

TÍTULO DE TESIS

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA POLICITEMIA VERA EN
MÉXICO, Y FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD Y
COMPLICACIONES VASCULARES**



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Gullías Herrero
Subdirector de Servicios Médicos
Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dra. Elena Juventina Tuna Aguilar
Médico adscrito al Departamento de Hematología y Oncología
Tutor de tesis

Dr. Antonio Olivas Martínez
Residente de cuarto año de Medicina Interna



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.

DEDICATORIAS

A **Dios**, por brindarme los medios para concluir esta especialidad.

A **mis padres**, María Sofía Martínez Falcón, Juan Manuel Guajardo Ramos y

Miguel Eduardo Olivas Salazar.

AGRADECIMIENTOS

Al **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán** por haberme enseñado el camino de la medicina interna a través de la mística institucional y la investigación.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por proporcionar todos los medios que me facilitaron el aprendizaje de la medicina interna.

A la **Dra. Elena Juventina Tuna Aguilar** por su adecuada dirección de la presente tesis, su plena disposición y su valiosa amistad.

Al **Dr. Sergio Ponce de León Rosales** por su valiosa amistad, sus grandes enseñanzas y por impulsarme siempre por el camino de la investigación clínica.

A la **E.B.C. Olga Verónica Barrales Benítez** por su constante ayuda e interés por el desarrollo del presente trabajo.

Al **Dr. Daniel Montante Montes de Oca**, a la **Dra. Diana Elodia Aguilar León**, al **Dr. Jesús Delgado De la Mora** y a la **Q.F.B. Hilda Elizeth Hernández Juárez** por su valiosa colaboración en la revisión de biopsias de hueso y en la realización de estudios moleculares que permitieron completar el diagnóstico adecuado de un gran número de pacientes incluidos en el presente estudio.

RESUMEN

Título: Epidemiología de la Policitemia Vera en México, y factores asociados a mortalidad y complicaciones vasculares

Introducción: La epidemiología de la Policitemia Vera (PV) se ha derivado a partir de estudios de cohorte en poblaciones occidentales. Los estudios de PV en población latina están limitados a series de casos y predominantemente describen la caracterización molecular al diagnóstico.

Objetivo: Conocer la epidemiología de la PV en una cohorte de pacientes mexicanos procedentes de un centro de referencia e identificar los factores de riesgo para las principales complicaciones.

Pacientes y métodos: Se integró una cohorte retrospectiva de 72 pacientes mexicanos atendidos en un centro de referencia durante el periodo 2000 - 2018 con diagnóstico de PV de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud del 2016. Mediante método de Kaplan-Meier se calcularon las tasas de incidencia para las principales complicaciones (trombosis, hemorragia mayor, progresión a mielofibrosis, transformación leucémica y muerte). Se utilizó modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para analizar los factores pronósticos para las principales complicaciones.

Resultados: Al diagnóstico, la mediana de edad fue 57.5 años, 52.8% fueron mujeres, 88.2% portaban la mutación JAK2 V617F, 9.0% tuvieron alguna mutación del exón 12, y 12.7% habían presentado trombosis arterial y 26.8% trombosis venosa. La tasa de incidencia para trombosis arterial posterior al diagnóstico fue 2.45 casos por 100 personas-año, 2.90 para trombosis venosa, 2.62 para hemorragia mayor, 1.42 para progresión a mielofibrosis, y 0.55 para transformación leucémica. La tasa de mortalidad fue 4.66 defunciones por 100 personas-año y la mediana de supervivencia fue 147 meses. En el análisis multivariado, la edad mayor a 60 años ($p = 0.018$), la leucocitosis $> 15 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($p = 0.008$) y la fatiga ($p = 0.016$) fueron factores de riesgo para mortalidad; la trombocitosis extrema (plaquetas $> 1000 \times 10^3/\mu\text{L}$) fue factor de riesgo para trombosis arterial ($p = 0.013$); y la edad mayor a 30 años fue factor protector para hemorragia mayor ($p = 0.007$).

Conclusión: La epidemiología de la PV en población mexicana es similar a lo reportado en la literatura, pero con más complicaciones al momento del diagnóstico.

Palabras clave: policitemia; JAK2; trombosis; mielofibrosis; pronóstico

ABSTRACT

Title: Epidemiology of Polycythemia Vera in Mexico, and risk factors for mortality and vascular complications.

Introduction: Epidemiology of Polycythemia Vera (PV) has been derived from cohort studies in Western populations. PV studies in Latin population are limited to case series and they predominantly describe molecular characterization at diagnosis.

Objective: To know epidemiology of PV in a cohort of Mexican population from a reference institution and to identify risk factors for main complications.

Patients and Methods: We integrated a retrospective cohort of 72 Mexican patients from a single center with 2016 World Health Organization defined PV diagnosed from 2000 to 2018. Incidence rates for main complications (thrombosis, major hemorrhage, progression to myelofibrosis, leukemic transformation and death) were calculated by the Kaplan-Meier method. Cox proportional hazard regression model was used for analysis of prognostic factors for main complications.

Results: At diagnosis, median age was 57.5 years, 52.8% were females, 88.2% harbored the JAK2 V617F mutation, 9.0% had an exon 12 mutation, and 12.7% had suffered an arterial thrombosis and 26.8% a venous thrombosis. Incidence rate for postdiagnosis arterial thrombosis was 2.45 cases per 100 person-years, for venous thrombosis 2.90, for major hemorrhage 2.62, for progression to myelofibrosis 1.42, and for leukemic transformation 0.55. Mortality rate was 4.66 deaths per 100 person-years and median of survival was 147 months. In multivariable analysis, survival was adversely affected by an age above 60 years ($p = 0.018$), leukocytosis $> 15 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($p = 0.008$) and fatigue ($p = 0.016$); extreme thrombocytosis (platelets $> 1000 \times 10^3/\mu\text{L}$) was a risk factor for arterial thrombosis ($p = 0.013$) and age above 30 was a favorable factor for major hemorrhage ($p = 0.007$).

Conclusion: Epidemiology of PV in Mexican population is similar to the reported in Western studies, but with more complications at diagnosis.

Keywords: polycythemia; JAK2; thrombosis; myelofibrosis; prognosis

CONTENIDO

Introducción	1
Antecedentes	1
Fisiopatología	1
Epidemiología	2
Cuadro clínico	2
Criterios diagnósticos	3
Clasificación de riesgo y manejo	3
Complicaciones	3
Epidemiología en México	4
Planteamiento del problema	5
Justificación	6
Objetivo	7
Hipótesis	8
Pacientes y métodos	9
Resultados	11
Discusión	14
Conclusiones	18
Referencias	19

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Policitemia Vera OMS 2016	23
Tabla 2. Criterios de respuesta clínico-hematológica a la terapia citorreductiva	23
Tabla 3. Criterios de resistencia e intolerancia a tratamiento con hidroxiurea	24
Tabla 4. Criterios de transformación a mielofibrosis post-Policitemia Vera	24
Tabla 5. Características demográficas y comorbilidades al diagnóstico	25
Tabla 6. Cuadro clínico al diagnóstico	25
Tabla 7. Citología hemática al diagnóstico	26
Tabla 8. Parámetros bioquímicos, moleculares e histológicos al diagnóstico	27
Tabla 9. Clasificación del riesgo	27
Tabla 10. Tratamiento recibido y respuesta a la terapia citorreductiva	28
Tabla 11. Desenlaces durante el seguimiento	29
Tabla 12. Factores asociados a los principales desenlaces	30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fisiopatología de la Policitemia Vera.	31
Figura 2. Diagnósticos de Policitemia Vera en el periodo 2000 – 2018.	32
Figura 3. Supervivencia global	32
Figura 4. Supervivencia libre de trombosis global	33
Figura 5. Supervivencia libre de trombosis arterial	34
Figura 6. Supervivencia libre de trombosis venosa	35
Figura 7. Supervivencia libre de hemorragia mayor	36
Figura 8. Supervivencia libre de progresión a mielofibrosis	37
Figura 9. Supervivencia libre de transformación leucémica	38
Figura 10. Supervivencia global de acuerdo a grupo de edad	39
Figura 11. Supervivencia global de acuerdo a conteo leucocitario al diagnóstico	40
Figura 12. Supervivencia global de acuerdo a la presencia de fatiga al diagnóstico	41

ABREVIATURAS Y SIGLAS

ABL: Abelson murine leukemia

BCR: Breakpoint cluster region

DHL: Deshidrogenasa láctica

ELN: European LeukemiaNet

EPO: Eritropoyetina

G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

HU: Hidroxiurea

IC: Intervalo de confianza

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

JAK2: Janus cinasa 2

MF: Mielofibrosis

NMPC: Neoplasia mieloproliferativa crónica

OMS: Organización Mundial de la Salud

PFH: Prueba de funcionamiento hepático

PV: Policitemia Vera

RM: Razón de momios

RRc: Razón de riesgo cruda

RRa: Razón de riesgo ajustada

SvW: Síndrome de von Willebrand

TE: Trombocitemia Esencial

TPO: Trombopoyetina

INTRODUCCIÓN

La Policitemia Vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPC) negativa para la traslocación BCR/ABL, que resulta de la expansión clonal de un progenitor hematopoyético y se caracteriza por la presencia de eritrocitosis y casi siempre mutación activa de la Janus cinasa 2 (JAK2) (1)(2). Como el resto de las NMPC, la PV conlleva un riesgo incrementado de trombosis y evolución a leucemia mieloide aguda.

Antecedentes

La primera descripción de la PV se le atribuye a Henri Vaquez, quien en 1892 reportó un paciente con policitemia sin enfermedad cardiopulmonar de base. En 1903, William Osler identificó que muchos casos de policitemia reportados en la literatura y que él había encontrado durante su práctica médica representaban un síndrome clínico único no previamente descrito, por lo que publicó sus hallazgos. Posteriormente, Wilhelm Türk reconoció que la PV no era una enfermedad únicamente de eritrocitos, sino que también involucraba otras líneas hematopoyéticas. En 1908, Osler escribió una segunda revisión de PV donde describió el cuadro clínico a profundidad (3).

En 1951, William Dameshek reconoció que las NMPC son causadas por aumento en la proliferación de múltiples líneas hematopoyéticas en la médula ósea que proliferan “como una unidad” y especuló sobre la “actividad proliferativa de las células de la médula ósea, quizá provocada por un estímulo no descubierto hasta este momento” como un mecanismo de patogénesis. Aproximadamente 55 años después, en el 2005, la especulación de Dameshek fue confirmada cuando cuatro grupos de trabajo independientes identificaron una mutación somática puntual en el exón 14 del gen de la Janus cinasa 2 (JAK2), resultando en una sustitución de valina por fenilalanina en el codón 617 (JAK2 V617F). Posterior a este descubrimiento, se ha encontrado que casi todos los pacientes con PV (99%) tienen una mutación somática en el exón 12 o 14 de JAK2, con la gran mayoría portando el alelo JAK2 V617F (1).

Fisiopatología

La Janus cinasa 2, una tirosina cinasa citoplasmática crítica para iniciar la señalización intracelular mediada por los receptores de eritropoyetina (EPO), trombopoyetina (TPO), interleucina-3 (IL-3), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (4).

El papel vital de JAK2 es como transductor de señales provocadas por la unión de la eritropoyetina (EPO) a su receptor. La JAK2 se encuentra unida al receptor de

eritropoyetina en el retículo endoplásmico y es necesaria para que el receptor se exprese en la superficie de la célula (4)(5).

Cuando la eritropoyetina se une a su receptor, ésta provoca un cambio conformacional en el receptor con una subsecuente fosforilación y activación de JAK2. La JAK2 activada entonces fosforila al dominio citoplasmático del receptor, lo que desencadena el acoplamiento de proteínas efectoras y el inicio de la cascada de señalización celular con efectos en transcripción genética, apoptosis, ciclo celular y diferenciación (4) (5).

En células con mutación de JAK2, esta cinasa se encuentra permanentemente activada, por lo que la cascada de señalización celular se encuentra constitucionalmente incrementada, aún en ausencia de eritropoyetina (figura 1) (4)(5).

La mayoría de los pacientes con PV poseen una mutación de JAK2, aproximadamente 96% presentan la mutación somática activa del exón 14 (JAK2 V617) y un 3% presenta alguna mutación en el exón 12 de JAK2 (2)(6). Algunas mutaciones han sido propuestas para el 1% de casos de PV JAK2 negativas, pero la evidencia no es concluyente (7)(8).

Epidemiología

A pesar de los avances en el conocimiento de la PV, los datos epidemiológicos son limitados. En Estados Unidos se ha estimado una prevalencia ajustada por edad de 45 a 55 casos por 100,000 pacientes, en el periodo de 2008 a 2010, según lo registrado en base de datos de los servicios integrados de información de salud (1).

La cohorte más grande de PV reportada, incluyó 1545 pacientes procedentes de Italia, Austria y Estados Unidos, con una mediana de edad al diagnóstico de 61 años, y una relación hombre/mujer de 1:1 (6).

Cuadro clínico

Los síntomas principales reportados en PV son fatiga hasta en 85% de los casos, prurito en 65%, diaforesis nocturna en 49%, dolor óseo en 43% y síntomas vasomotores en 29%. Otros síntomas menos frecuentes son fiebre, pérdida de peso y dolor abdominal (1). El principal signo reportado es la esplenomegalia en 36% (6), y poco más de la quinta parte ha presentado un evento de trombosis al momento del diagnóstico. En la cohorte más grande de PV, 16% de los casos había presentado trombosis arterial y 7.4% trombosis venosa, al momento del diagnóstico.

En cuanto a los estudios de laboratorio, 49% presenta leucocitosis $> 10 \times 10^3/\mu\text{L}$, 53% trombocitosis $\geq 450 \times 10^3/\mu\text{L}$, y un 4% trombocitosis extrema (plaquetas $> 1000 \times 10^3/\mu\text{L}$). El 81% de los pacientes tiene una concentración baja de eritropoyetina y la mitad valores

elevados de deshidrogenada láctica (DHL). En el estudio de citogenética al diagnóstico, 12% presenta alguna alteración cromosómica (6).

Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos más recientes fueron publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2016 y remarcan el valor diagnóstico de la mutación JAK2 y de la morfología de la biopsia de hueso (Tabla 1) (9). Con los criterios diagnósticos vigentes muchos casos anteriormente clasificados como Trombocitemia Esencial (TE) ahora corresponden a PV; debido al descenso en el punto de corte para la hemoglobina y hematocrito.

Clasificación del riesgo y manejo

El tratamiento de la PV se basa en el riesgo de trombosis. La clasificación de riesgo vigente incluye dos categorías: riesgo alto si el paciente tiene más de 60 años o historia de trombosis, o riesgo bajo en caso contrario (2).

Todos los pacientes con PV requieren flebotomía para mantener un hematocrito menor a 45% y dosis bajas de aspirina una vez al día (2)(10)(11). Adicionalmente, los pacientes con riesgo alto requieren terapia citorreductiva para mantener la misma meta de hematocrito. El fármaco de elección para terapia citorreductiva es la hidroxiurea (HU) y como segunda línea se puede considerar interferón- α -2a y busulfán (2).

La Red Europea de Leucemia (ELN, por sus siglas en inglés) ha establecido criterios para evaluar la respuesta clínico-hematológica a la terapia citorreductiva (tabla 2) (12), así como la intolerancia y resistencia al tratamiento con HU (tabla 3) (13). Con estos criterios, se ha visto que 24% alcanza respuesta completa y 66% respuesta parcial; mientras que 11% y 13% presentan resistencia e intolerancia a HU, respectivamente (14).

Además, los pacientes con historia de trombosis venosa deben recibir anticoagulación total de manera permanente, salvo que exista alguna contraindicación absoluta. Se recomienda buscar de manera dirigida síndrome de von Willebrand adquirido previo al inicio de aspirina en todo paciente con trombocitosis extrema (2).

Complicaciones

Las principales complicaciones de la PV son trombosis, hemorragia, progresión a mielofibrosis (MF), transformación a leucemia mieloide aguda (LMA) y muerte (2).

Los eventos trombóticos constituyen la principal complicación de la PV, en ocasiones forman parte de la presentación inicial y pudiera traducir un diagnóstico tardío de la

enfermedad. Estos eventos pueden afectar tanto a la circulación arterial como venosa, así como sitios inusuales, incluyendo la circulación venosa abdominal (venas porta, hepática, esplénica y mesentéricas). En la cohorte más grande de pacientes con PV se reportó una incidencia acumulada de trombosis arterial de 12% y de trombosis venosa de 9% durante el seguimiento (6). Los eventos hemorrágicos son menos frecuentes, con una incidencia acumulada de 4.2% durante el seguimiento (6).

Las complicaciones por transformación son fenómenos tiempo dependiente, ya que la duración de la enfermedad se ha relacionado de manera significativa con el riesgo de mielofibrosis y de manera no significativa con la transformación a LMA (2). Además de la naturaleza de estas complicaciones, confieren una carga emocional adicional a los pacientes con PV (1). En la cohorte más grande de pacientes con PV, se encontró una incidencia acumulada progresaron a mielofibrosis de 9%, y de transformación leucémica de 3% (6).

Los factores de riesgo que se han reportado para trombosis posterior al diagnóstico son: edad avanzada, leucocitosis al diagnóstico, trombosis previa, y tener alguna alteración citogenética (2)(6). La leucocitosis al diagnóstico es el único factor de riesgo asociado a hemorragia durante el seguimiento (15).

Los factores de riesgo para progresión a mielofibrosis que se han reportado son: duración de la enfermedad, edad avanzada, leucocitosis y carga alélica elevada de JAK2 al diagnóstico (2)(6)(16). Entre los factores de riesgo para transformación leucémica se encuentran edad avanzada, cariotipo anormal, leucocitosis y exposición a terapia citorreductora diferente a hidroxurea o interferón (1)(2)(6).

La supervivencia relativa (comparada con la población general de las mismas características) se ha estimado en 72% y 46% a 10 y 20 años posterior al diagnóstico, respectivamente (17). En la cohorte más grande de pacientes con PV se observó una mortalidad acumulada de 23%, con una mediana de supervivencia de 18.9 años (6). Entre los factores de riesgo asociados a mortalidad se han reportado la edad avanzada, leucocitosis, trombosis venosa y alteración citogenética al diagnóstico (6).

Epidemiología en México

En México, solo existen series de caso pequeñas que sólo describen la presencia de mutaciones al diagnóstico(18)(19)(20)(21). En 2002, Ruiz-Argüelles describió 3 casos de PV en Puebla, ninguno de los cuales presentó esplenomegalia o trombosis al diagnóstico (18). Posteriormente, en 2015, describe 8 casos de PV, de los cuales solo 5 (62.5%) fueron positivos para la mutación JAK2 V617F y ninguno para la mutación JAK2 del exón 12 (21).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epidemiología, presentación inicial y curso clínico de la PV procede predominantemente de estudios realizados en poblaciones occidentales.

En la literatura existen pocos estudios de PV en población mexicana, y la escasa evidencia consiste en series de casos donde se limitan a describir la caracterización molecular al diagnóstico, quedando por estudiar aún la presentación clínica al diagnóstico y la incidencia de complicaciones durante el seguimiento.

En el presente estudio se integró una cohorte retrospectiva de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (INCMNSZ), durante el periodo de enero de 2000 a junio de 2018, con diagnóstico de PV de acuerdo a los criterios diagnósticos de la OMS del 2016 y se describió el cuadro clínico al diagnóstico así como las complicaciones durante el seguimiento.

Este protocolo pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:
¿Cuál es la epidemiología de la PV en la cohorte de pacientes que se atienden en el INCMNSZ?

JUSTIFICACIÓN

Este trabajo pretende enriquecer el conocimiento de la PV en el mundo, aportando las formas de presentación y evolución de la PV en una cohorte de pacientes mexicanos.

Además, de esta forma el INCMNSZ cumple una de sus responsabilidades sociales al complementar el estudio de esta enfermedad en nuestro país que puede tener desenlaces fatales, y de la cual la evidencia es escasa.

Finalmente, la información recabada proporcionará áreas de oportunidad para mejorar el proceso diagnóstico y la atención médica de los pacientes que se atienden en el INCMNSZ.

OBJETIVOS

Objetivo general: Conocer la epidemiología de la PV en la cohorte de pacientes atendidos en el INCMNSZ en el periodo de enero de 2000 a junio de 2018 e identificar factores asociados a los principales desenlaces en esta cohorte.

Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas, bioquímicas, histopatológicas y moleculares al diagnóstico de la cohorte estudiada.
- Clasificar a los pacientes de acuerdo a su riesgo de trombosis.
- Evaluar la respuesta al tratamiento citorreductorivo y describir las líneas de manejo recibidas.
- Calcular la incidencia acumulada y la tasa de incidencia de los desenlaces de trombosis arterial, trombosis venosa, hemorragia, progresión a mielofibrosis, transformación leucémica y muerte, durante el seguimiento.
- Establecer las características al diagnóstico que se asocian a mayor riesgo de los desenlaces de trombosis arterial, trombosis venosa, hemorragia, progresión a mielofibrosis, transformación leucémica y muerte.

HIPÓTESIS

El presente estudio se realizó para conocer la epidemiología de la PV en una cohorte de pacientes atendidos en un centro de referencia de la Ciudad de México, por lo que la elección de una sola hipótesis de trabajo es insuficiente. Sin embargo, como la única serie de casos mexicana de PV reporta mutación JAK2 V617F presente únicamente en 62.5% de los casos, cifra considerablemente menor al 96% reportado en la literatura internacional, decidimos establecer formular la siguiente hipótesis:

H₀: la prevalencia de la mutación JAK2 V617F en los pacientes con PV es menor o igual a 96%.

$$H_0: p \leq 0.96$$

H_a: la prevalencia de la mutación JAK2 V617F en los pacientes con PV es mayor a 96%.

$$H_a: p > 0.96$$

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, hospital de tercer nivel de la Secretaría de Salud, ubicado en la Ciudad de México. El diseño del estudio fue descriptivo, observacional, retrospectivo y longitudinal.

Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de Policitemia Vera o Trombocitemia Esencial durante el periodo de enero de 2000 a junio de 2018, según registros del Archivo Clínico y de la Clínica de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas del Instituto. Se incluyeron todos los pacientes en quienes se confirmó el diagnóstico de PV según los criterios de la OMS del 2016. Mediante la fórmula para estimar una proporción en población infinita, se estableció un tamaño de muestra de $n = 59$, considerando una proporción de mutación JAK2 V617F de 0.96, una precisión de 0.95 y un nivel de confianza $\alpha = 0.05$.

Se recabaron variables demográficas, clínicas, bioquímicas, histopatológicas, moleculares y citogenéticas al diagnóstico, así como tratamiento citorreductor, antiagregación, anticoagulación y complicaciones durante el seguimiento. Se tomó la fecha de la biopsia de hueso como la fecha de diagnóstico de PV. Se revisaron las biopsias de hueso por un experto cuando fue necesario confirmar la presencia de panmielosis o cuando no se encontró reporte del grado de mielofibrosis. Para determinar el grado de mielofibrosis fue necesario realizar tinción de reticulina y tricrómica de Masson.

En el INCMNSZ se realiza la detección de mutación de JAK2 en sangre periférica de manera rutinaria desde enero de 2014. Para los casos de PV diagnosticados antes de esta fecha, la mutación JAK2 se buscó en médula ósea a partir de los bloques de parafina almacenados en el archivo de patología, siempre que estuvieron disponibles. La búsqueda de mutación JAK2 y la medición de niveles de EPO sérica se realizaron con métodos convencionales. El resto de las características al diagnóstico y durante el seguimiento se obtuvieron a partir del expediente clínico.

Los eventos de trombosis al diagnóstico y durante el seguimiento incluyeron enfermedad cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, infarto agudo del miocardio, trombosis arterial periférica, trombosis venosa profunda de las extremidades, tromboembolismo pulmonar y trombosis de venas de la circulación abdominal. Se estableció como evento de trombosis al diagnóstico a todo evento consignado en las notas médicas del expediente clínico como previo a la fecha del diagnóstico. Se consideró trombosis postdiagnóstico a todos aquellos que estuvieron bien documentados en el expediente clínico con el estudio diagnóstico apropiado, y como hemorragia mayor a todo sangrado que requirió manejo intrahospitalario. Se definió progresión a mielofibrosis de acuerdo a los criterios del Grupo

de Trabajo Internacional en Investigación y Tratamiento de las NMPc (tabla 4) (22), y transformación leucémica de acuerdo a los criterios diagnósticos de la OMS del 2016 (\geq 20% de blastos en sangre periférica o médula ósea) (9).

Se utilizaron los criterios de la ELN (tabla 2) para evaluar la respuesta al tratamiento, prescindiendo del criterio de valoración de la esplenomegalia por imagen debido a la naturaleza retrospectiva del estudio (12). Se definió respuesta global como el compuesto de respuesta completa y respuesta parcial. Se estableció resistencia e intolerancia a HU de acuerdo a los criterios de la ELN (tabla 3) (13).

Análisis estadístico

Una vez recabada la información se procedió a realizar estadística descriptiva. Las variables cualitativas se reportaron en frecuencia y porcentaje; mientras que las variables cuantitativas en media y desviación estándar si seguían una distribución normal o en mediana y rango, en caso contrario. Las variables al diagnóstico se reportaron de manera global y se compararon de acuerdo al sexo (mujeres versus hombres). Las variables categóricas se compararon mediante prueba exacta de Fisher cuando fueron dicotómicas y mediante prueba de chi cuadrado en caso contrario; las variables numéricas se compararon mediante prueba t de Student para aquellas variables que seguían distribución normal y mediante prueba U de Mann-Whitney en caso contrario.

Se utilizó método de Kaplan-Meier para calcular la tasa de incidencia, incidencia acumulada, y supervivencias libres de evento a 5 y 10 años para los principales desenlaces y se compararon mediante prueba de log-rank. Se utilizó modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para el análisis univariado y multivariado para buscar factores asociados a las principales complicaciones. Se tomaron valores de p a dos colas y se consideraron valores de $p < 0.05$ como estadísticamente significativos. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y con el software libre R.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación, así como por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán el 21 de agosto de 2017 con la referencia 2329.

RESULTADOS

Características al diagnóstico

Se incluyeron un total de 72 pacientes con diagnóstico de PV. La distribución de los casos por periodo de tiempo se presenta en la figura 1, el periodo con más diagnósticos de PV fue el comprendido entre los años 2015 y 2018 con más de la tercera parte de los casos (34.7%). El 52.8% fueron mujeres y la mediana de edad al diagnóstico fue 57.5 años, siendo 43.1% mayores de 60 años. La principal comorbilidad fue dislipidemia en 50.7%, seguida de hipertensión arterial en 41.7% y de tabaquismo en 33.3%. El resto de las comorbilidades se presentan en la tabla 1. No se encontró diferencia significativa al comparar la edad y comorbilidades entre hombres y mujeres.

El cuadro clínico al diagnóstico se resume en la tabla 6. Los principales síntomas reportados fueron síntomas vasomotores en 52.9% seguido de fatiga en 32.9% y de pérdida de peso en 25.7%; los principales signos fueron esplenomegalia en 55.7% seguido de hepatomegalia en 28.6%. El 26.8% había presentado trombosis venosa y 12.7% trombosis arterial al momento del diagnóstico. No se encontró diferencia significativa en el cuadro clínico de acuerdo al sexo.

En cuanto a las líneas celulares, las medianas de hemoglobina, conteo leucocitario y conteo plaquetario fueron 18.9 g/dL (rango de 7.3 a 24.5 g/dL), $10.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ (rango de $3.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ a $52.4 \times 10^3/\mu\text{L}$) y de $434.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (rango de $54 \times 10^3/\mu\text{L}$ a $2580 \times 10^3/\mu\text{L}$), respectivamente. Al evaluar las líneas celulares de acuerdo a los puntos de corte convencionales, 92.9% presentó poliglobulia, 35.2% leucocitosis y 48.6% trombocitosis, debutando 8.6% con trombocitosis extrema. Estos resultados fueron similares de acuerdo al sexo (tabla 7).

En la tabla 8 se presentan las características moleculares, citogenéticas, histopatológicas y el resto de los parámetros bioquímicos al diagnóstico; siendo similares entre hombres y mujeres. La mutación JAK2 V617F estuvo presente en 88.2% de los casos, mientras que 9.0% presentó alguna mutación de JAK2 del exón 12. El 53.7% presentó una carga alélica alta y el 16.9% contaba con una alteración citogenética al diagnóstico.

En relación a la biopsia de hueso, se reportó panmielosis en 88.6% y algún grado de mielofibrosis en 53.3% de los casos. Del total de pacientes, 36.7% tuvieron mielofibrosis grado 1, 15.0% mielofibrosis grado 2 y 1.7% mielofibrosis grado 3 (tabla 8).

En cuanto al resto de los parámetros bioquímicos; el 56.7% presentó niveles de EPO baja, 54.2% valores de DHL elevados, 43.1% deficiencia de hierro, 8.3% síndrome de von Willebrand adquirido y 30.0% alguna alteración en las PFH.

Al estratificar el riesgo de trombosis, 20.6% fueron clasificados como de riesgo bajo. De los pacientes con riesgo alto, 34.7% tuvieron riesgo alto por edad, 26.4% por trombosis y 8.3% por ambos motivos. La clasificación del riesgo fue similar en ambos sexos (tabla 9).

Terapéutica recibida y respuesta a tratamiento

Del total de pacientes, 79.2% recibió terapia citorreductiva con HU y 1.4% con interferón α -2a; durante una mediana de 41 meses (rango de 1 mes a 64 meses). Al evaluar la respuesta al tratamiento citorreductor, 50.9% alcanzó respuesta completa y 29.1% respuesta parcial, de los cuales 38.6% sostuvo la respuesta durante el seguimiento. La mediana de tiempo a la respuesta global fue de 5.5 meses (rango de 0 a 79 meses) y a la respuesta completa fue de 6 meses (rango de 1 mes a 29 meses). Se reportó resistencia e intolerancia a HU en 7.3% y 40.0% de los pacientes, respectivamente. Se documentó el uso de dosis bajas de aspirina en 69.5% de los pacientes y 37.5% recibieron anticoagulación durante su seguimiento (23.6% desde el diagnóstico y 13.9% posteriormente) (tabla 10).

Eventos posteriores al diagnóstico

Al momento de la última actualización del estatus vital (1 de julio de 2018), se habían presentado 8 eventos de trombosis arterial, 10 de trombosis venosa, 9 de hemorragia mayor, 5 de progresión a mielofibrosis, 2 de transformación leucémica y 17 defunciones. La mediana de seguimiento fue 43.5 meses, con rango de 0 a 166 meses. Las tasas de incidencia para trombosis arterial, trombosis venosa, hemorragia mayor, progresión a mielofibrosis y transformación leucémica fueron 2.45, 2.90, 2.62, 1.42 y 0.55 casos/100 personas-año, respectivamente. La tasa de mortalidad fue 4.66 casos/100 personas-año, y se documentó la causa de defunción en 88.2% de los casos. La mediana de supervivencia fue de 147 meses con IC 95% de (124.2, 169.8); con supervivencia a 5 años de 84.7% y a 10 años de 68.2% (tabla 11 y figura 3). Las supervivencias libres de eventos para los diferentes desenlaces se muestran en la tabla 11 y en las figuras 4 – 9.

Factores asociados a los principales desenlaces

Cada una de las características al diagnóstico (tablas 5 – 8) fueron evaluadas mediante regresión de Cox univariada para conocer su valor pronóstico para mortalidad. El tener una edad > 60 años, leucocitosis > $15 \times 10^3/\mu\text{L}$, la presencia de fatiga, prurito o EPO baja al diagnóstico se asociaron a peor supervivencia (tabla 12 y figuras 10 – 12). Al realizar el análisis multivariado, solo la ~~presencia~~ presencia de fatiga al diagnóstico conservó su significancia con una RRa de 2.74 e IC 95% de (1.03, 7.31). De manera similar, la trombocitosis extrema se asoció con trombosis arterial con una RRa 11.45 con IC 95% de (1.27, 103.14); presentar fatiga se asoció con trombosis venosa con RRc de 5.89, IC 95% (1.44, 24.11); y el

tener edad menor a 30 años o recibir anticoagulación desde el diagnóstico, se asociaron a hemorragia mayor durante el seguimiento, con RRc de 7.87 con IC 95% de (1.76, 35.25), y RRc de 9.38 con IC 95% de (2.32, 37.91), respectivamente.

DISCUSIÓN

Este representa el mejor estudio epidemiológico en población latina. Los resultados de esta cohorte refuerzan la epidemiología ya conocida en una raza diferente a la occidental. De manera general, nuestros resultados fueron similares a los reportados por Tefferi en la cohorte más grande de 1545 pacientes con diagnóstico de PV de acuerdo a los criterios de la OMS del 2008 (6). Las mutaciones de JAK2 V617F y del exón 12 se encontraron en 88.2% y 9.0%, cercanos al 95% y 3% observados en la cohorte más grande, y actualizando la cifra previa de prevalencia de JAK2 V617F de 62.5% reportada en población mexicana (21). La mediana de edad al diagnóstico fue de 57.5 años y la relación hombre/mujer fue 0.9:1 similares a los 61 años y a la relación 1:1 encontrada en la cohorte más grande. Se presentó alteración citogenética en 16.9% y DHL elevada en 54.2%, en concordancia con el 12% y 50% reportados en la cohorte más grande.

Un hallazgo discordante en nuestra cohorte fue relacionado a la concentración de EPO sérica, ya que obtuvimos proporciones de EPO baja y alta de 52.8% y 7.5%, respectivamente; mayor y menor al 81% y 2% observados en la cohorte más grande. Adicionalmente, todos los pacientes (n = 5) con niveles elevados de EPO debutaron con trombosis de venas de la circulación abdominal al diagnóstico. Al comparar la proporción de EPO alta en los grupos de pacientes con y sin trombosis venosa al diagnóstico (26.3% versus 0%) esta diferencia fue estadísticamente significativa (p = 0.001).

De manera interesante, cuatro de los cinco pacientes con EPO alta debutaron con síndrome de Budd-Chiari. A pesar de que la PV es una causa bien establecida de síndrome de Budd-Chiari, el abordaje diagnóstico en estos pacientes fue complicado debido al nivel inapropiado de eritropoyetina (23)(24). El resto de los pacientes con PV y síndrome de Budd-Chiari (5 de 9) tuvieron un valor de EPO normal al diagnóstico. En algunos estudios se ha reportado niveles elevados de eritropoyetina en pacientes con PV y síndrome de Budd-Chiari (25)(26)(27), por lo que se han propuesto dos hipótesis para esta elevación paradójica de la concentración de EPO: un derrame de eritropoyetina a partir de tejido hepático necrótico o un aumento en la producción de EPO en los hepatocitos en respuesta hipoxia hepática secundaria a oclusión venosa (25)(28). Los niveles de EPO normales en el resto de los pacientes con síndrome de Budd-Chiari de nuestro estudio podría ser el resultado de un balance entre un nivel de EPO basal bajo y una producción posterior a nivel hepático. Ninguno de los pacientes con PV y síndrome de Budd-Chiari se presentó con niveles bajos de eritropoyetina, y todos presentaron mutación de JAK2 V617F.

Otro hallazgo importante fue la prevalencia elevada de deficiencia de hierro en nuestra cohorte, la cual se encontró en 43.1% de los pacientes al diagnóstico, siendo más frecuente en mujeres que en hombres (51.6% versus 33.3%). En la Encuesta Nacional de

Salud y Nutrición del 2006, se estimó una prevalencia de anemia de 28.5% para las mujeres y de 10.0% para los hombres (29). Por tanto, la alta frecuencia de deficiencia de hierro en nuestra cohorte, podría ser un factor que retrasó el diagnóstico definitivo durante el estudio de estos pacientes. Esto último nos orienta a considerar siempre el diagnóstico de PV en el estudio de un paciente con sospecha de otra neoplasia mieloproliferativa crónica (principalmente TE), cuando los índices eritrocitarios (volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media bajos y ancho de distribución eritrocitaria elevado) indican deficiencia de hierro.

En relación a los síntomas presentados al diagnóstico, los síntomas vasomotores fueron la principal molestia en nuestra cohorte, más frecuentes que en la cohorte más grande (52.9% versus 28.5%), mientras que el prurito se presentó con menor frecuencia (8.6% versus 36.0%). La esplenomegalia palpable también fue el signo más comúnmente encontrado al diagnóstico, pero con una mayor frecuencia (55.7% versus 36.0%). Además, la trombosis venosa al diagnóstico fue considerablemente mayor en nuestra cohorte (26.8% versus 7.4%), mientras que la trombosis arterial fue similar (12.7% versus 16.0%) (6). Las proporciones elevadas de esplenomegalia palpable y de trombosis venosa al diagnóstico podrían explicarse por un retraso en el diagnóstico o por un acceso limitado a centros de referencia en nuestro país.

El consumo de tabaco en nuestra cohorte se reportó en la tercera parte de los pacientes, y no se asoció con los niveles de eritropoyetina ($p = 0.829$) ni con la concentración de hemoglobina ($p = 0.512$) o de hematocrito ($p = 0.314$). Adicionalmente, el 11.1% ($n = 8$) de nuestra cohorte contaba con una patología pulmonar que podría explicar su eritrocitosis; cinco correspondieron a síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y tres a enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por lo tanto, el diagnóstico de PV debe ser excluido siempre en un contexto apropiado.

Al aplicar los criterios diagnósticos vigentes de la OMS del 2016, 13 pacientes previamente diagnosticados con TE se reclasificaron como PV. Al comparar la presentación clínica y las complicaciones durante el seguimiento entre los pacientes reclasificados versus los que tuvieron diagnóstico de PV desde el principio, solo la concentración de hemoglobina (mediana de 17.1 g/dL versus 19.1 g/dL, $p < 0.001$), el hematocrito (media de 51.5% versus 58.9%, $p = 0.007$) y el conteo plaquetario (mediana de $764.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ versus $386.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p < 0.001$) fueron estadísticamente diferentes. Esto sustenta la modificación de los puntos de cohorte para hemoglobina y hematocrito en población mexicana.

Seis pacientes de nuestra cohorte (el 9.0%) presentaron alguna mutación de JAK2 en el exón 12. Al comparar las características al diagnóstico y los eventos postdiagnóstico entre el grupo de pacientes con mutación JAK2 del exón 12 contra los pacientes sin mutaciones

del exón 12, se encontró una menor proporción de pacientes de riesgo alto de trombosis (16.7% versus 77.0%, $p = 0.006$), un menor conteo plaquetario (mediana de $249 \times 10^3/\mu\text{L}$ versus $495 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p = 0.043$) y una mayor proporción de alteración citogenética al diagnóstico (50.0% versus 10.2%, $p = 0.034$). Solamente un paciente (16.7%) en el grupo de exón 12 debutó con trombocitosis al diagnóstico. Nuestros resultados son similares a la evidencia previa en cuanto al bajo porcentaje (16.7% versus 10% - 33.3%) de trombocitosis al diagnóstico; pero discordantes en cuanto a la elevada proporción de alteración citogenética al diagnóstico (50.0% versus 0% - 20%) (30)(31).

En la evaluación de la respuesta clínico-hematológica al tratamiento, obtuvimos una respuesta global del 80%, alcanzada en una mediana de 5.5 meses de terapia citorreductiva, con un 38.6% de respuesta sostenida; similares al 90%, 4.5 meses y 52.1%, respectivamente, reportados por Álvarez-Larrán en una cohorte española de 261 pacientes con PV (14). Además, en nuestra cohorte, mediante regresión logística bivariada, encontramos que la respuesta global fue un factor protector para mortalidad con una RM de 0.23 con IC 95% (0.05, 0.95). Sin embargo, en la cohorte española de Álvarez-Larrán, el alcanzar respuesta global no resultó en mejor supervivencia o en menor incidencia de eventos vasculares (trombosis o sangrados). En contraparte al estudio de Álvarez-Larrán, en el presente estudio no se evaluó la recuperación de la respuesta (parcial o completa) una vez que se perdió. La intolerancia a HU fue más frecuente en nuestra cohorte (40% versus 13%) que la encontrada por Álvarez-Larrán, mientras que la resistencia a HU fue parecida (7.3% versus 11%).

Nuestro estudio también proporciona las tasas de incidencia para cada uno de los eventos postdiagnóstico en población mexicana. Las tasas de incidencia son raramente reportadas en la mayoría de los estudios sobre PV a nivel mundial. En una cohorte japonesa de 62 pacientes con PV, Kamiunten observó una tasa de incidencia de trombosis de 1.04 por 100 personas-año, mucho menor que la tasa de 5.39 por 100 personas-año encontrada en nuestra cohorte (32). También, Kamiunten reportó una tasa de incidencia del compuesto de progresión de la enfermedad y desarrollo de malignidades no hematológicas de 1.73 por 100 personas-año, similar a la tasa de 2.28 por 100 personas-año encontrada en nuestro estudio.

La tasa de incidencia del compuesto de trombosis y muerte en nuestra cohorte fue de 8.24 casos por 100 personas-año, mayor que la tasa de 3.3 por 100 personas-año reportada en el estudio prospectivo European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP) (10), y a la tasa de 3.4 por 100 personas-año observada en el ensayo clínico Cytoreductive Therapy in Polycythemia Vera (CYTO-PV) (11). Sin embargo, un considerable número de pacientes incluidos en ambos ensayos clínicos tenían un

tiempo de seguimiento no despreciable entre la fecha de diagnóstico y la de reclutamiento. En el estudio CYTO-PV, 50.7% de los pacientes tenían más de 2 años de evolución de la enfermedad al momento del reclutamiento; mientras que en el estudio ECLAP, 31.3% de los casos tenían más de 5 años de evolución al momento de ser incluidos al estudio. Por lo tanto, las tasas de incidencia reportadas no contemplan los eventos de trombosis ocurridos en el tiempo previo al reclutamiento.

Las incidencias acumuladas de cada uno de los eventos postdiagnóstico en nuestra cohorte fueron similares a las reportadas en la cohorte más grande (trombosis arterial de 11.1% versus 12.0%, trombosis venosa de 13.9% versus 9.0%, hemorragia mayor de 12.5% versus 4.2%, progresión a mielofibrosis de 6.9% versus 9.0%, transformación leucémica de 2.8% versus 3.0% y mortalidad de 23.6% versus 23.0%) (6). La mediana de supervivencia en nuestra cohorte fue de 12.3 años similar a la mediana de 13.5 años reportada por Tefferi en una cohorte de 267 pacientes con PV de la Clínica Mayo (33), pero menor a la mediana de 18.9 años observada en la cohorte más grande (6). Sin embargo, nuestra cohorte solo incluyó pacientes con diagnóstico de PV a partir del 1 de enero del 2000. La supervivencia global a 10 años fue de 68.2% en nuestra cohorte, mucho menor que el 81.0% proyectado por Álvarez-Larrán en población española (14).

De manera similar a lo reportado en estudios previos, la edad y la leucocitosis al diagnóstico fueron factores de riesgo para mortalidad. El disminuir la cuenta leucocitaria a menos de $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ es un criterio de respuesta clínica-hematológica a la terapia reductiva, y en el estudio de Álvarez-Larrán se encontró que no alcanzar respuesta en el conteo de leucocitos se asoció a mayor mortalidad con RRa de 2.7, IC 95% (1.3, 5.4) (14), sustentando así esta meta de tratamiento durante el seguimiento.

De manera inesperada, en nuestra cohorte se encontró asociación de trombocitosis extrema al diagnóstico con el desarrollo de trombosis arterial durante el seguimiento. Tres de los seis pacientes con trombocitosis extrema al diagnóstico recibieron antiagregación con aspirina y uno anticoagulación sistémica desde el diagnóstico. Lo anterior podría ser un nuevo factor de riesgo presente en población mexicana o solo una asociación espuria debido al pequeño número de pacientes con trombocitosis extrema. Un razonamiento similar podría explicar la asociación marginal encontrada entre fatiga al diagnóstico y mortalidad o trombosis venosa durante el seguimiento. Sin olvidar que la fatiga fue una variable recolectada de manera retrospectiva y no hay garantía de que haya sido adecuadamente evaluada con la información del expediente clínico, a diferencia de los parámetros de laboratorio y sociodemográficos que están bien definidos.

Finalmente, en nuestra cohorte la edad al diagnóstico menor a 30 años y el recibir anticoagulación total desde el diagnóstico fueron factores de riesgo para sangrado;

contrario a lo reportado por Chou en una cohorte taiwanesa de 101 pacientes con PV, donde la edad mayor a 60 años y la leucocitosis mayor a $16 \times 10^3/\mu\text{L}$ fueron predictores de hemorragia con RM de 4.77 ($p = 0.046$) y 4.15 ($p = 0.01$), respectivamente (15).

Las limitaciones del presente estudio son su diseño retrospectivo y el pequeño tamaño de la muestra si se desean extrapolar los hallazgos aquí encontrados a la población mexicana; sin embargo, este trabajo establece las bases para un mejor estudio de la PV en población latina.

CONCLUSIONES

La epidemiología de la PV en México es similar a lo reportado en los estudios occidentales, pero con más complicaciones al momento del diagnóstico. Se requiere mayor seguimiento y la integración de un grupo de estudio en México y en otros países de América Latina para poder sustentar nuestros hallazgos en población latina.

REFERENCIAS

1. Stein BL, Moliterno AR, Tiu R V. Polycythemia vera disease burden: contributing factors, impact on quality of life, and emerging treatment options. *Ann Hematol*. 2014;93(12):1965–76.
2. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(1):94–108.
3. Means RT. JAK2 V617F and the evolving paradigm of polycythemia vera. *Korean J Hematol* [Internet]. 2010;45(2):90–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2983020&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Campbell PJ, Green AR. The Myeloproliferative Disorders. 2006;2452–66.
5. Skoda RC, Duek A, Grisouard J. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Exp Hematol* [Internet]. 2015;43(8):599–608. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exphem.2015.06.007>
6. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: An international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874–81.
7. Chauveau A, Nibourel O, Tondeur S, Paz DL, Mansier O, Paul F, et al. Absence of CALR mutations in JAK2-negative polycythemia. *Haematologica*. 2017;102(1):e15–6.
8. Broséus J, Park J-H, Carillo S, Hermouet S, Girodon F. Presence of calreticulin mutations in JAK2-negative polycythemia vera. *Blood*. 2014;124(26):3964–6.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Borowitz MJ, Beau MM, Bloomfield CD, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–406.
10. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350(2):114–24. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa035572>
11. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(1):22–33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1208500>
12. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Carl H, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera : result of a European LeukemiaNet consensus conference Response criteria for essential

thrombocythemia and polycythemia vera : result of a European LeukemiaNet consensus conference. 2011;113(20):4829–33.

13. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch H, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol.* 2010;148(6):961–3.
14. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Hernández-Boluda JC, Ferrer-Marín F, et al. Assessment and prognostic value of the European leukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood.* 2012;119(6):1363–9.
15. Chou YS, Gau JP, Yu Y Bin, Pai JT, Hsiao LT, Liu JH, et al. Leukocytosis in polycythemia vera and splenomegaly in essential thrombocythemia are independent risk factors for hemorrhage. *Eur J Haematol.* 2013;90(3):228–36.
16. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: The impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia* [Internet]. 2010;24(9):1574–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2010.148>
17. Bonicelli G, Abdulkarim K, Mounier M, Johansson P, Rossi C, Jooste V, et al. Leucocytosis and thrombosis at diagnosis are associated with poor survival in polycythaemia vera: A population-based study of 327 patients. *Br J Haematol.* 2013;160(2):251–4.
18. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Delgado GJ. An addition to geographic hematology: Chronic myeloproliferative diseases are infrequent in Mexican Mestizos. *Int J Hematol.* 2002;75(5):499–502.
19. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, Ruiz-Delgado GJ, Navarro-Vázquez M, González-Carrillo ML. The Janus Kinase 2 (JAK2) V617F mutation in hematological malignancies in México. *Rev Investig Clin.* 2006;58(5):458–61.
20. Ruiz-Arguelles GJ, Garces-Eisele J, Ortiz-Lopez R, Rivas-Llamas R, Gomez-Almaguer D, Ruiz-Delgado GJ. Molecular characterization of chronic myeloproliferative neoplasias in Mexico. *Hematology* [Internet]. 2009;14(5):261–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843380>
21. Labastida-Mercado N, Galindo-Becerra S, Garcés-Eisele J, Colunga-Pedraza P, Guzman-Olvera V, Reyes-Nuñez V, et al. The mutation profile of JAK2, MPL and CALR in Mexican patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2015;8(1):16–21.
22. 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 [6]. *Leukemia*. 2008;22(2):437–8.

23. Valla D, Casadevall N, Lacombe C, Varet B, Goldwasser E, Franco D, et al. Primary Myeloproliferative Disorder and Hepatic Vein Thrombosis. 2017;329–34.
24. Patel RK, Lea NC, Heneghan MA, Westwood NB, Milojkovic D, Thanigaikumar M, et al. Prevalence of the Activating JAK2 Tyrosine Kinase Mutation V617F in the Budd-Chiari Syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2006;130(7):2031–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.04.008>
25. Thurmes PJ, Steensma DP. Elevated serum erythropoietin levels in patients with Budd-Chiari syndrome secondary to polycythemia vera: Clinical implications for the role of JAK2 mutation analysis. *Eur J Haematol*. 2006;77(1):57–60.
26. Jones C, Levy Y, Tong AW. Elevated serum erythropoietin in a patient with polycythaemia vera presenting with budd-chiari syndrome. *BMJ Case Rep*. 2014;2014.
27. Nassabein R, Abbas MH, Amer D, Wazni J. Blood Research and Disorders Polycythemia Vera with High Erythropoietin Level: Case Report *ClinMed*. 2016;3(1):22–3.
28. Levy VG, Ruskone A, Baillou C. Polycythemia and the Budd-Chiari syndrome: Study of serum erythropoietin and bone marrow erythroid progenitors. *Hepatology* [Internet]. 1985;5(5):858–61. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L15236634%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1002/hep.1840050525>
29. Mejia-Rodriguez F, Shamah-Levy T, Villalpando S, Garcia-Guerra a, Mendez-Gomez Humaran I. Iron, zinc, copper and magnesium deficiencies in Mexican adults from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2013;55(3):275–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23912540>
30. Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia*. 2007;21(9):1960–3.
31. 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* [Internet]. 2007;356(5):459–68. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa065202>
32. Kamiunten A, Shide K, Kameda T, Sekine M, Kubuki Y, Ito M, et al.

Thrombohemorrhagic events, disease progression, and survival in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey in Miyazaki prefecture, Japan. *Int J Hematol* [Internet]. 2018;(0123456789). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12185-018-2428-0>

33. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(16):2507–13.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Policitemia Vera OMS 2016

Criterios mayores	
1.	Hb > 16.5 g/dL (hombres), Hb > 16 g/dL (mujeres), o Hto > 49% (hombres), Hto > 48% (mujeres), o Masa eritrocitaria > 25% de la media
2.	Panmielosis en biopsia de hueso
3.	Mutación JAK2
Criterio menor	
1.	Eritropoyetina baja
Diagnóstico	
	<ul style="list-style-type: none"> • Los tres criterios mayores • Los dos primeros criterios mayores y el criterio menor • La biopsia de hueso puede no ser necesaria, si se cumplen los otros dos criterios mayores y el criterio menor, modificando el primer criterio mayor a Hb > 18.5 g/dL (hombres), Hb > 16.5 g/dL (mujeres), o Hto > 55.5% (hombres), Hto > 49.5% (mujeres).

Tabla 2. Criterios de respuesta clínico-hematológica a la terapia citorreductiva

Respuesta	Criterios
Respuesta completa	1. Hematocito < 45% sin flebotomías
	2. Conteo plaquetario < $400 \times 10^3/\mu\text{L}$
	3. Conteo leucocitario < $10 \times 10^3/\mu\text{L}$
	4. Bazo de tamaño normal por estudio de imagen
	5. Sin síntomas relacionados a la PV†
Respuesta parcial	Pacientes sin criterio de respuesta completa pero con:
	1. Hematocrito < 45% sin flebotomías, o 2. Tres o más de los criterios restantes.
Sin respuesta	Cualquier respuesta que no cumpla los criterios de respuesta parcial

†Alteraciones microvasculares, prurito, cefalea

Tabla 3. Criterios de resistencia e intolerancia a tratamiento con hidroxiurea

Criterios de resistencia
1. Requerimiento de flebotomía para mantener hematocrito < 45% después de 3 meses de tratamiento con al menos 2 g/día de hidroxiurea, o
2. Mieloproliferación descontrolada (conteo plaquetario > 400 x 10 ³ /μL y conteo leucocitario > 10 x 10 ³ /μL) después de 3 meses de tratamiento con al menos 2 g/día de hidroxiurea, o
3. Falla para reducir la esplenomegalia masiva† en más de 50% medida por palpación, o falla para aliviar completamente los síntomas relacionados a la esplenomegalia después de 3 meses de tratamiento con al menos 2 g/día de hidroxiurea
Criterios de intolerancia
1. Conteo absoluto de neutrófilos < 1 x 10 ³ /μL o conteo plaquetario < 100 x 10 ³ /μL o hemoglobina < 10 g/dL a la mínima dosis de hidroxiurea requerida para alcanzar respuesta clínico-hematológica parcial o completa, o
2. Presencia de úlceras en las piernas u otras toxicidades no hematológicas inaceptables relacionadas al uso de hidroxiurea, tales como manifestaciones cutáneas, síntomas gastrointestinales, neumonitis o fiebre a cualquier dosis de hidroxiurea

†Extensión del bazo más de 10 cm por debajo del reborde costal.

Tabla 4. Criterios de transformación a mielofibrosis post-Policitemia Vera

Criterios requeridos
1. Diagnóstico previo de PV de acuerdo a los criterios de la OMS vigentes
2. Mielofibrosis grado 2 – 3 (en escala 0 – 3) o grado 3 – 4 (en escala 0 – 4)†
Criterios adicionales (se requieren dos)
1. Anemia§ o pérdida sostenida del requerimiento de flebotomía (en ausencia de terapia citorreductiva) o de tratamiento citorreductivo para control de la eritrocitosis
2. Frotis de sangre periférica con reacción leucoeritroblástica
3. Incremento de la esplenomegalia definida como un incremento en la esplenomegalia palpable de ≥ 5 cm (distancia de la punta del bazo al reborde costal izquierdo) o la aparición de nueva esplenomegalia palpable
4. Aparición de al menos uno de los tres síntomas constitucionales: pérdida de peso > 10% en 6 meses, diaforesis nocturna y fiebre inexplicada (> 37.5°C).

†Grado 2 – 3 de acuerdo a la clasificación europea: difusa, a menudo red de fibras gruesas sin evidencia de colagenización (tinción de tricromo negativa) o difusa, con red de fibras gruesas con áreas de colagenización (tinción de tricromo positiva). Grado 3 – 4 de acuerdo a la clasificación estándar: incremento difuso y denso de la trama de reticulina con intersecciones extensas, ocasionalmente con sólo haces focales de colágena y/o osteoesclerosis focal o difusa e incremento denso en la trama de reticulina con intersecciones extensas con haces gruesos de colágeno, a menudo asociados con osteoesclerosis significativa. §Debajo del rango de referencia apropiado para edad, sexo y altitud.

Tabla 5. Características demográficas y comorbilidades al diagnóstico

	Total (N = 72)	Mujeres (N = 38)	Hombres (N = 34)	P†
	\tilde{x} , (Rango)	\tilde{x} , (Rango)	\tilde{x} , (Rango)	
Edad al diagnóstico (años)	57.5, (17 – 80)	60.5, (18 – 80)	54, (17 – 77)	0.264
	n (%)	n (%)	n (%)	
Edad al dx > 60 años	31 (43.1)	19 (50.0)	12 (35.3)	0.240
Comorbilidades	n (%)	n (%)	n (%)	
Hipertensión arterial	30 (41.7)	18 (47.4)	12 (35.3)	0.345
Diabetes mellitus	11 (15.3)	6 (15.8)	5 (14.7)	1.000
Dislipidemia	34 (50.7)	18 (50.0)	16 (51.6)	1.000
Tabaquismo	24 (33.3)	10 (26.3)	14 (41.2)	0.216
Síndrome de Budd-Chiari	9 (12.5)	6 (15.8)	3 (8.8)	0.485

†Valor obtenido mediante prueba U de Mann-Whitney para la variable numérica edad y mediante prueba exacta de Fisher para el resto de las variables.

Tabla 6. Cuadro clínico al diagnóstico

Características	N†	Total (N = 72)	Mujeres (N = 38)	Hombres (N = 34)	P§
<i>Síntomas†</i>		n (%)	n (%)	n (%)	
Síntomas B	71	21 (30.0)	11 (29.7)	10 (30.3)	1.000
Pérdida de peso	71	18 (25.7)	10 (27.0)	8 (24.2)	1.000
Fiebre	71	3 (4.3)	1 (2.7)	2 (6.1)	0.599
Diaforesis nocturna	71	8 (11.4)	5 (13.5)	3 (9.1)	0.714
Prurito	71	6 (8.6)	4 (10.8)	2 (6.1)	0.677
Fatiga	71	23 (32.9)	15 (40.5)	8 (24.2)	0.204
Síntomas vasomotores	71	37 (52.9)	20 (54.1)	17 (51.5)	1.000
Otros	71	16 (22.9)	11 (29.7)	5 (15.2)	0.167
<i>Signos</i>		n (%)	n (%)	n (%)	
Esplenomegalia	71	39 (55.7)	19 (51.4)	20 (60.6)	0.478
Hepatomegalia	71	20 (28.6)	10 (27.0)	10 (30.3)	0.796
Trombosis arterial	72	9 (12.7)	3 (7.9)	6 (18.2)	0.287
Trombosis venosa	72	19 (26.8)	12 (31.6)	7 (21.2)	0.423

†Número de pacientes evaluables para cada variable. §Valor obtenido mediante prueba exacta de Fisher.

Tabla 7. Citología hemática al diagnóstico

Características	N†	Total (N = 72)	Mujeres (N = 38)	Hombres (N = 34)	P§
		\tilde{x} , (Rango)	\tilde{x} , (Rango)	\tilde{x} , (Rango)	
Hemoglobina (g/dL)	70	18.9, (7.3 – 24.5)	18.4, (14.3 – 24.5)	19.2, (7.3 – 24.5)	0.055
Hematocrito (%) ¥	70	57.7 ± 8.77	56.9 ± 6.95	58.5 ± 10.50	0.474
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	71	10.2, (3.4 – 52.4)	11.7, (6.2 – 34.0)	9.25, (3.4 – 52.4)	0.055
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	70	434.5, (54 – 2580)	521, (54 – 1388)	391, (88 – 2580)	0.090
		n (%)	n (%)	n (%)	
Poliglobulia	70	65 (92.9)	34 (91.9)	31 (93.9)	1.000
Leucocitosis > 12 $\times 10^3/\mu\text{L}$	71	25 (35.2)	15 (40.5)	10 (29.4)	0.456
Leucocitosis > 15 $\times 10^3/\mu\text{L}$	71	16 (22.5)	11 (29.7)	5 (14.7)	0.162
Trombocitosis (> 450 $\times 10^3/\mu\text{L}$)	70	34 (48.6)	21 (56.8)	13 (39.4)	0.161
Trombocitosis extrema (> 1000 $\times 10^3/\mu\text{L}$)	70	6 (8.6)	4 (10.8)	2 (6.1)	0.677

†Número de pacientes evaluables para cada variable. §Valor obtenido mediante prueba U de Mann-Whitney para las variables numéricas hemoglobina, leucocitos y plaqueta, mediante prueba t de Student para la variable numérica hematocrito, y mediante prueba exacta de Fisher para el resto de las variables. ¥Resultados reportados en $\bar{x} \pm s$.

Tabla 8. Parámetros bioquímicos, moleculares e histológicos al diagnóstico

Parámetro	N†	Total (N = 72)	Mujeres (N = 38)	Hombres (N = 34)	P§
		n (%)	n (%)	n (%)	
JAK2 V617F	68	59 (88.2)	34 (91.9)	26 (83.9)	0.454
JAK2 exón 12	67	6 (9.0)	2 (5.4)	4 (13.3)	0.396
Carga alélica alta (> 50%)	54	29 (53.7)	18 (58.1)	11 (47.8)	0.583
Citogenética alterada	59	10 (16.9)	4 (13.3)	6 (20.7)	0.506
Biopsia de hueso		n (%)	n (%)	n (%)	
Panmielosis	70	62 (88.6)	33 (86.8)	29 (90.6)	0.719
Mielofibrosis	60	32 (53.3)	20 (57.1)	12 (48.0)	0.601
MF grado 1		22 (36.7)	13 (37.1)	9 (36.0)	0.744
MF grado 2		9 (15.0)	6 (17.1)	3 (12.0)	
MF grado 3		1 (1.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	
EPO baja	67	38 (56.7)	23 (63.9)	15 (48.4)	0.226
DHL alta	59	32 (54.2)	17 (54.8)	15 (53.6)	1.000
Deficiencia de hierro	58	25 (43.1)	16 (51.6)	9 (33.3)	0.192
SvW adquirido	60	5 (8.3)	4 (12.5)	1 (3.6)	0.359
Alteración de PFH	70	21 (30.0)	13 (35.1)	8 (24.2)	0.434

†Número de pacientes evaluables para cada variable. §Valor obtenido mediante prueba exacta de Fisher para todas las variables, excepto para la variable grado de mielofibrosis en el que se obtuvo mediante prueba de chi cuadrado.

Tabla 9. Clasificación del riesgo

Riesgo	Total (N = 72)	Mujeres (N = 38)	Hombres (N = 34)	P†
	n (%)	n (%)	n (%)	
Riesgo bajo	22 (20.6)	8 (21.1)	14 (41.2)	0.077
Riesgo alto	50 (69.4)	30 (78.9)	20 (58.8)	
Por edad	25 (34.7)	15 (39.5)	10 (29.4)	0.312
Por trombosis	19 (26.4)	11 (28.9)	8 (23.5)	
Por ambos	6 (8.3)	4 (10.5)	2 (5.9)	

†Valor obtenido mediante prueba exacta de Fisher para el riesgo bajo y mediante chi cuadrado para la clasificación del riesgo alto.

Tabla 10. Tratamiento recibido y respuesta a la terapia citorreductiva

Terapia citorreductiva recibida	n (%)
Hidroxiurea	57 (79.2)
Interferón α -2a	1 (1.4)
Ninguna	14 (19.4)
Respuesta a la terapia citorreductiva[†]	
	n (%)
Respuesta completa	28 (50.9)
Respuesta parcial	16 (29.1)
Respuesta global	44 (80.0)
Respuesta sostenida [§]	17 (38.6)
	\bar{x} , (Rango)
Tiempo en terapia citorreductiva (meses)	41, (1 – 164)
Tiempo a la respuesta global (meses)	5.5, (0 – 79)
Tiempo a la respuesta completa (meses)	6, (1 – 29)
	n (%)
Resistencia a hidroxiurea [†]	4 (7.3)
Intolerancia a hidroxiurea [†]	22 (40.0)
Antiagregación con aspirina	
	n (%)
Desde el diagnóstico	46 (63.9)
Posterior al diagnóstico	4 (5.6)
Anticoagulación total	
	n (%)
Desde el diagnóstico	17 (23.6)
Posterior al diagnóstico	10 (13.9)

[†]Respuesta evaluada en 55 pacientes. [§]Respuesta sostenida evaluada en los 44 pacientes con respuesta global.

Tabla 11. Desenlaces durante el seguimiento

Eventos	n (%)	Tasa de incidencia [†]	SLE a 5 años	SLE a 10 años
Trombosis	17 (23.6)	5.39	83.7%	56.5%
Trombosis arterial	8 (11.1)	2.45	91.2%	86.8%
Trombosis venosa	10 (13.9)	2.90	89.1%	66.8%
Hemorragia mayor	9 (12.5)	2.62	91.0%	68.3%
Progresión a mielofibrosis	5 (6.9)	1.42	97.4%	82.6%
Transformación leucémica	2 (2.8)	0.55	100.0%	100.0%
Malignidad	3 (4.2)	0.84	96.5%	89.1%
Muerte	17 (23.6)	4.66	84.7%	68.2%
		\bar{x}	(Rango)	
Mediana de seguimiento (meses)		43.5	(0 – 166)	
Causas de mortalidad		n (%)		
Complicación trombótica		5 (29.4)		
Complicación hemorrágica		2 (11.8)		
Leucemia aguda		2 (11.8)		
Progresión no leucémica de la enfermedad		2 (11.8)		
Cáncer metastásico		2 (11.8)		
Enfermedad renal crónica		1 (5.9)		
Enfermedad de Alz-Heimer		1 (5.9)		
Desconocida		2 (11.8)		
			IC 95%	
Mediana de supervivencia global (meses)		147	(124.2, 169.8)	
Supervivencia global a 5 años (%)		84.7	(74.5, 94.9)	
Supervivencia global a 10 años (%)		68.2	(52.7, 83.7)	

[†]Reportada en casos/100 personas-año. SLE: Supervivencia libre de evento.

Tabla 12. Factores asociados a los principales desenlaces

Factor	Univariado†			Multivariado§		
	RRc	IC 95%	p	RRa	IC 95%	p
Factores de riesgo para mortalidad						
Edad > 60 años	3.34	(1.23, 9.10)	0.018	2.58	(0.92, 7.19)	0.071
Leucocitosis > 15 x 10 ³ /μL	4.36	(1.47, 12.93)	0.008	3.16	(0.99, 10.13)	0.053
Fatiga	3.27	(1.25, 8.58)	0.016	2.74	(1.03, 7.31)	0.043
Prurito [¥]	4.71	(1.24, 17.87)	0.023		NA	
EPO baja [£]	3.72	(1.02, 13.59)	0.046		NA	
Factores de riesgo para trombosis arterial						
Trombocitosis extrema	14.67	(1.88, 114.72)	0.010	11.45	(1.27, 103.14)	0.030
Hipertensión arterial	4.92	(0.99, 24.49)	0.052	3.10	(0.59, 16.46)	0.184
Factores de riesgo para trombosis venosa						
Fatiga	5.89	(1.44, 24.11)	0.014		NA	
Factores de riesgo para hemorragia mayor						
Edad < 30 años	7.87	(1.76, 35.25)	0.007	0.08	(0, 1683.93)	0.614
Trombosis venosa al diagnóstico ^Δ	8.06	(2.01, 32.39)	0.003		NA	
Aspirina desde diagnóstico [¶]	0.21	(0.05, 0.86)	0.030		NA	
Anticoagulación desde diagnóstico	9.38	(2.32, 37.91)	0.002	0.096	(0, 3596.89)	0.662

RRc: razón de riesgo cruda. RRa: razón de riesgo ajustada. NA: no analizado en el modelo multivariado. †Análisis univariado mediante regresión de Cox introduciendo una sola variable independiente. §Análisis multivariado mediante regresión de Cox incluyendo las covariables que resultaron significativas en el modelo univariado. ¥Factor no introducido al modelo multivariado debido a su relación con el síntoma fatiga. £Factor no incluido en el modelo multivariado debido a que solo se estuvo disponible para 67 pacientes y su significancia fue marginal en el análisis univariado. ΔFactor no incluido en el modelo multivariado debido a su relación directa con anticoagulación desde el diagnóstico. ¶Factor no incluido en el análisis multivariado debido a que se relación directa con anticoagulación desde el diagnóstico (los pacientes en quienes se utilizó aspirina desde el diagnóstico no recibieron anticoagulación al diagnóstico).

LISTA DE FIGURAS

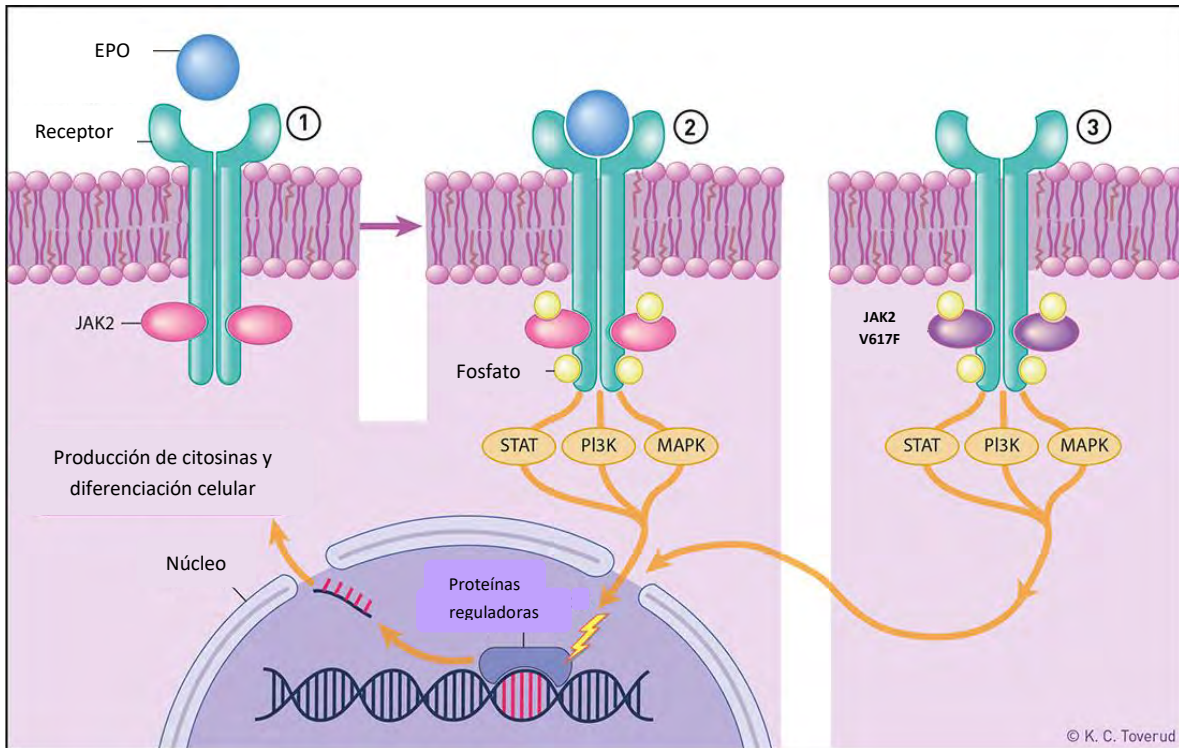


Figura 1. Fisiopatología de la Policitemia Vera.

En ausencia de ligando, el receptor de eritropoyetina se une a JAK2 como un dímero inactivo. En las células con proteína JAK2 tipo salvaje (no mutadas), la unión de eritropoyetina (EPO) a su receptor, conduce a fosforilación de JAK en la porción citoplasmática del receptor. Esto activa la cascada de señalización a través de las vías: Janus cinasas y señales transducción y activadores de transcripción (JAK-STAT), fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K) y proteincinasas activadas por mitógenos (MAPK). Tomada de Tidsskr Nor Legeforen nr. 18, 2013; 133

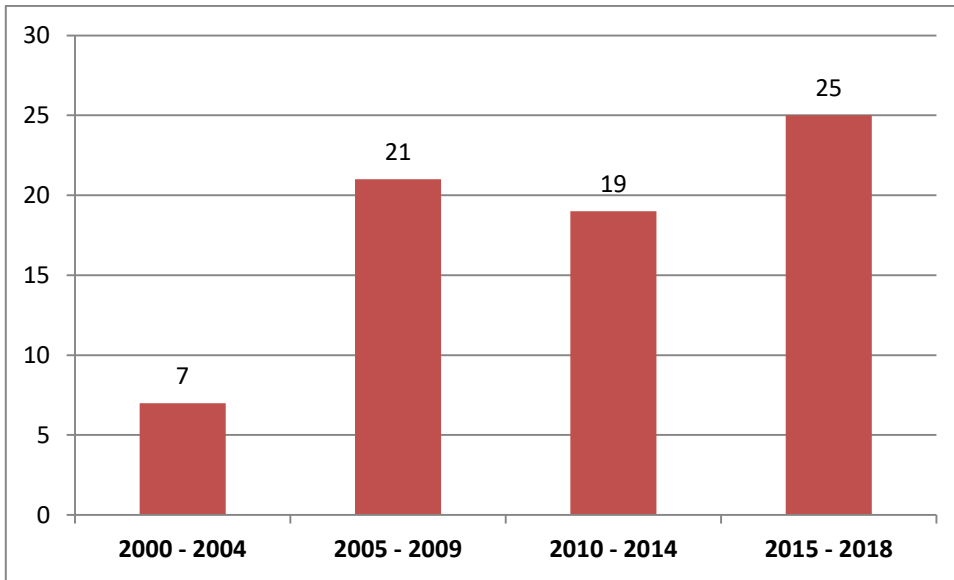


Figura 2. Diagnósticos de Policitemia Vera en el periodo 2000 – 2018.

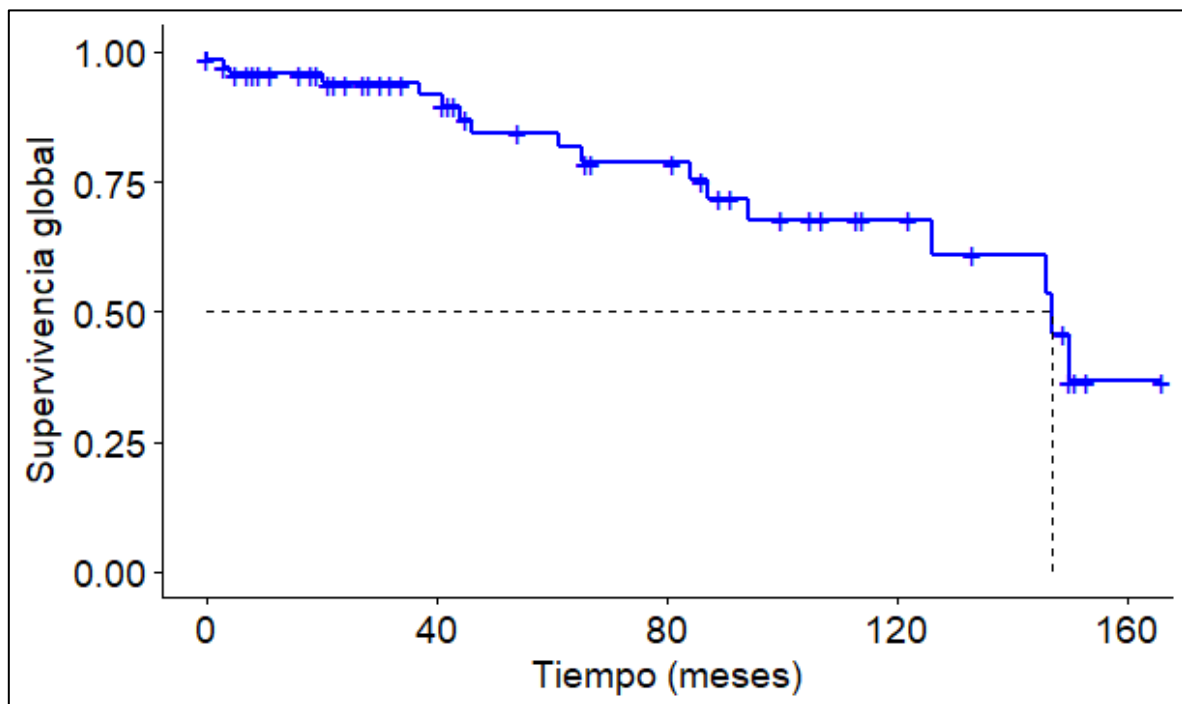


Figura 3. Supervivencia global

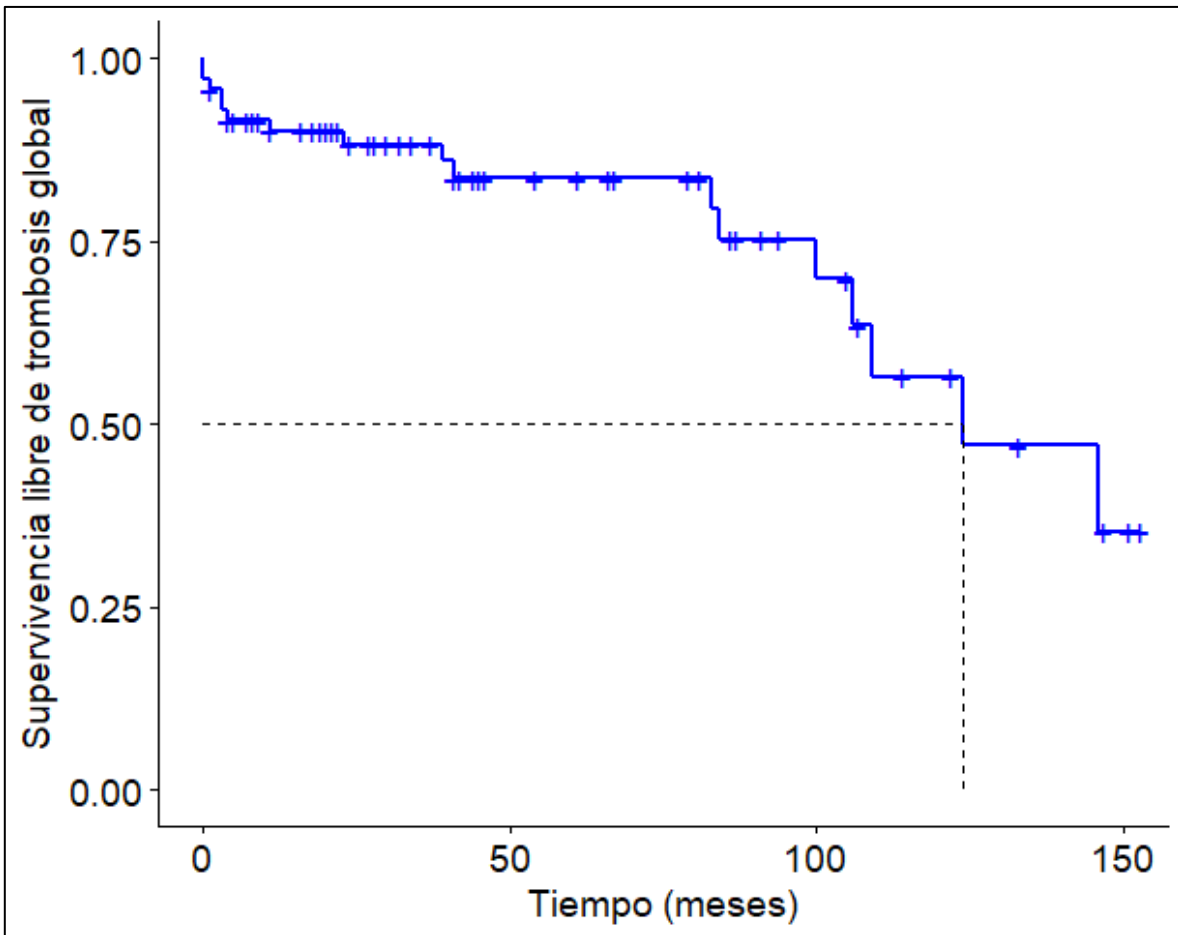


Figura 4. Supervivencia libre de trombosis global

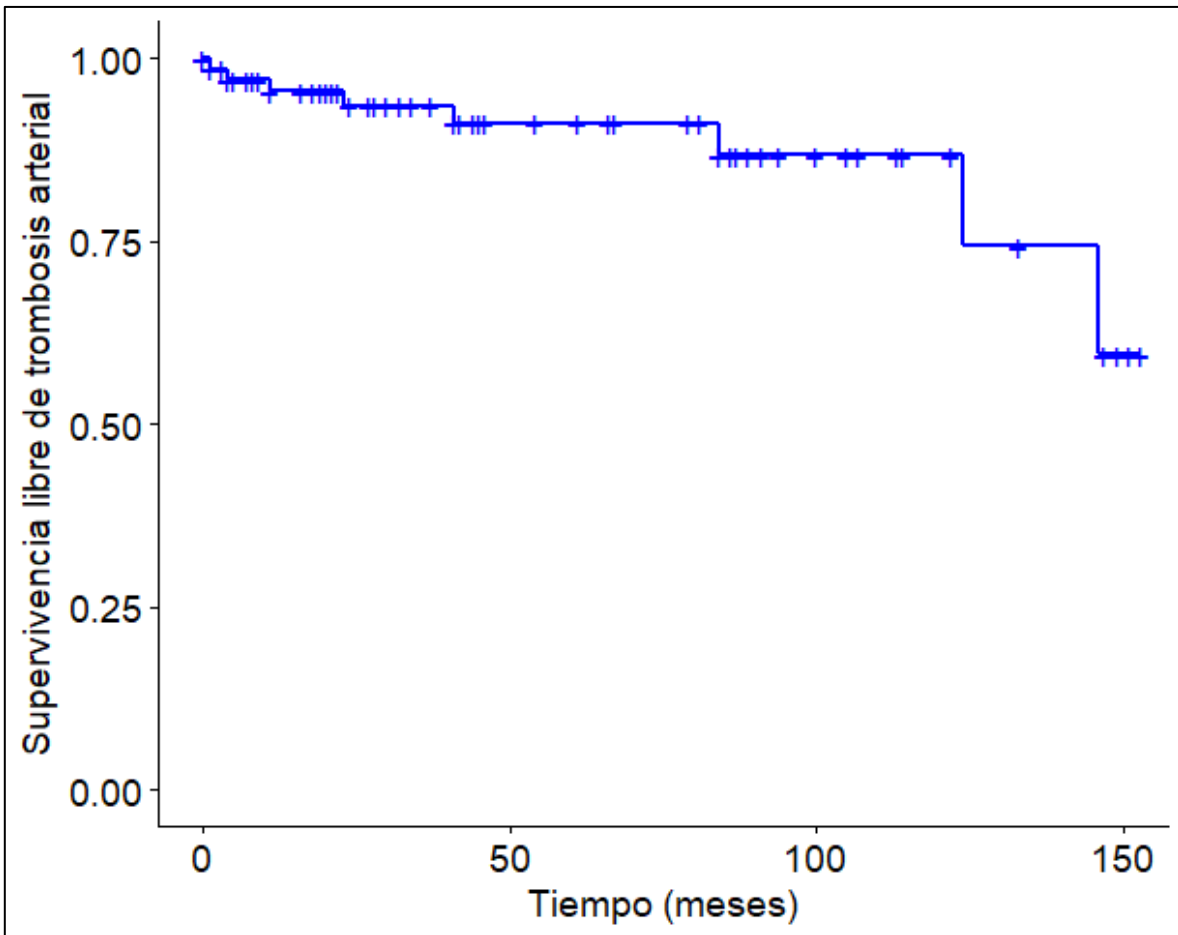


Figura 5. Supervivencia libre de trombosis arterial

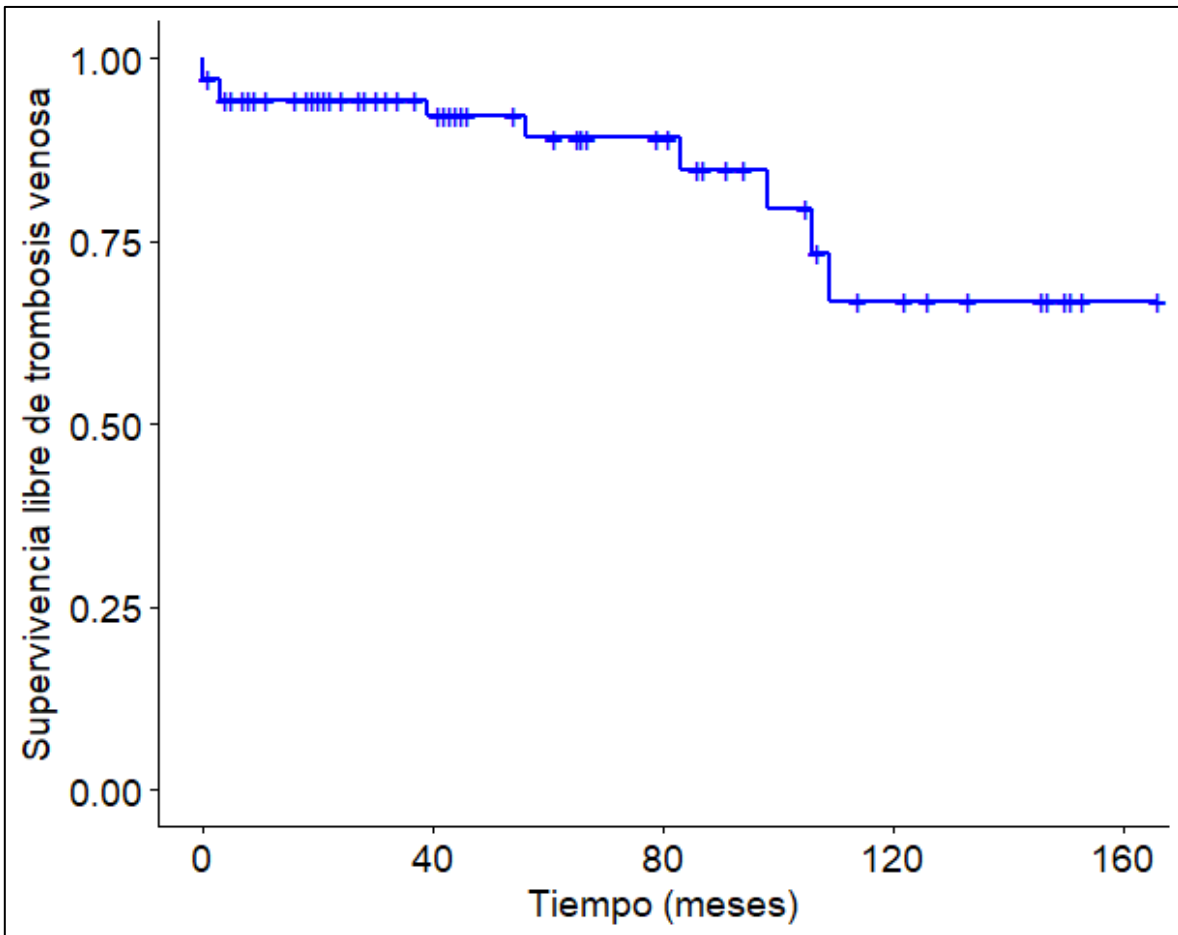


Figura 6. Supervivencia libre de trombosis venosa

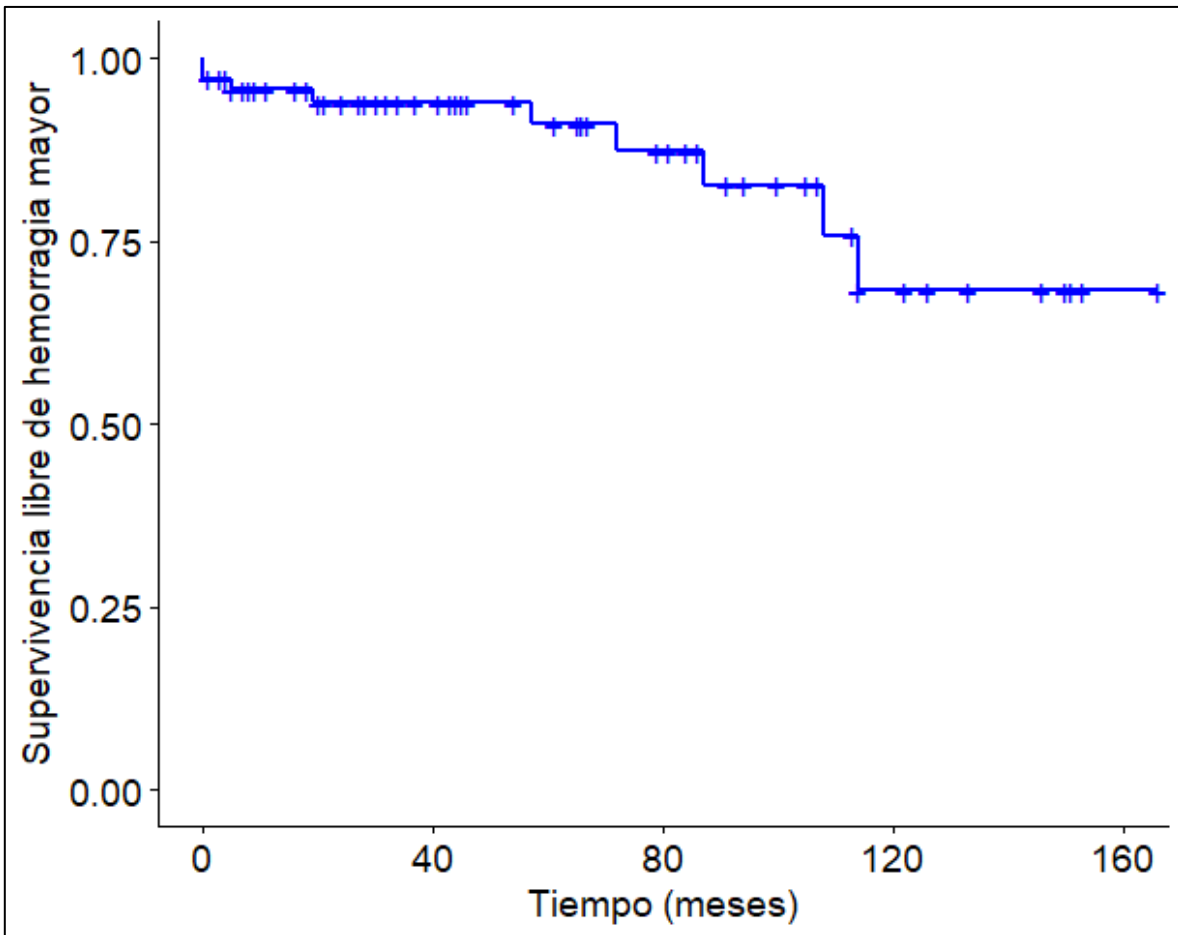


Figura 7. Supervivencia libre de hemorragia mayor

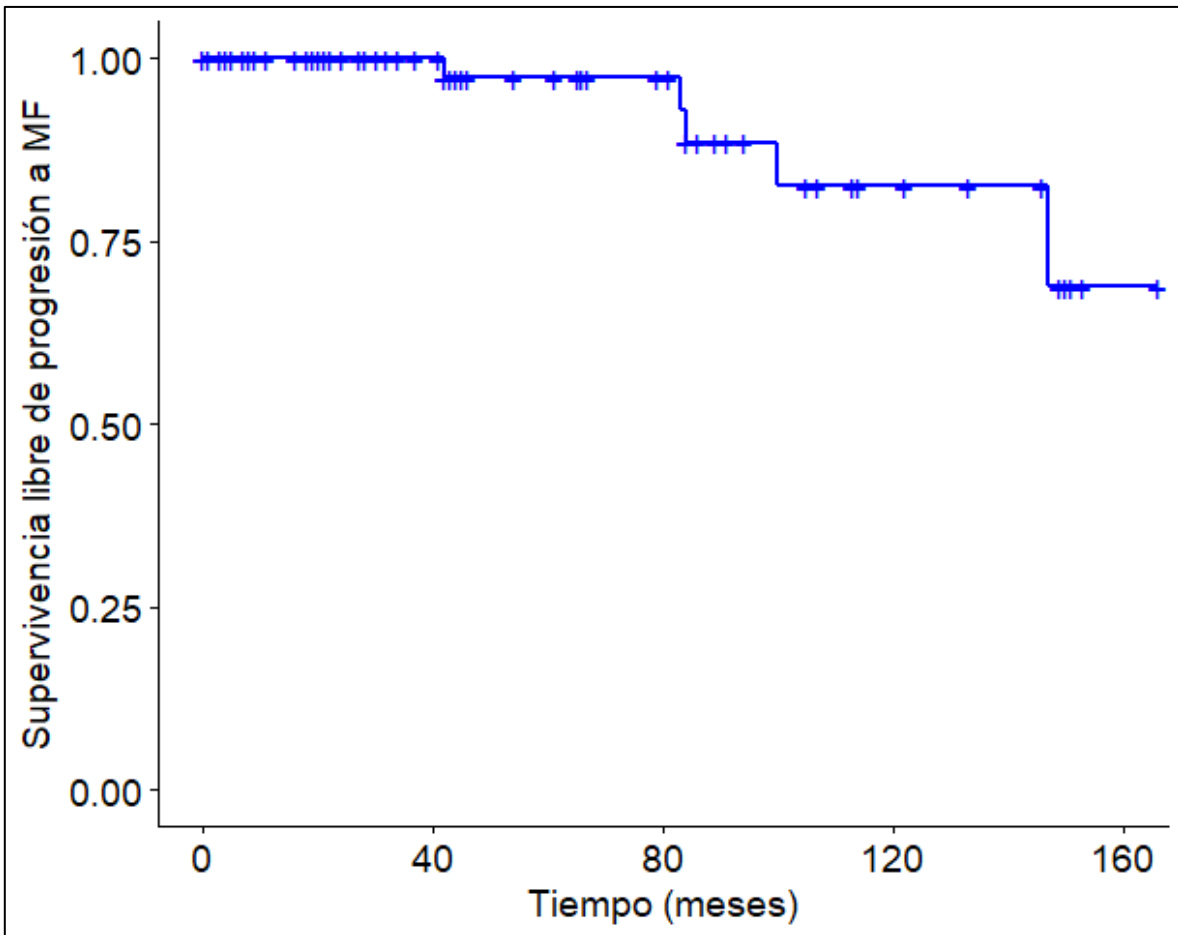


Figura 8. Supervivencia libre de progresión a mielofibrosis

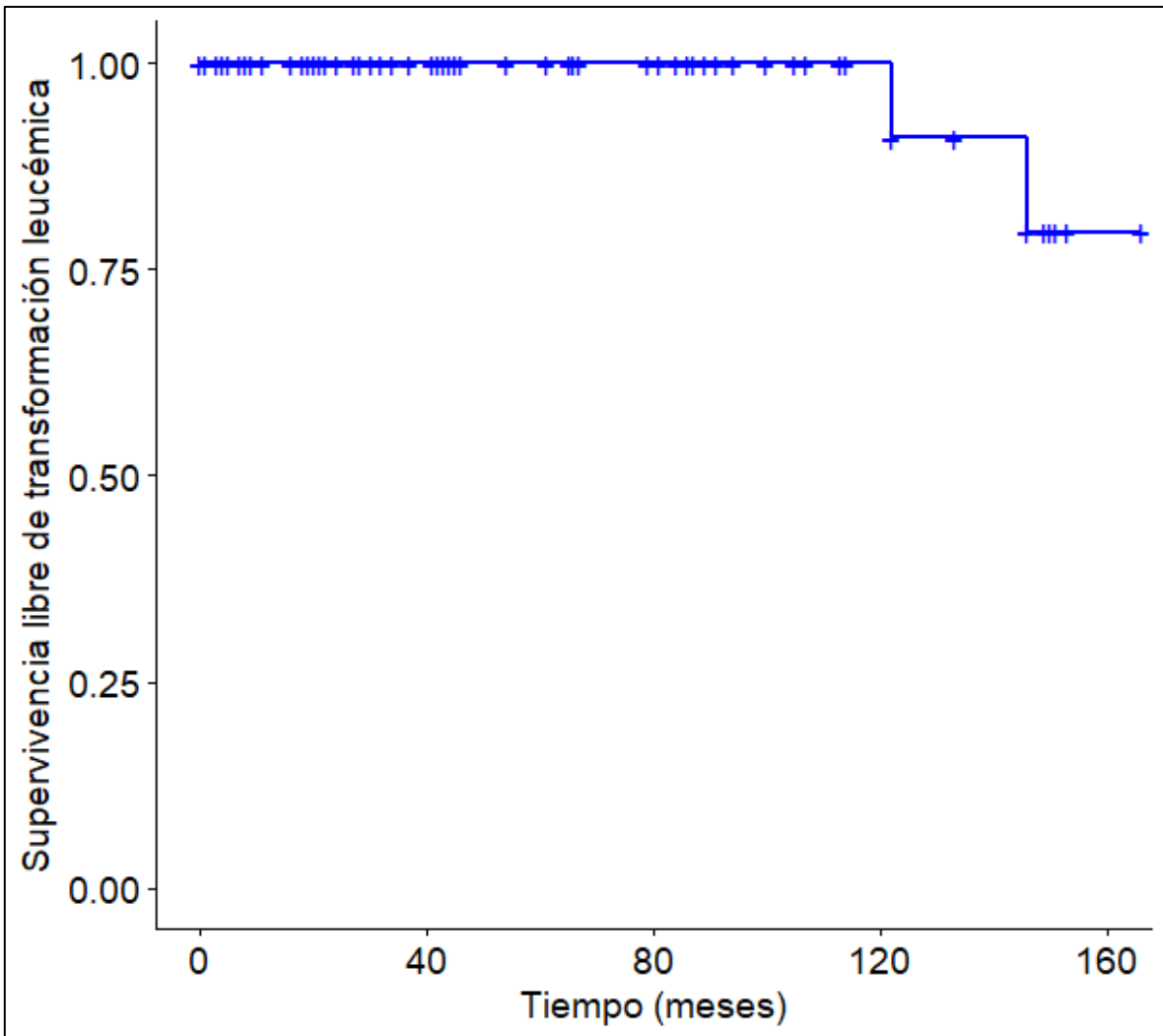


Figura 9. Supervivencia libre de transformación leucémica

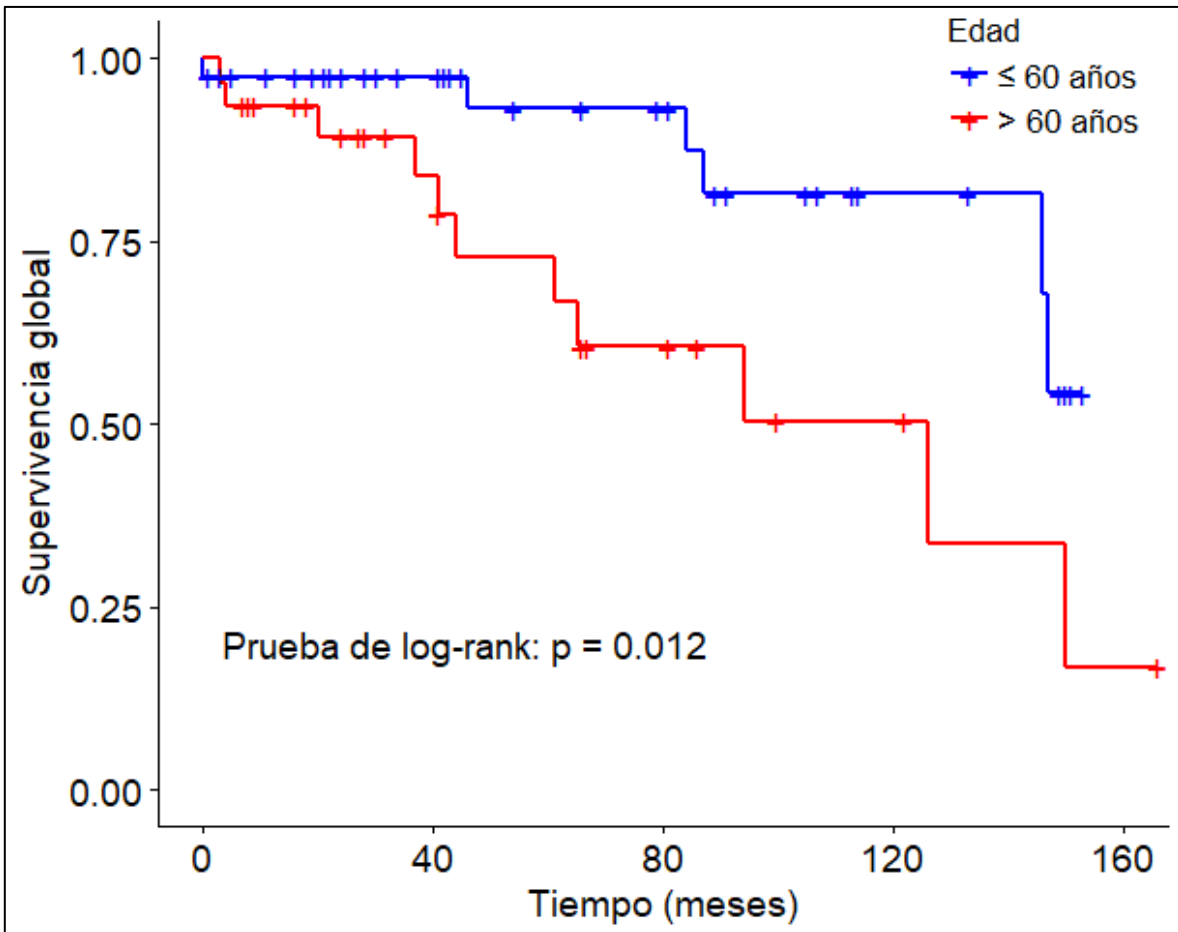


Figura 10. Supervivencia global de acuerdo a grupo de edad

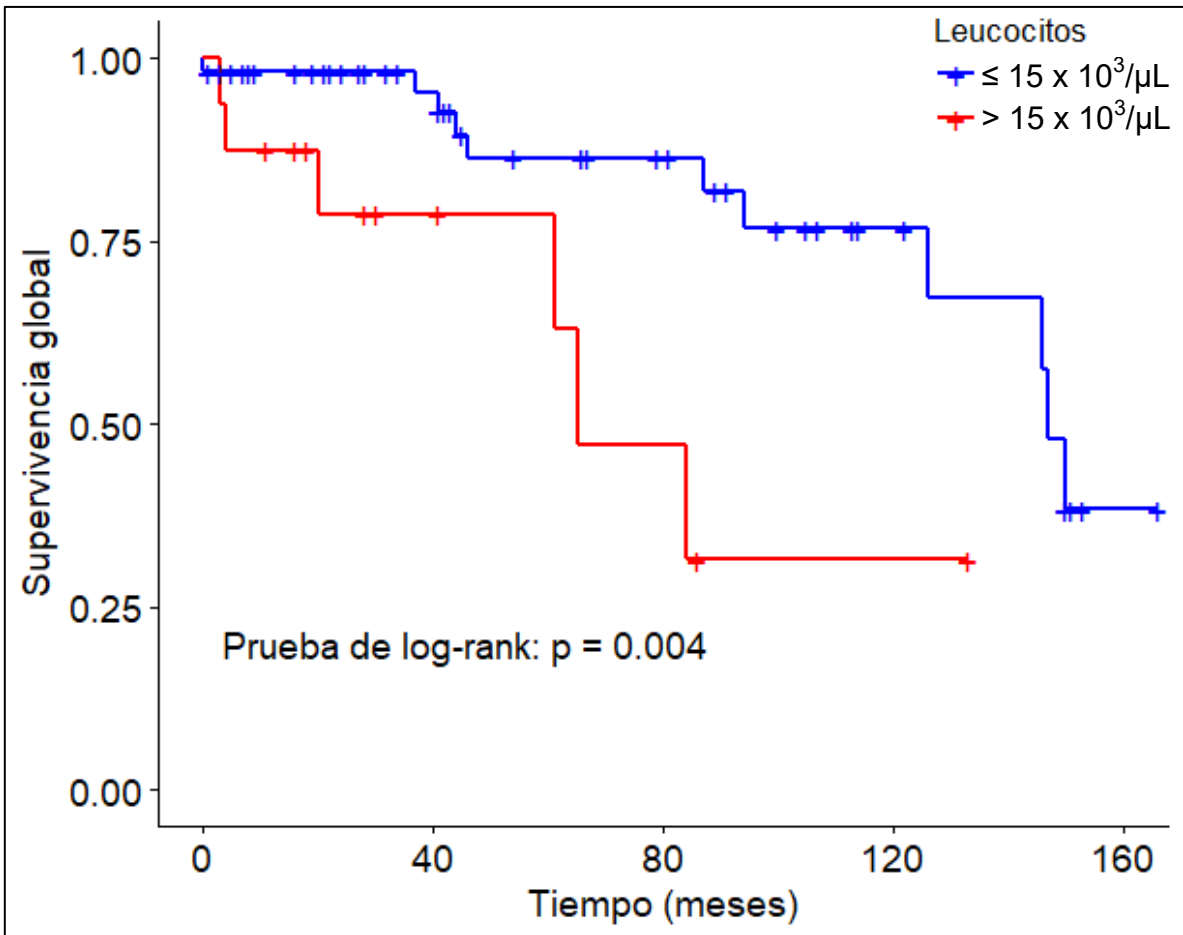


Figura 11. Supervivencia global de acuerdo a conteo leucocitario al diagnóstico

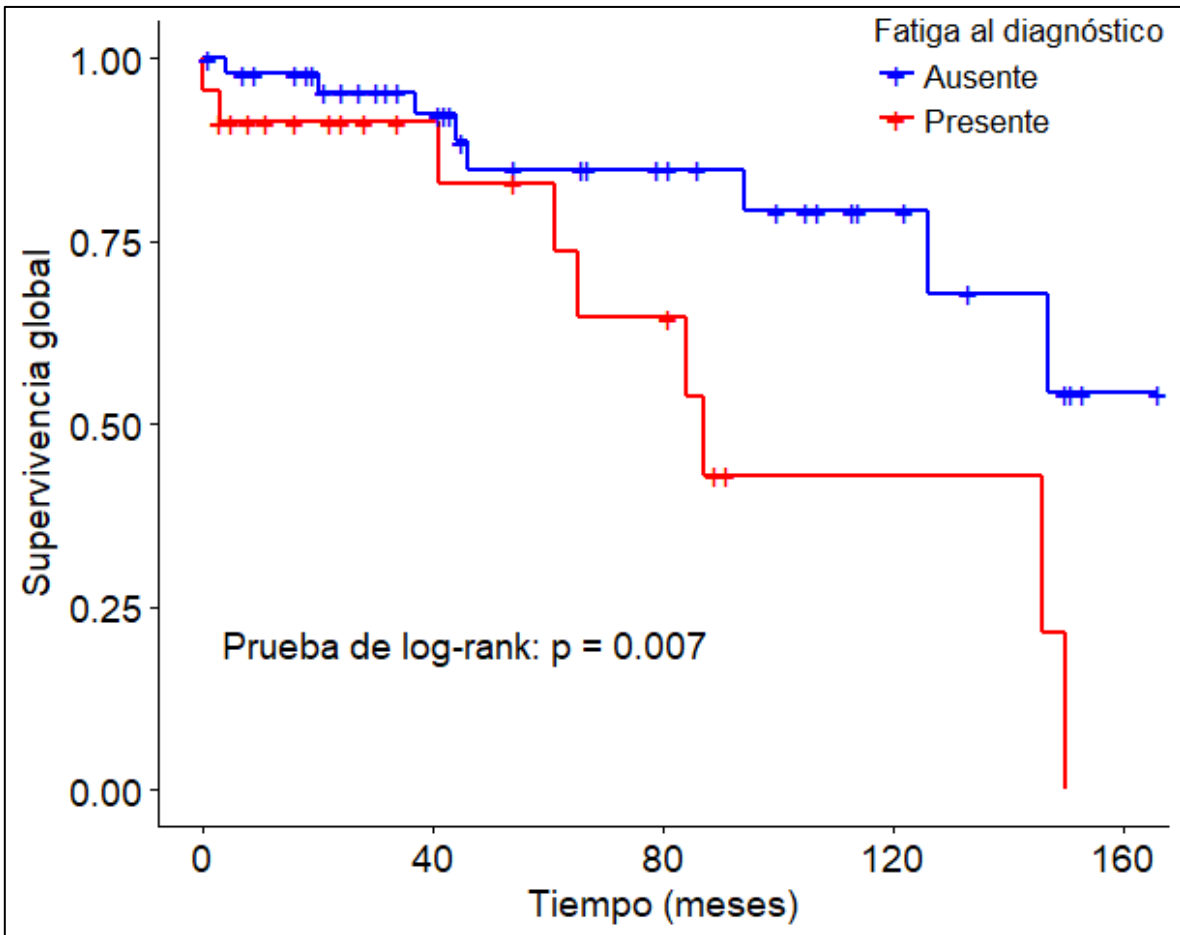


Figura 12. Supervivencia global de acuerdo a la presencia de fatiga al diagnóstico

