médula ósea en su interior, habitualmente del hueso de la cadera.	Extracción de una porción de hueso, que incluye cortical y hueso esponjoso con la finalidad de valorar la arquitectura de la médula ósea.	Cuantitativa continua	0= Celularidad en porcentaje 1= Número de megacariocitos por mm ² 2= Porcentaje de blastos 3= grado de fibrosis
Cariotipo	Conjunto de los pares de cromosomas de una célula de forma, tamaño y número característicos de cada especie.	Conjunto de los pares de cromosomas de una célula, se realiza el estudio del mismo, para determinar si existen alteraciones cromosómicas como causa de una patología hematológica.	Cualitativa nominal	Resultado descriptivo
Complicaciones asociadas a enfermedad	Acción o efecto de complicarse, como consecuencia de una alteración de la salud.	Alteraciones que pueden ocurrir como consecuencia de una alteración primaria de la salud, que incrementa la morbi-mortalidad en este grupo de pacientes.	Cualitativa nominal	1.Trombosis 2.Hemorragia
Estratificación de riesgo en Trombocitos Esencial¹³	Organización o disposición por clases o grupos de un daño o peligro	Se refiere a la organización por grupos en base ciertas características que otorgan la probabilidad de presentar un daño o peligro	Cualitativa ordinal	1.Riesgo bajo: Ausencia de trombosis, edad menor de 60 años y plaquetas menos de 1500 000 2. Riesgo alto: Historia de trombosis o edad mayor de 60 años. plaquetas mayores de 1500 000
Estratificación de riesgo en Policitemia Vera¹³	Organización o disposición por clases o grupos de un daño o peligro	Se refiere a la organización por grupos en base ciertas características que otorgan la probabilidad de presentar un daño o peligro	Cualitativa ordinal	1.- Riesgo bajo: < 60 años, sin antecedentes de trombosis. 2.- Riesgo alto: >60 años o con antecedentes de trombosis
Tratamiento	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas.	Medidas que se emplean con la finalidad curar o disminuir los síntomas de una enfermedad.	Cualitativa nominal	1.- Hidroxiurea 2.- Interferón 3.- Ácido acetil salicílico 4.- Flebotomía

Líneas de tratamiento	Numero de tratamientos que se administran para una enfermedad. Con frecuencia, forma parte de un conjunto estándar de tratamientos. Cuando un tratamiento no cura o produce efectos secundarios graves, se puede agregar otro tratamiento o remplazarlo con otro.	Numero de tratamientos o necesidad de cambio de tratamientos para el manejo de una enfermedad debido a la presencia de efectos secundarios del mismo o por falta de efectividad de estos.	Ordinal cual	Primera línea Segunda línea Tercera línea Cuarta línea
Respuesta al tratamiento¹⁵	Atenuación o desaparición en el paciente de los signos y síntomas de su enfermedad, como consecuencia de un tratamiento o de forma espontánea.	Se refiere a la disminución o desaparición de los signos y síntomas de la enfermedad y de ciertas características clínicas que la definen.	Cualitativa nominal	1.- Remisión parcial 2.- Remisión completa 3.- Sin respuesta 4.- Enfermedad progresiva
Tiempo de respuesta	Tiempo que transcurre entre la realización de una intervención y se obtiene el resultado esperado.	Tiempo que transcurre entre el inicio del tratamiento, hasta tener algún tipo de resultado favorable, ya se parcial o total.	Cuantitativa continua	Semanas

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Se realizó la recolección de datos de los expedientes clínicos de los pacientes de cualquier género, mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de TE o PV que se encuentran actualmente en seguimiento en la clínica de NMP del servicio de Hematología. Se recabó la información descrita en la tabla de variables.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizará estadística descriptiva, para variables cualitativas se determinaran frecuencias y proporciones y para cuantitativas se aplicara prueba para normalidad con Kolgomorov-Smirnov para los pacientes de TEP por tratarse de una muestra mayor a 50 pacientes y prueba de normalidad de Shapiro Wilk para PV por ser una muestra menor a 50 pacientes. Aquellas con distribución normal se mostraran medias y desviación estándar y aquellas con distribución libre mediana y rango intercuartil.

ASPECTOS ÉTICOS:

El protocolo fue aprobado por el comité de investigación y cuenta con número de registro: R-2017-3601-96.

RESULTADOS

En total se incluyeron en el estudio 97 pacientes, de los cuales 81 (83.5%) tenían el diagnóstico de Trombocitosis esencial y 16 (16.5) de Policitemia Vera.

Resultados obtenidos en el grupo de pacientes con Policitemia Vera

Dentro de los resultados reportados pudimos observar para el grupo de PV, mayor prevalencia en el género masculino, siendo de 56.3%, con una edad media al diagnóstico de 55.8 años. (Tabla 7)

CARACTERISTICAS DE LA POBLACIÓN CON POLICITEMIA VERA	
GÉNERO	Femenino → 43.8 % Masculino → 56.3 %
EDAD MEDIA AL DIAGNÓSTICO	55.8 años
COMORBILIDADES	Presentes → 68.8% Ausentes → 31.3%

TABLA 7. CARACTERISTICAS DE LA POBLACIÓN EN EN PV

El 68.8% de los pacientes presentaba alguna comorbilidad, dentro de estas las más frecuentes fueron HAS (37.5%) y tabaquismo (37.5%), y en segundo lugar DM2 (18.8%), y alguna otra patología del aparato cardiovascular en un 18.8% (Figura 1).

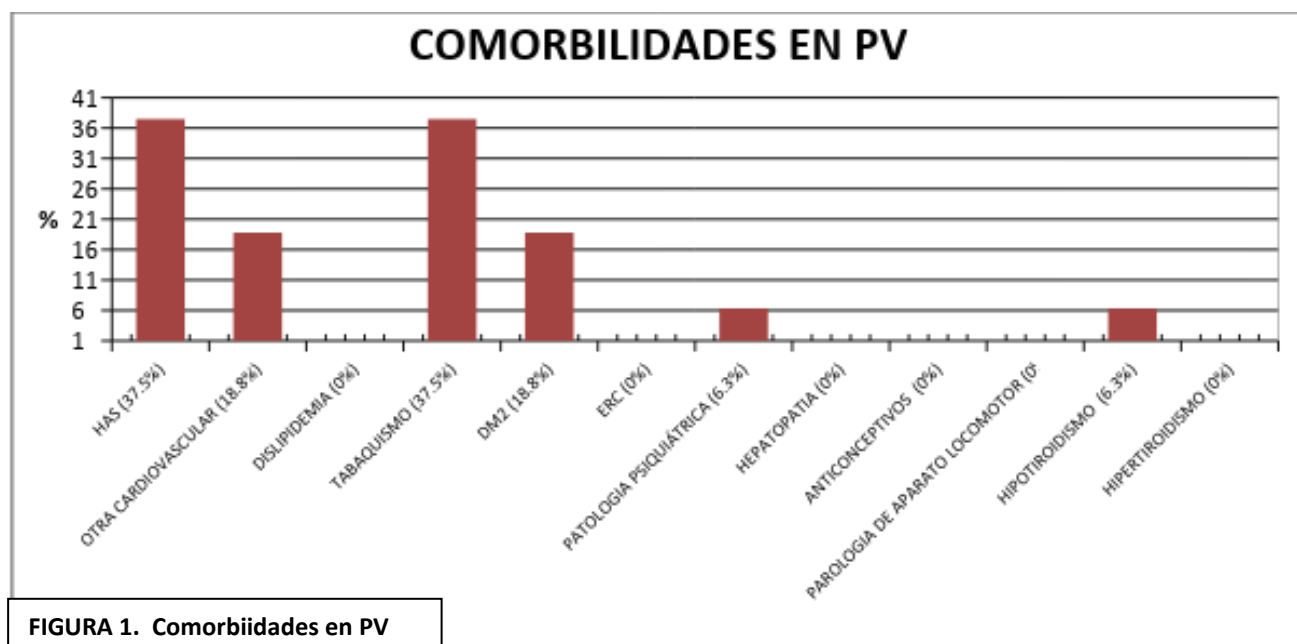


FIGURA 1. Comorbiidades en PV

En relación al riesgo clínico, el 50% de los pacientes tenían un riesgo alto al diagnóstico (Figura 2).

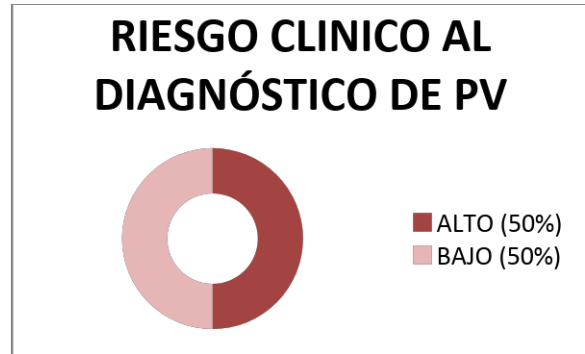


FIGURA 2. Riesgo clínico al diagnóstico

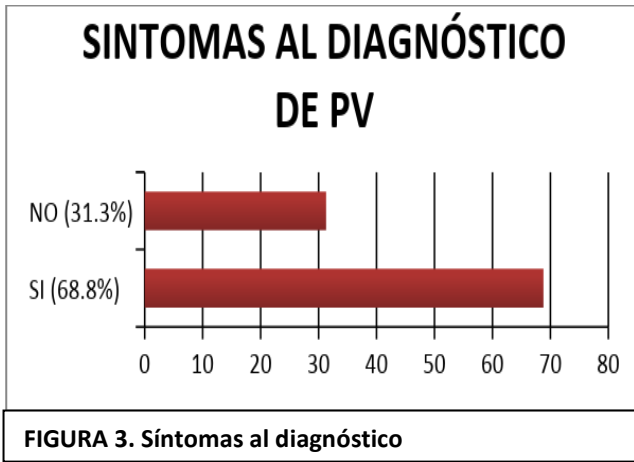


FIGURA 3. Síntomas al diagnóstico

El 68.8% tuvo síntomas al diagnóstico (Figura 3), los síntomas mas observados fueron cefalea y mareo en un 31.3%, en segundo lugar

eritromelalgia en 25%, en tercer lugar pesadez en flanco izquierdo y en cuarto lugar astenia, adinamia, saciedad temprana y rubicundez en 12.5% de los casos (Figura 4).

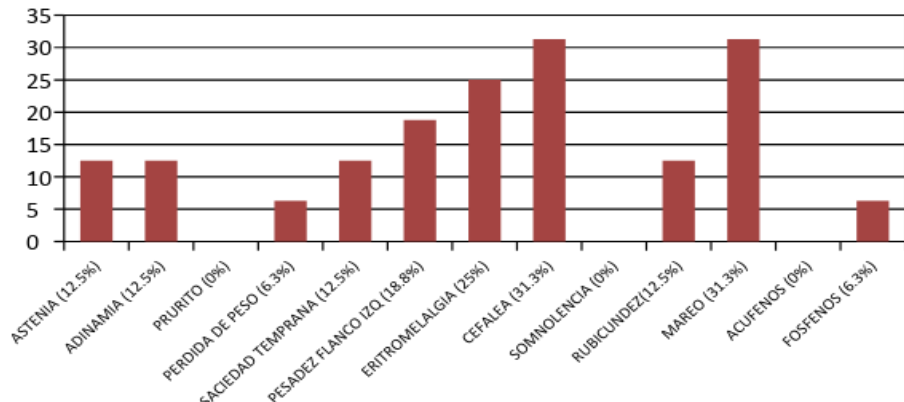


FIGURA 4. Síntomas observados al diagnóstico de PV

En relación a las manifestaciones hemorrágicas y trombóticas (tabla 8) se observó que 6% de los pacientes presentaron trombosis al momento del diagnóstico, siendo la manifestación IAM, Y 6.3% presentó hemorragia, manifestada como hematuria.

MANIFESTACIONES HEMORRÁGICAS Y TROMBÓTICAS ASOCIADAS A PV			
TROMBOSIS RELACIONADA A LA ENFERMEDAD	Si →6.3%	MOMENTO	SITIO
	No → 93.8%	<ul style="list-style-type: none"> • Antes → 0% • Al diagnóstico → 100% • Después del diagnóstico → 0% 	<ul style="list-style-type: none"> • TVP → 0% • EVC → 0% • TEP → 0% • IAM → 100% • Bazo → 0% • Aorta → 0%
HEMORRAGIA ASOCIADA A ENFERMEDAD	Si →6.3%	MOMENTO	SITIO
	No → 93.8%	<ul style="list-style-type: none"> • Antes → 0% • Al diagnóstico → 100% • Después del diagnóstico → 0% 	<ul style="list-style-type: none"> • Hematuria → 100% • SNC → 0% • Gingivorragia → 0% • Epistaxis → 0% • STD → 0%

TABLA 8. Manifestaciones hemorrágicas y trombóticas asociadas a PV

En relación a los paraclínicos al diagnóstico mostraron una media de HB de 18.2 g/dL, Hto 60.15%, la mediana de leucocitos se reportó en 11 450, y de plaquetas 341 500. El tamaño del bazo tuvo una mediana de 137%, mediana de DHL de 453 mIU/mL. Dentro de los estudios moleculares 50% cuenta con BCR ABL realizado y con resultado negativo, y en el 62.6% se realizó búsqueda de JAK-2 V617F siendo en 50% positivo. En relación al AMO, no se realizó en 12.5% de los casos, no fue valorable en 18.8% y no se encontró en el expediente en 18.8% solo 50% contaban con AMO valorable observándose una mediana de celularidad de 70%, con hiperplasia eritroide en 75% de los casos, e hiperplasia de megacariocitos en 35.5%. En relación a la biopsia de hueso se encontró que el 62.5% contaba con biopsias valorables, correlacionando con lo observado en el AMO, con una mediana de celularidad de 70%, hiperplasia eritroide en 75% de los casos, e hiperplasia de megacariocitos en 41.5% y el 10% presentó fibrosis reticulínica grado I. Del resto de los casos 12.5% no contaba con biopsia de hueso, en 6,3% no fue valorable y en 18.8% no se encontró en el expediente.. Todos estos datos se muestran a detalle en la *tabla 9*.

PARACLINICOS AL DIAGNÓSTICO DE PV		
BIOMETRIA HEMÁTICA INICIAL	VALOR	RANGO
- Hb (media)	18.2 g/dL	
- Hto (media)	60.15%	
- Leucocitos (mediana)	11 450/μL	
- Neutrofilos (mediana)	6 900/ μL	
- Plaquetas (mediana)	341 500	
BAZO AL DIAGNÓSTICO (mediana)	VALOR	RANGO
	13.70 cm	
DHL AL DIAGNÓSTICO (mediana)	VALOR	RANGO
	453 U/L	
NIVELES DE EPO (mediana)	VALOR	RANGO
	1.6 mIU/mL	
ESUTDIOS MOLECULARES	BCR-ABL	JAK-2 V617F
	Realizado y negativo → 50% No realizado → 50%	Positivo → 31.3% Negativo → 31.3% No realizado → 37.7%
ASPIRADO DE MEDULA OSEA	BIOPSIA DE HUESO	
<ul style="list-style-type: none"> Hiperplasia de megacariocitos → 37.5% Hiperplasia eritroide → 75% Celularidad (mediana) → 70% Megas por campo (mediana) 23 % de blastos (mediana) → 0% 	<ul style="list-style-type: none"> Hiperplasia de megacariocitos → 41.5% Hiperplasia eritroide → 75% Celularidad (mediana) → 85% Megas por MM2 (mediana) → 25 % de blastos (mediana) → 0% Fibrosis → 10% Grado I → 100% Grado II → 0 % Grado III → 0 % Grado IV → 0% 	
	CARACTETISTICAS	
CITOGENÉTICA		
Realizado → 37.5%		
No realizado → 62.5%		

TABLA 9. Paraclínicos al diagnóstico de PV

En relación al tratamiento, vemos que el 43.8% de forma inicial fue manejado con flebotomías (*figura 5*), cambiando posteriormente el tratamiento en 43.8% por hidroxiurea y en 37.5% por la combinación de INF + Hidroxiurea (*figura 6*), encontrándose al momento el 37.5% de los pacientes con una segunda línea de tratamiento y 31.3% en tercera línea (*figura 7*).

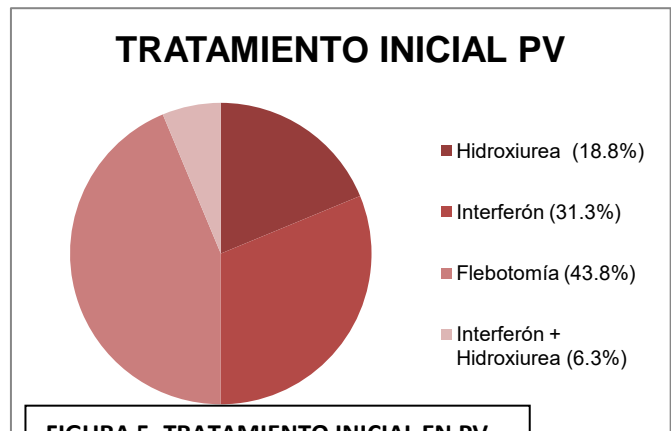


FIGURA 5. TRATAMIENTO INICIAL EN PV

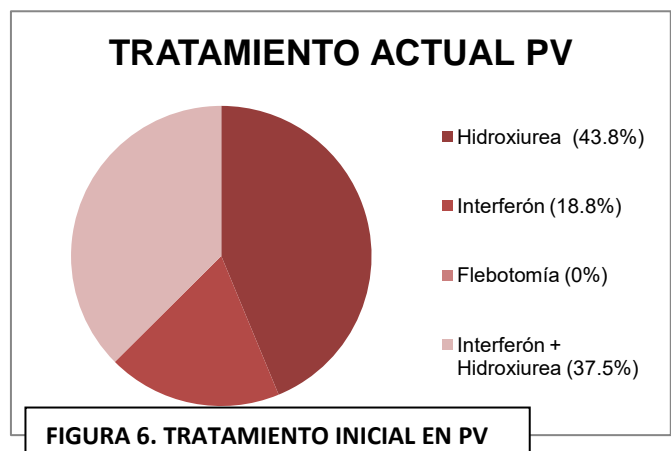


FIGURA 6. TRATAMIENTO INICIAL EN PV

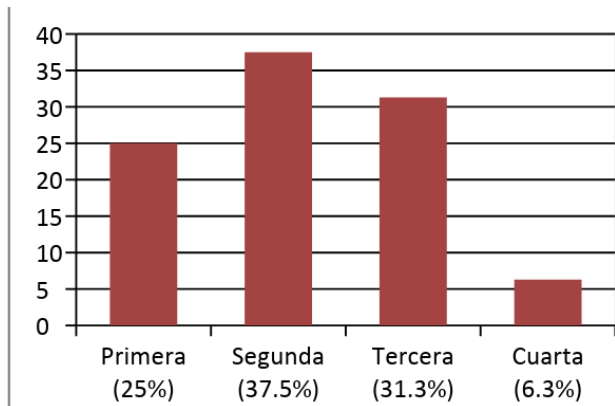
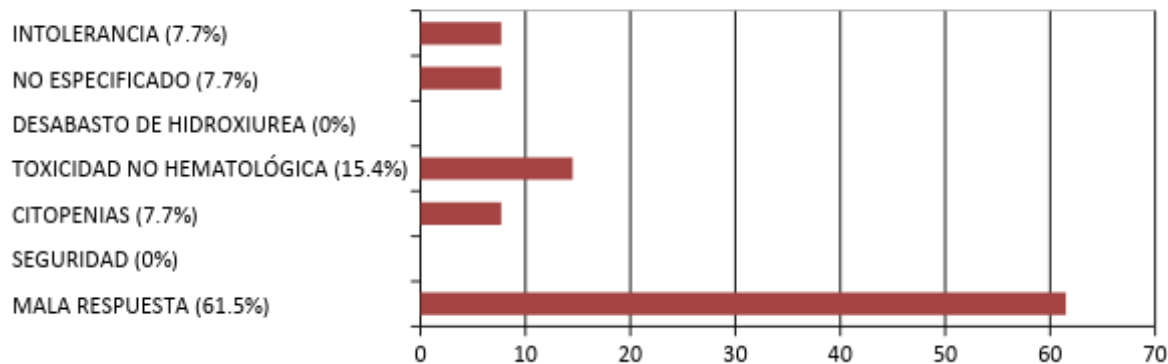


FIGURA 7. TRATAMIENTO ACTUAL EN PV

La principal causa de cambio de línea de tratamiento fue la mala respuesta al manejo inicial en un 61.5% y solo 15.4% por toxicidad no hematológica, y 7.7% por intolerancia y citopenias (figura 8).

CAUSA DE CAMBIO DE TRATAMIENTO PV



USO DE ANTIAGREGANTES O ANTICOAGULACIÓN ORAL EN PV

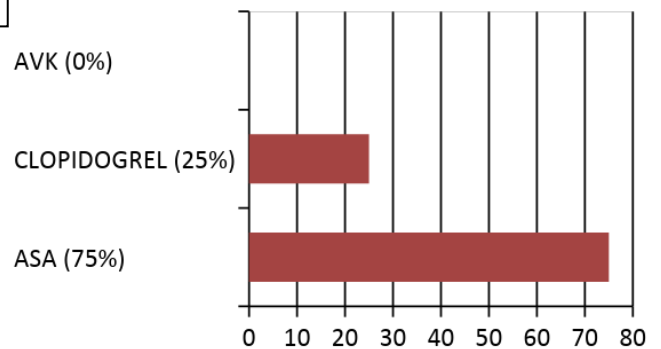


FIGURA 9. Uso de antiagregantes o anticoagulación oral en PV.

FIGURA 8. CAUSA DE CAMBIO DE TRATAMIENTO EN PV

En relación al manejo antiagregante el 75% se encuentra con ASA y el 25% con clopidogrel (figura 9).

Dentro de los principales efectos adversos observados fueron para Hidroxiurea de forma similar se observó anemia, astenia y adinamia, diarrea e hiporexia en 6%, y en relación a INF el principal efecto adverso fue astenia y adinamia en 13% (figura 10).

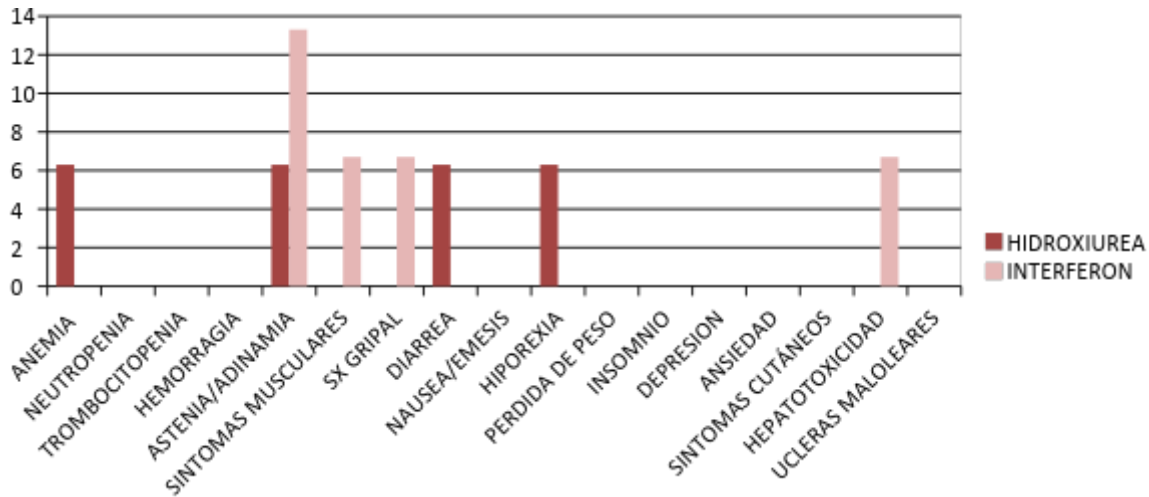


FIGURA 10. Efectos adversos con el tratamiento

El tiempo de respuesta completa promedio fue de 20 semanas y de respuesta parcial de 12 semanas. Al momento 81.3% de los pacientes se encuentran en Respuesta Completa, 12.5% con respuesta parcial y 6.3% sin respuesta (*Figura 11*).

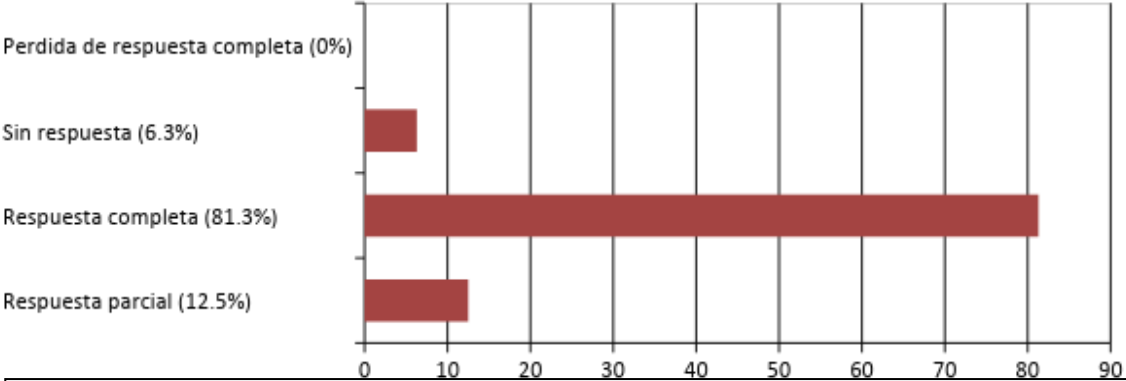


FIGURA 11. Respuesta al tratamiento en PV tratamiento

Resultados obtenidos en el grupo de pacientes con Trombocitemia Esencial

Con respecto a la TE, se vio con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, con una relación 2:1, la edad media al diagnóstico fue de 59 años, de estos pacientes 78% presentaban alguna comorbilidad (*tabla 9*), siendo la más frecuente HAS (47.5%), seguido por tabaquismo (40%), otras cardiovasculares (18.8%) y dislipidemia (16.3%) (*figura 12*).

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN CON TROMBOCITEMIA ESENCIAL PRIMARIA (TEP)

GÉNERO	Femenino → 66.3 % Masculino → 33.8 %
EDAD MEDIA AL DIAGNÓSTICO	59 años
COMORBILIDADES	Presentes → 78.8% Ausentes → 21.3%

TABLA 9. Características de la población con TE tratamiento

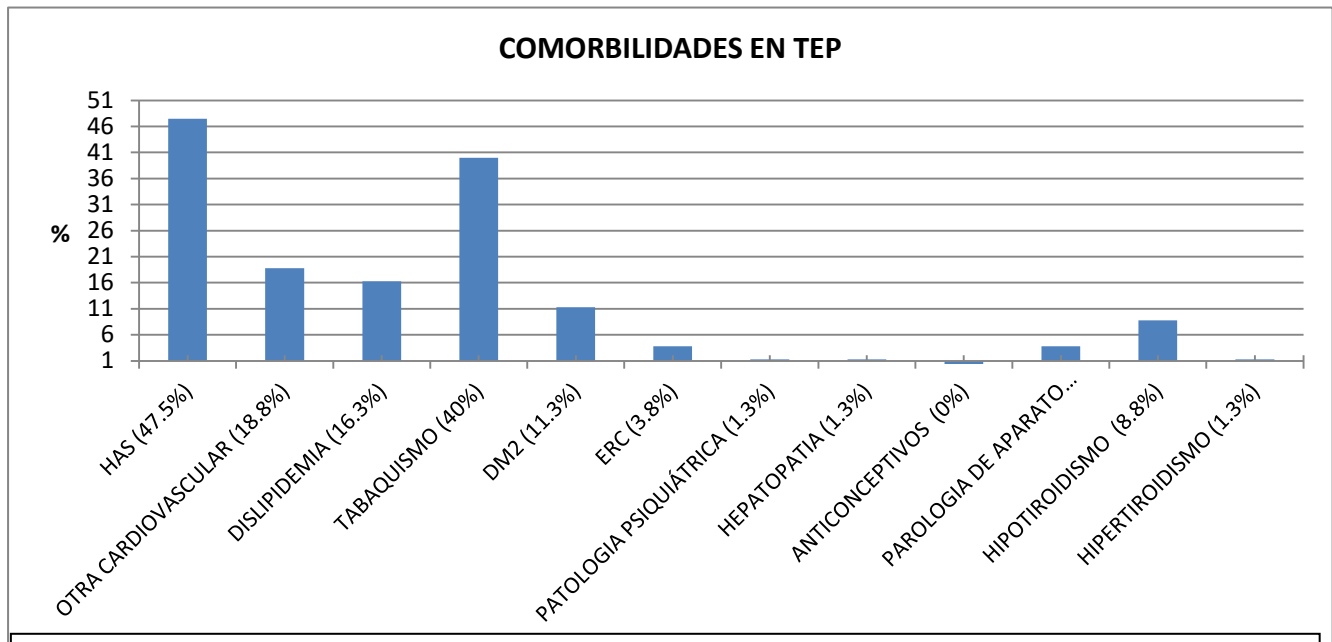
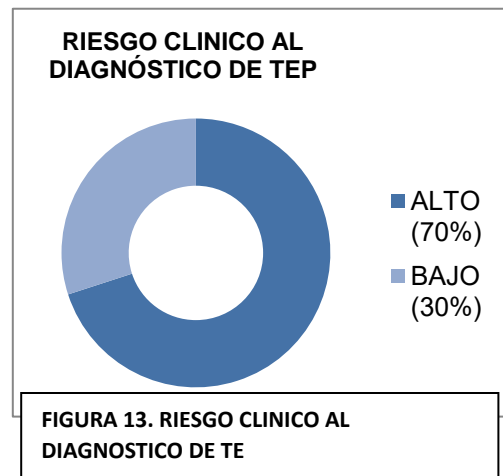


FIGURA 12 Características de la población con TE tratamiento

Al momento del diagnóstico 70% de los pacientes fueron de riesgo alto (figura 13). Solo 46.3% presentó síntomas al diagnóstico siendo lo más frecuente astenia, adinamia, seguido por cefalea y mareo; en la figura 14 se muestra el porcentaje de cada uno de los síntomas al diagnóstico.



SINTOMAS AL DIAGNÓSTICO DE TE

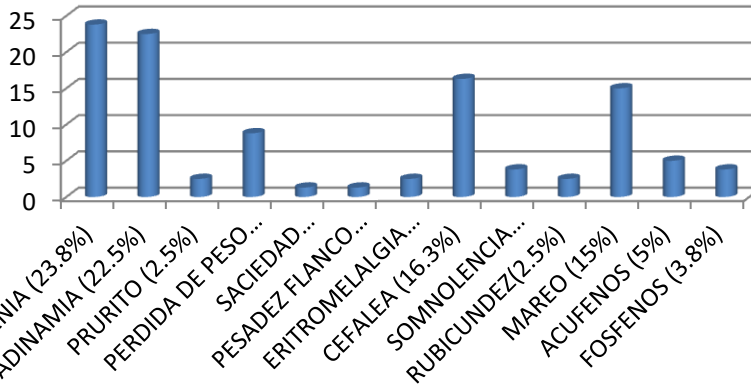


FIGURA 14. SINTOMAS AL DIAGNÓSTICO DE TE

Se observaron eventos de trombosis relacionados a enfermedad en 21.3% de los casos, siendo 36.8% antes del diagnóstico, 26.4% posterior al mismo y 36.8% al momento del diagnóstico. Siendo el sitio

de trombosis más frecuente SNC (EVC), seguido de trombosis venosa profunda. En relación a los eventos de hemorragia, se presentaron en 20.3% de los casos, en su mayoría al momento del diagnóstico (44%), siendo lo más frecuente gingivorragia y epistaxis en 25% para ambas manifestaciones y hemorragia digestiva 43% (tabla 10).

MANIFESTACIONES HEMORRAGICAS Y TROMBÓTICAS ASOCIADAS A TE			
TROMBOSIS RELACIONADA A LA ENFERMEDAD	Si → 21.3%	MOMENTO	SITIO
	No → 78.8%	<ul style="list-style-type: none"> • Antes → 36.8% • Al diagnóstico → 36.8% • Después del diagnóstico → 26.4% 	<ul style="list-style-type: none"> • TVP → 33.3% • EVC → 38.9% • TEP → 0% • IAM → 11.1% • Bazo → 11.1% • Aorta → 0% • Porta → 5.6%
HEMORRAGIA ASOCIADA A ENFERMEDAD	Si → 20.3%	MOMENTO	SITIO
	No → 79.7%	<ul style="list-style-type: none"> • Antes → 22% • Al diagnóstico → 44.4% • Después del diagnóstico → 33.6% 	<ul style="list-style-type: none"> • SNC → 6.3% • Gingivorragia → 25% • Epistaxis → 25% • STD → 43.8%
PROGRESION	Si → 3.8%	PATOLOGIA DE PROGRESION	
	No → 96.3%	<ul style="list-style-type: none"> • Mielofibrosis → 100% • Leucemia → 0% 	

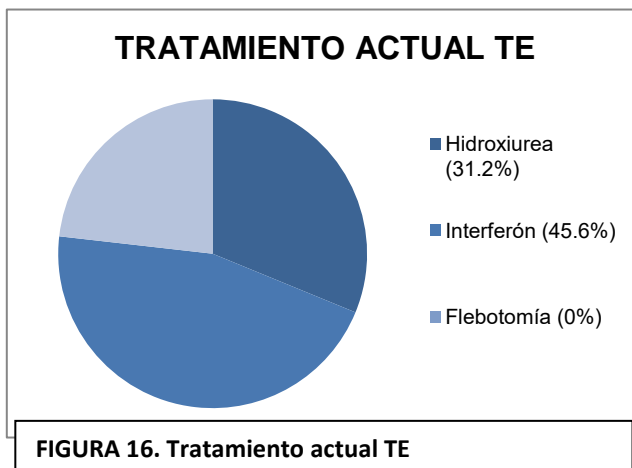
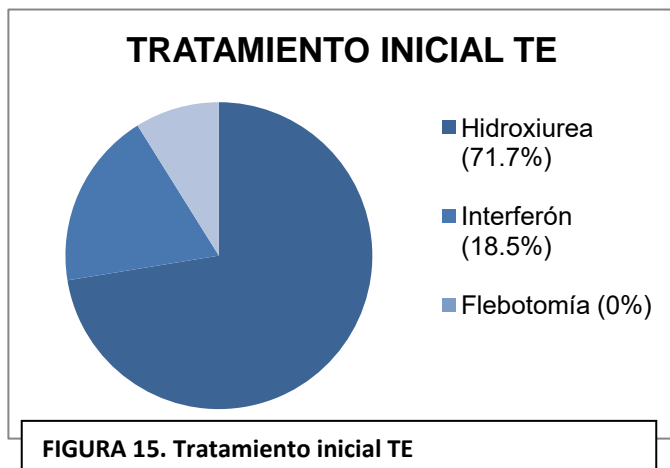
TABLA 10. MANIFESTACIONES HEMORRAGICAS Y TROMBOTICAS ASOCIADAS A TE

En relación a los paraclínicos al diagnóstico, se observó una media de Hb de 14.6 d/dL, y la cifra media de plaquetas de 976 000, la mediana de tamaño del bazo al diagnóstico fue de

10.35 cm, dentro de los estudios moleculares realizados 46.9% tiene prueba BCR ABL negativa y en el resto no se realizó y la prueba para detección de JAK 2V617F en 91.3% de los pacientes no se realizó, fue negativa en 6.3% y positiva en 2.5%. El 58.8% de los pacientes cuentan con AMO valorable, en otro 15% no fue valorable y se realizó el estudio pero no se encontró reporte del mismo en 26.3% de los casos, en los AMO valorables se observó una celularidad aproximada del 60% con hiperplasia de megacariocitos en el 80.9%, con una mediana de megacariocitos de 10 por campo. Y 62.5% tienen biopsia de hueso valorable, con una celularidad aproximada de 60%, con hiperplasia de megacariocitos en 88.1%, mediana de megacariocitos por mm², fue de 27.5. En 12.5% de los casos no se realizó biopsia de hueso, no fue valorable en 6.3% y no se encontró consignada en el expediente en 18.8% d; estos datos se muestran en la *tabla 11*.

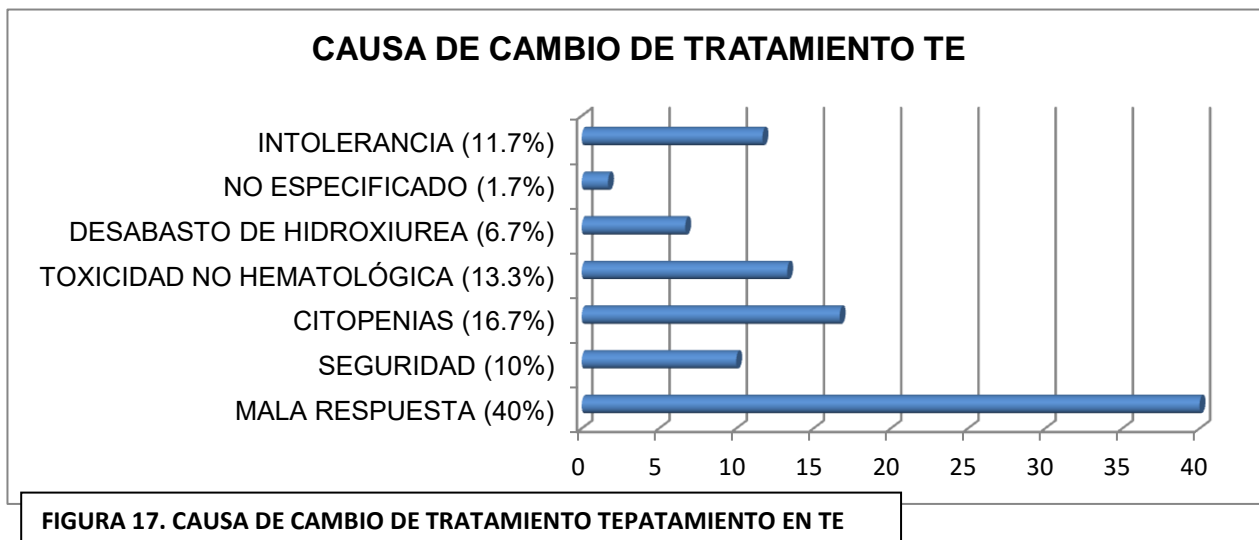
PARACLINICOS AL DIAGNÓSTICO DE PV		
BIOMETRIA HEMÁTICA INICIAL	VALOR	RANGO
- Hb (media)	14.6 g/dL	
- Hto (media)	43.5% %	
- Leucocitos (mediana)	9 400/μL	
- Neutrofilos (mediana)	5 500/ μL	
- Plaquetas (mediana)	976 000	
BAZO AL DIAGNÓSTICO (mediana)	VALOR	RANGO
	10.35 cm	
DHL AL DIAGNÓSTICO (mediana)	VALOR	RANGO
	400 U/L	
ESTUDIOS MOLECULARES	BCR-ABL	JAK-2 V617F
	Realizado y negativo → 46.9%	Positivo → 2.5%
	No realizado → 53.1%	Negativo → 6.3%
		No realizado → 91.3%
ASPIRADO DE MEDULA OSEA	CARACTERÍSTICAS BIOPSIA DE HUESO	
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia de megacariocitos → 80.9% • Hiperplasia eritroide → 17% • Celularidad (mediana) → 60% • Megas por campo (mediana) 10 • % de blastos (mediana) → 0% 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia de megacariocitos → 88.1% • Hiperplasia eritroide → 10.2% • Celularidad (mediana) → 60% • Megas por MM2 (mediana) → 27.5 • % de blastos (mediana) → 0% • Fibrosis → 30.5% <ul style="list-style-type: none"> - Grado I → 50% - Grado II → 39% - Grado III → 11% - Grado IV → 0% 	
CITOGENÉTICA		
<ul style="list-style-type: none"> • Realizado → 33.8% • No realizado → 66.3% 		
TABLA 11. Paraclínicos al diagnóstico de PV		

En cuanto al manejo el 71% de los pacientes recibió manejo con Hidroxiurea, con cambio posterior del tratamiento, encontrándose actualmente en su mayoría con interferón en 45.6%, y continuando con hidroxiurea en 31.2% de los casos (figura 15).



La mayoría de los pacientes se encuentran al momento con una segunda línea de tratamiento (44%) y 28% en tercera línea (figura 16).

La principal causa de cambio de tratamiento fue mala respuesta en 40% de los casos, seguido por citopenias en 16.7% e intolerancia en 11.7% (figura 17). Dentro de los principales efectos adversos observados con el tratamiento fueron astenia, adinamia, síntomas generales y síndrome gripal para interferon alcanzando cifras hasta de 30%, y en el caso de la hidroxiurea el principal efecto adverso fue neutropenia en 20%.



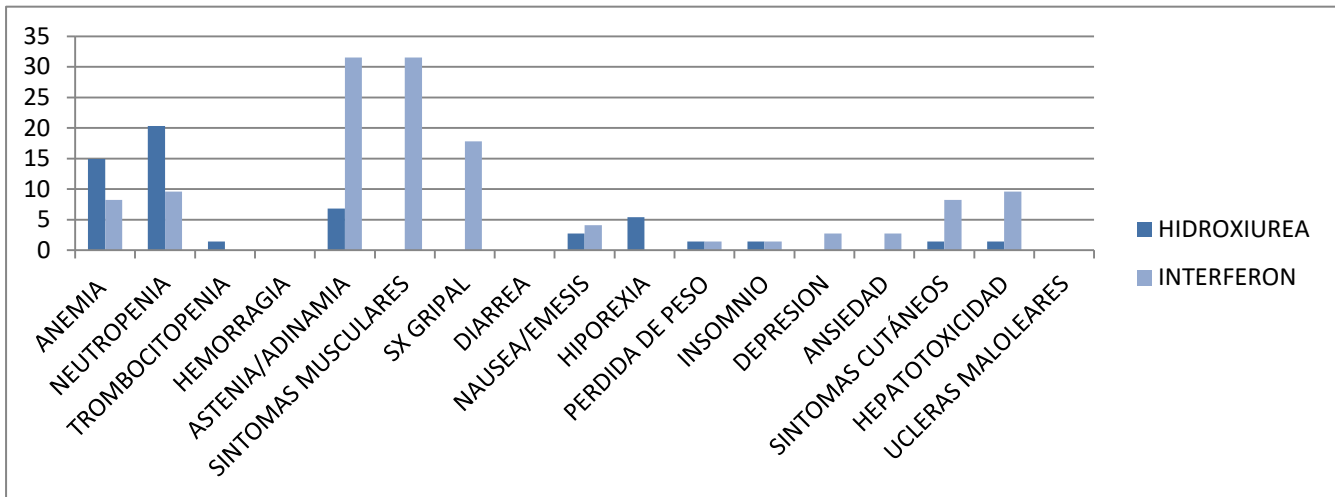


FIGURA 18. EFECTOS ADVERSOS AL TRATAMIENTO DE TE

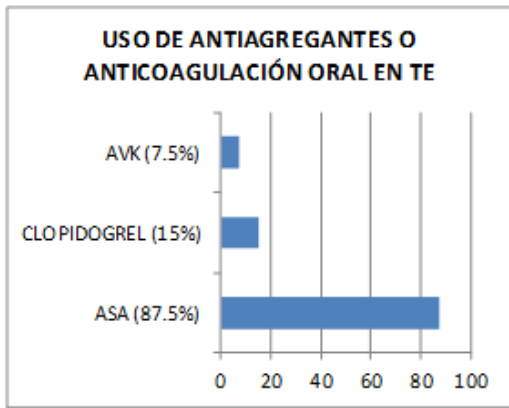


FIGURA 19. Uso de antiagregantes o anticoagulación oral en TE

En cuanto al uso de antiagregantes y anticoagulantes, se observó que 87.5% han recibido manejo con ASA, 15% con clopidogrel, y 7.5% ha ameritado manejo anticoagulante con AVK (*figura 19*).

Al momento el 82.3% de los pacientes se encuentra en respuesta completa, 16.5% en respuesta parcial, y sin respuesta solo 1.3%. De los pacientes del grupo de

respuesta parcial 12.8% corresponden a pacientes que perdieron respuesta completa en algún momento (*figura 20*).

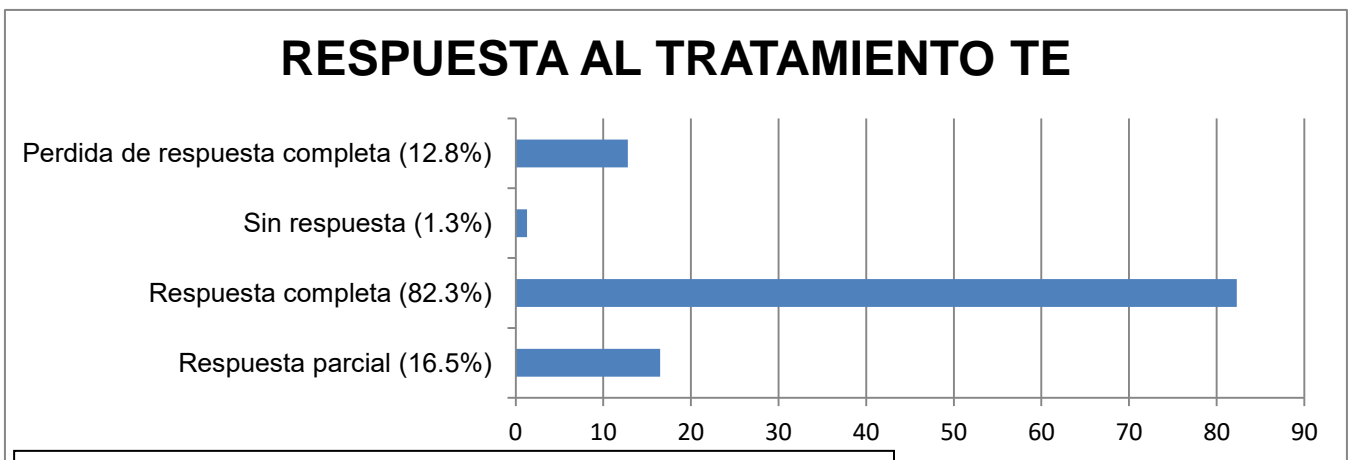


FIGURA 20. RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN TE

DISCUSION DE RESULTADOS

En este estudio, pudimos evaluar diversas variables, que son importantes para el diagnóstico de los pacientes así como para su manejo. Pudimos observar de manera general que los datos encontrados en nuestra población tienen correlación con las descripciones epidemiológicas que existen en la literatura, siendo más frecuente la trombocitosis esencial que la policitemia vera. Se observó que mas de la mitad de los pacientes se presentan asintomáticos en el caso de TEP, situación contraria a lo observado para los pacientes con PV los cuales mas de la mitad presentaron sintomas. En el caso de TEP, tal como se refiere en la literatura mundial, el diagnóstico fue tras un hallazgo de laboratorio ya que los síntomas asociados a estas entidades suelen ser inespecíficos.⁵

Asi mismo esta descrito que la TE es mas común en mujeres, como se observó en nuestros pacientes, mostrando una relación mujer:hombre de 2:1, siendo descrita en la literatura igualmente de 2:1⁵. La mediana de edad es más baja que lo descrito en la literatura, ya que se describe en un rango entre 65 a 70 años, encontrándose en nuestra población una mediana de 59 años.⁵

En relación al riesgo en estos pacientes, se vio para el grupo de PV, que 50% se presentaron con riesgo alto al momento del diagnóstico y en el caso de TEP 70% de los pacientes se estadificó con riesgo clínico alto. Situación que debe ser considerada en el manejo del paciente, ya que este grupo de pacientes presentan mayor comorbilidad y mortalidad principalmente por trombosis, por lo que requieren de manejo inmediato para control de su enfermedad, de acuerdo a lo establecido en las guías de tratamiento para cada riesgo clínico.

Con respecto a los eventos de trombosis relacionados a estas entidades, se menciona que

pueden presentarse en 25% de los casos y se describe que pueden ser arteriales y venosos, siendo mas frecuentes los arteriales (80%), destacando dentro de este grupo, los accidentes vasculares cerebrales, IAM, y dentro de los venosos, TVP y trombosis a nivel abdominal.⁴ De forma general, en nuestra población, encontramos eventos de trombosis en 21.3% de los pacientes siendo en territorio arterial el 50% (EVC isquémico en 38.8% e IAM en 11.1%) y de tipo venoso en 50% (TVP en 33.3%, trombosis esplénica 11.1% y de la vena porta en 5.6%).

Y también se vio que las complicaciones hemorrágicas fueron similares a las descritas en la literatura, encontrándose descrito que 15 a 30% presentan hemorragia, principalmente epistaxis y gingivorragia,⁴ y en nuestros pacientes se observaron cifras similares para estas dos manifestaciones, presentándose de forma general hemorragia en 20.3% de la población.

Con respecto al diagnóstico, en el grupo de PV, se pudo documentar la presencia de JAK2V617F en 50% de los pacientes a los cuales se les realizó el estudio molecular, sin embargo en la literatura se menciona que el 95% de los pacientes presenta esta alteración y que hasta 10% pueden tener JAK2V617F negativo, debiendo buscarse en este grupo de pacientes mutaciones en el exón 12 que pueden encontrarse hasta en 5% de los casos.² Consideramos que esta discrepancia observada en nuestra relación puede deberse a diversas causas, una de las principales es el tamaño de la muestra, la cual fue muy pequeña.

Sin embargo, debemos recordar que no es el unico dato que nos da el diagnóstico, y que son muy importantes la BH y el AMO, para valorar las cuentas de HB y Hto en el caso de PV, y la cifra plaquetaria en el caso de la TEP, y en el AMO, al tratarse de neoplasias mieloproliferativas, se espera observar hiper celularidad, con hiperplasia de la serie eritroide y megacariocítica respectivamente.²

Pudimos observar algunas conductas sobre el manejo de los pacientes. En TE el tratamiento

inicial en la mayoría fue con hydrea, que de acuerdo a la literatura es el fármaco empleado como primera línea de tratamiento, ameritando posteriormente cambio de tratamiento a interferón en algunos de los casos, siendo la principal causa de cambio la mala respuesta al tratamiento y citopenias.² Encontramos que de forma inicial 71.7% de los pacientes recibieron manejo con Hydrea, encontrándose actualmente 31.2% en manejo con dicho fármaco como monoterapia y además 23.2% en combinación con interferón, dejándose de emplear este fármaco únicamente en 16.9% de los casos. En PV de forma inicial el manejo con flebotomía, con cambio posterior a hidroxiurea sola o en combinación con INF. Estos datos pueden orientarnos sobre todo para estar al pendiente de los efectos adversos mas frecuentes observados en nuestra población, con la finalidad de prevenir o identificar toxicidades de forma temprana y por tanto considerar ajustar el manejo oportunamente, con para mejorar el apego al tratamiento, que de forma secundaria puede verse reflejado en mejores tasas de respuesta. De igual modo, al conocer las toxicidades principales observadas para cada uno de los fármacos en nuestra población, podemos así tomar mejores decisiones, en base al contexto específico de cada paciente.

Dentro de los principales efectos adversos observados para la Hydrea fueron las citopenias, principalmente neutropenia y en el caso del INF la astenia, adinamia y síntomas musculares, que pueden ser tolerados de cierto modo por el paciente y por lo tanto no son indicación absoluta de cambio de línea de tratamiento, caso contrario a lo ocurrido con la hidroxiurea.

Dentro de las complicaciones, asociadas a estas entidades, en el caso del grupo de PV, no se observó transformación de la enfermedad, y en el grupo de TE, se presentó progresión a mielofibrosis en 3.8% de los casos, describiéndose en la literatura un riesgo de evolución de 10% a largo plazo (a mas de 10 años).¹⁶ En ninguna de las dos entidades hubo transformación a leucemia, mencionándose en la literatura que las tasas de transformación

leucémica a 20 años son de menos de 10% para PV y menos de 5% para TE.¹⁶

Así mismo, a pesar de que en su mayoría se encontraron todos los datos necesarios, en muchos expedientes no se contaba con reportes de AMO y Bx de hueso al diagnóstico, siendo que estos son las piedras angulares en el diagnóstico, por lo que debemos estar atentos y consignar todo este tipo de datos en los expedientes, con fines epidemiológicos, y para mejorar la atención de los pacientes, además de que para el diagnóstico de estas entidades debemos seguir basándonos en los criterios, clínicos, de laboratorio y hallazgos en la medula osea, ya que no se cuenta con estudios moleculares para todos los pacientes, siendo de suma importancia por tanto, contar con dicha información, de forma completa en el expediente, para un adecuado abordaje diagnóstico y tratamiento de nuestra población.

Se debe tomar en cuenta en la consideración de los resultados que la muestra de pacientes con diagnóstico con policitemia vera fue muy pequeña, lo que podría explicar que algunos datos no correlacionen en su totalidad con lo descrito en la literatura.

CONCLUSIONES

Con este estudio pudimos observar que en nuestra población, los datos epidemiológicos tales como edad de presentación y género son muy similares a lo descrito en la literatura mundial.

Llama la atención que más de la mitad de pacientes al diagnóstico en ambas patologías, fue clasificado al diagnóstico como de riesgo alto, principalmente por la edad; esto es importante ya que además se observó que la mayoría presentaban alguna comorbilidad o condición considerada como factor de riesgo para eventos de trombosis, siendo en ambos grupos lo más frecuente, el tabaquismo. Esto es relevante ya que, además del tabaquismo, existen otras comorbilidades y condiciones que son modificables y que por lo tanto si nos enfocamos en el control de estas y al manejo hematológico inmediato de estos pacientes podemos prevenir complicaciones trombóticas y por tanto disminuir la morbi-mortalidad asociada a estas patologías.

Por otra parte cabe mencionar que los eventos de trombosis presentados por nuestros pacientes, fueron previo o al momento del diagnóstico en la mayoría de los casos, lo cual traduce hasta cierto punto que con el tratamiento otorgado, disminuye la morbilidad.

Al momento la mayoría de los pacientes se encuentra con respuesta completa, solo unos cuantos, con respuesta parcial, y muy pocos sin respuesta al tratamiento, y además, esto se ha logrado, con los fármacos, con los que contamos en este medio, con relativamente pocos efectos adversos, y de los observados, son efectos secundarios ya descritos conocidos tanto para hidroxiurea como interferón, y que al final, no son considerados como graves en la mayoría de los casos y al ser ya conocidos, pueden ser manejados y de esta forma mejorar el apego al tratamiento y por lo tanto la respuesta al mismo, disminuyendo por tanto la morbilidad y mortalidad en la población. Un ejemplo claro de esto, son los síntomas

musculares y el cuadro pseudo gripal, observado con el uso de INF, que la clínica de neoplasias mieloproliferativas ha sido manejado premedicando el INF con paracetamol, permitiendo que el paciente tolere de forma paulatina el medicamento, hasta no requerir mayores intervenciones y por tanto mejorando la respuesta al tratamiento.

En el caso particular de PV debemos mencionar que a pesar de haber encontrado similitud en algunos resultados de nuestra población con los datos consignados en la literatura, vimos que hay algunas cosas que no correlacionan de forma tan adecuada, esto probablemente en relación a que el tamaño de la muestra fue muy pequeña. De igual forma en este grupo de pacientes, esta descrito en la literatura que con frecuencia se pueden presentar con síndrome de Bud Chiari hasta en un 20% de los casos, y en nuestra población, no detectamos ningún caso con este tipo de complicación trombótica.

En relación a la progresión, no se observó progresión de ninguna de las entidades a leucemia, y solo para TE solo 3.7% de los casos presentó progresión a mielofibrosis.

Por último debemos mencionar que al no contar con estudios moleculares de rutina para realizar en nuestros pacientes de forma rutinaria, el diagnóstico de estas entidades en nuestro medio sigue siendo por el cuadro clínico y los hallazgos morfológicos en el extendido de Médula Osea y en la biopsia de hueso, y por lo tanto, es indispensable, consignar de forma adecuada todos los estudios efectuados en estos pacientes para el diagnóstico y correcta clasificación, ya que pudimos observar que prácticamente en una cuarta parte de los expedientes revisados, no se contaba con todos los reportes por escrito en los mismos, y por lo tanto consideramos es un aspecto importante para mejorar el funcionamiento de la clínica de NMP.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Patel A, Vellore A, Deininger M, et al. New Strategies in Myeloproliferative Neoplasms: The Evolving Genetic and Therapeutic Landscape. *Clin Cancer Res.* 2016;22(5): 1037-1047.
- 2) Tefferi A, Barbui T. Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(9):1283-93.
- 3) Mehta J, Wang H, Usman S, et al. Epidemiology of Myeloproliferative neoplasms (MPN) in the United States. *Leukemia & Lymphoma.* 2013;
- 4) Radia D, Geyer H. Management of symptoms in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients. Management of symptoms in polycythemia vera and essential thrombocythemia patients. *American Society of Hematology 2015:* 340-348.
- 5) Reilly J. Current treatment practices for essential thrombocythemia: survey results from European hematologists/oncologists. *Hematology.* 2012; 17(4): 187-192.
- 6) Deadmond M, Smith J, Changing incidence of myeloproliferative neoplasms: trends and subgroup risk profiles in the USA, 1973-2011. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015; 141:2131–2138
- 7) Ma X, Vanasse G, Cartmel B, et al. Prevalence of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am. J. Hematol.* 2008; 359–362.
- 8) Moulard O, Mehta J, Fryzek J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *European Journal of Haematology.* 2013; 92:289–297.
- 9) Lim Y, Lee J, Bang S. Incidence, Survival and Prevalence Statistics of Classical Myeloproliferative Neoplasm in Korea. *J Korean Med Sci.* 2016; 31:1579-1585.

- 10)Roaldsnes C, Holst R, Frederiksen H, et al. Myeloproliferative neoplasms: trends in incidence, prevalence and survival in Norway. *European Journal of Haematology*. 2016; 98:85–93
- 11)Johansson P. Epidemiology of the Myeloproliferative Disorders Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2006;32:171-173.
- 12)Besses C, Hernández-Boluda J, Pérez M, et al. Current opinion and consensus statement regarding the diagnosis, prognosis, and treatment of patients with essential thrombocythemia: a survey of the Spanish Group of Ph-negative Myeloproliferative Neoplasms (GEMFIN) using the Delphi method. *Ann Hematol*. 2016;95:719–732.
- 13)Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries treatment advances. *American Journal of Hematology*. 2016; 91(1):50-58
- 14)Barbui T, Finazzi M, Finazzi G. Front-line therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Reviews*. 2012; 26:205–211.
- 15) Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013; 121(23): 4778-4781.
- 16)Tefferi A. Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management.