



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**Facultad de Medicina**



**ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN**

**“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

“Evaluación de la carga sintomática en pacientes mexicanos con neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas y su asociación con el control de la enfermedad”

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:**

**ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

**SUSTENTANTE: ISRAEL ROJAS DE ITA**

**TUTORA: DRA. ELENA JUVENTINA TUNA AGUILAR**

**CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, SEPTIEMBRE 2021**



**INSTITUTO NACIONAL DE  
CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**



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.

## ÍNDICE

| SECCIÓN                | PÁGINAS |
|------------------------|---------|
| I. TÍTULO              | 1       |
| II. RESUMEN            | 1       |
| III. INTRODUCCIÓN      | 2       |
| IV. JUSTIFICACIÓN      | 10      |
| V. OBJETIVOS           | 10      |
| VI. MATERIAL Y MÉTODOS | 11      |
| VII. RESULTADOS        | 12      |
| VIII. ANEXO            | 17      |
| IX. REFERENCIAS        | 32      |

## I. TÍTULO

Evaluación de la carga sintomática en pacientes mexicanos con neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas y su asociación con el control de la enfermedad

## II. RESUMEN

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas (NMPc) son un grupo de enfermedades que se caracteriza por la sobreproducción de células progenitoras en médula ósea y de células maduras en sangre periférica; incluyen 3 entidades diferentes que son policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP). Son entidades raras con incidencia calculada en menos de 6 casos por cada 100 000 personas por año. Este grupo de enfermedades comparte ciertas características fisiopatológicas y clínicas similares, manteniendo sus diferencias en cuanto a su forma de presentación, el tipo de manejo y el pronóstico. Dentro de las complicaciones asociadas a estas enfermedades están las trombosis, sangrados, transformación a leucemia aguda y muerte. Aunado a lo anterior, estos pacientes presentan gran carga sintomática, debido en parte, a la producción de citocinas inflamatorias, dentro de las que se encuentran fatiga, inactividad, diaforesis nocturna, problemas de concentración, entre otros. Se estima que el 100% de ellos presenta al menos 1 síntoma relacionado a estas enfermedades. Por lo anterior se han diseñado herramientas que ayudan a evaluar la calidad de vida y carga sintomática en pacientes con estas patologías como lo son las escalas: MPN-SAF y MPN-SAF abreviada. En la actualidad las opciones de tratamiento van dirigidas principalmente a llevar los conteos sanguíneos a metas de seguridad (considerado como parámetro de control de la enfermedad) y así disminuir la probabilidad de complicaciones vasculares y, en el caso específico de MFP, incrementar la supervivencia global. Sin embargo, no existen lineamientos claros que establezcan el mejor manejo de los síntomas asociados a estas entidades y existe poca evidencia de la correlación entre el control de la enfermedad y la carga sintomática.

**Objetivo.** El objetivo de este estudio es evaluar la carga sintomática en el grupo de pacientes con NMPc y su correlación con el control de estas enfermedades.

**Materiales y métodos.** Se utilizó la escala MPN-SAF TSS traducida al español para evaluar los síntomas de pacientes que acudieron de manera regular a consulta de seguimiento en la clínica de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, en el periodo comprendido entre septiembre de 2019 y enero 2021. Se recabaron las variables demográficas y de laboratorio del expediente clínico. Se relacionó la carga sintomática con el control de la enfermedad (definido como respuesta parcial o completa, de acuerdo a los criterios revisados de respuesta). **Resultados.** Se

incluyó un total de 84 pacientes con diagnóstico confirmado de NMPc. El diagnóstico más frecuente fue policitemia vera (44%), seguido de mielofibrosis (29%) y trombocitosis esencial (26.1%). La mediana de edad del grupo completo fue de 62 años y las características clínicas y de laboratorio fueron similares entre los subgrupos, a excepción de las cuentas celulares presentando una mediana de hemoglobina menor el subgrupo de pacientes con mielofibrosis evidente. Se observó, de manera general, que los pacientes con mielofibrosis evidente, tenían una tendencia a presentar mayor carga sintomática en comparación con el resto de los subgrupos analizados. No observamos diferencias en la cantidad ni gravedad de síntomas presentes al comparar los diferentes subgrupos de diagnóstico con respecto al control o no de estas enfermedades. **Conclusiones.** No se observó diferencia en la carga sintomática entre pacientes en control de la enfermedad comparado con aquellos que no tenían control en ningún subgrupo de pacientes. Lo anterior sugiere que existen otros mecanismos que generan los síntomas en este grupo de pacientes para los cuales las estrategias de manejo convencional no son suficientes y para lo cual se requiere de la investigación dirigida de estos síntomas en las consultas para establecer mejores estrategias de control sintomático de manera individualizada.

### III. INTRODUCCIÓN

#### MARCO TEÓRICO

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas, Filadelfia negativas, son un grupo de enfermedades causadas por poblaciones de células clonales con capacidad indefinida de autorrenovación, lo cual lleva a una proliferación excesiva de precursores hematopoyéticos, así como una producción incrementada de células sanguíneas maduras. Dentro de este grupo se encuentran la policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP), esta última subdividida en prefibrótica y evidente.<sup>1,2</sup>

Las NMPc son enfermedades poco frecuentes, calculándose una incidencia menor a 6 por cada 100,000 personas por año, siendo más frecuente la PV, seguida de TE y MFP (0.4-2.8 para PV, 0.38-1.7 para TE y 0.1-1 para MFP por cada 100,000 personas por año). Son enfermedades que se presentan en pacientes adultos de edad avanzada, con una mediana de edad al diagnóstico entre 65 y 70 años<sup>1</sup>. Sin embargo, en México no contamos con datos epidemiológicos sobre este grupo de enfermedades.

En más del 95% de los casos, se han identificado mutaciones somáticas en 3 genes conocidos como específicos, los cuales son JAK2, CALR y MPL y se ha

documentado que las mutaciones de estos genes son mutuamente excluyentes. De los 3 genes mutados, el más frecuentemente afectado es el gen JAK2, que codifica para una tirosina cinasa llamada Janus cinasa 2 que activa la vía JAK-STAT de forma independiente de citocinas, estando presente en el 98% de los casos de PV, 50-60% en TE y 55-65% en MFP; seguido por CALR (gen de la calreticulina, una proteína con actividad chaperona, que externaliza y activa a MPL) presente en 20-25% de los casos de TE y MFP y ausente en PV; siendo el menos frecuente el gen del virus de la leucemia mieloproliferativa, MPL (por sus siglas en inglés), cuya mutación activa de forma autónoma la vía JAK-STAT, encontrándose solo en el 3-4% de los casos de TE y 6-7% de aquellos con MFP. En aquellos pacientes en los cuales no se identifica ninguna de estas 3 mutaciones (conocidos como triple negativos), se han identificado mutaciones en otros genes como ASXL1, TET2, SRSF2, DNMT3A entre otros<sup>2-4</sup>. En México hay escasa información, sin embargo, se ha descrito el perfil mutacional de pacientes en 1 solo centro, en el cual se encontró mutación de JAK2 en 62% de pacientes con PV, prevalencia mucho menor a lo reportado en la literatura mundial, 36% en TE y 25% en MFP. La mutación en CALR se observó en un 29% de casos con TE y 25% con MFP y solo 7% de casos con TE con mutación en MPL, sin encontrar casos de MFP con esta alteración<sup>5,6</sup>.

Para el diagnóstico de estas neoplasias se utilizan estudios de laboratorio, patología y estudios moleculares y genéticos. En el caso de PV y TE se debe descartar causas de eritrocitosis y trombocitosis reactiva, dentro de los que se encuentran estado postquirúrgico, procesos infecciosos o inflamatorios, entre otros<sup>3</sup>.

Los criterios diagnósticos de PV incluyen nivel elevado de hemoglobina (Hb), hematocrito (Ht) o masa eritrocitaria, proliferación de las 3 líneas celulares en biopsia de médula ósea, presencia de mutación en JAK2 y niveles bajos o normales de eritropoyetina. En el caso de TE se debe de contar con la presencia de trombocitosis, proliferación megacariocítica en biopsia de médula ósea con normocelularidad, presencia de mutaciones en JAK2, CALR, MPL o presencia de otro marcador clonal, además de corroborar que no cumpla con criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2016 para el diagnóstico de otra neoplasia mieloide<sup>4</sup>. Finalmente, para diagnosticar MFP, se requiere presencia de proliferación megacariocítica con atipia e hiper celularidad con o sin fibras de reticulina o colágena en biopsia de médula ósea, presencia de mutaciones en JAK2, CALR, MPL o algún otro marcador clonal, descartar que se trate de otra neoplasia mieloide aunado a uno o más de los siguientes: anemia, leucocitosis, esplenomegalia palpable, incremento en niveles de deshidrogenasa láctica (DHL) y reacción leucoeritroblástica en frotis de sangre periférica (FSP)<sup>1,7</sup>. En la tabla 1 y 2 se detallan los criterios diagnósticos, de estas neoplasias revisados por la OMS 2016.

Los pacientes con estas enfermedades experimentan una calidad de vida alterada y una gran carga sintomática en el transcurso de su enfermedad. Dentro de los síntomas más comúnmente reportados se encuentran fatiga (45-99%), saciedad temprana (21-77%), inactividad (19-77%), diaforesis nocturna (25-63%), dolor óseo (23-55%), problemas de concentración (10-73%). Adicionalmente, se ha reportado que hasta el 55% de los pacientes con NMPc requieren ayuda de un cuidador y presentan desempeño alterado en el 36% de los casos, con disminución de las horas laborales siendo más afectados los pacientes con MFP, seguidos de los pacientes con PV y TE<sup>8</sup>.

Aunado a lo anterior, las complicaciones trombóticas suponen una causa importante de morbilidad en pacientes con NMPc, siendo mayor en pacientes con PV y TE. Se ha estimado una frecuencia de trombosis al diagnóstico de 12-39% en pacientes con PV y 11-25% en pacientes con TE, siendo más frecuentes las trombosis arteriales (60-70%) que las venosas, además de ser responsables de trombosis en el lecho esplácnico en un gran porcentaje pues se ha reportado que el 50% de los pacientes con síndrome de Budd-Chiari y hasta el 25% de los pacientes con trombosis portal tienen alguna NMPc. Dentro de los factores de riesgo documentados que incrementan la probabilidad de alguna complicación trombótica, se encuentran edad >65 años, antecedente previo de trombosis, incremento de cuentas celulares (leucocitosis y eritrocitosis), presencia de mutación JAK2 V617F además de los factores de riesgo cardiovascular clásicos<sup>9,10</sup>. Paradójicamente, los pacientes con NMPc que se presentan con trombocitosis extrema (cuenta plaquetaria  $\geq 1000 \times 10^9/L$ ), principalmente los pacientes con TE, pueden llegar a presentar hemorragias por el desarrollo de síndrome de von Willebrand adquirido (SvWA) dado por la interacción facilitada de los multímeros del factor de von Willebrand (FvW) con los receptores plaquetarios GPIIb, debido al incremento en el conteo plaquetario, lo cual permite la degradación del FvW mediante ADAMTS 13. El fenotipo es similar a los SvW 2a o 2b en donde el defecto es cualitativo y no cuantitativo, por lo que los niveles de FvW antigénico no suelen estar bajos pero las pruebas funcionales (Cofactor de ristocetina [CoR]) se encuentran alteradas, encontrando el CoR bajo<sup>11</sup>.

Finalmente, la transformación a leucemia aguda es una complicación descrita en pacientes con NMPc y que conlleva un pronóstico muy pobre. El riesgo de transformación a leucemia aguda es diferente para los subtipos de neoplasias mieloproliferativas siendo mayor para MFP y menor para TE. Se estima un riesgo de transformación de 10-20% a 10 años para pacientes con MFP; 2.3% a 10 años y 7.9% a 20 años para pacientes con PV y menos de 1% a 10 años para pacientes con TE<sup>12</sup>. Se han reportado tasas más altas de transformación para pacientes con TE, sin embargo, se cree que es causado por los pacientes con MFP prefibrótica

que previamente se diagnosticaban erróneamente como TE<sup>13</sup>. Se han descrito factores de riesgo que incrementan la probabilidad de transformación a leucemia aguda: para el caso de MFP tener leucocitosis, trombocitopenia, mayor cantidad de blastos y cariotipo no favorable, se asocia a mayor riesgo de transformación. Para pacientes con PV, la edad avanzada, presencia de leucocitosis y cariotipo complejo incrementan riesgo y para pacientes con TE la presencia de leucocitosis, trombocitosis extrema, anemia, mayor edad y mayor cantidad de fibrosis en médula ósea (MO), incrementan el riesgo de transformación<sup>12</sup>.

Con los factores de riesgo descritos anteriormente, se han diseñado escalas para estratificar a los pacientes con NMPc en cuanto a su riesgo de trombosis y/o transformación a leucemia aguda. En los pacientes con PV los factores de riesgo a tomar en cuenta son edad >60 años e historia previa de trombosis, con lo cual se establecen 2 grupos de riesgo: riesgo bajo, aquellos que no tienen ninguno de los factores previamente descritos y riesgo alto cuando cumplen con alguno de los factores previos<sup>4</sup>.

En el caso de trombocitemia esencial, se diseñó la escala IPSET-trombosis para estratificar a los pacientes de acuerdo al riesgo de trombosis, encontrando como variables asociadas a este riesgo, la edad >60 años, presencia de factores de riesgo cardiovascular, antecedente de trombosis y presencia de mutación JAK2 V617F con lo cual se dividió a los pacientes en 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto<sup>14</sup>. Posteriormente esta escala fue revisada, en donde se observó la relevancia de la presencia de mutación de JAK2 y de los factores de riesgo cardiovasculares, con lo que se redefinieron los grupos de riesgo, estableciendo 4 diferentes: 1) riesgo muy bajo en aquellos pacientes con edad <60 años, sin historia previa de trombosis y con JAK2 no mutado; 2) riesgo bajo en aquellos pacientes con edad <60 años, sin historia previa de trombosis y con JAK2 mutado; 3) riesgo intermedio, en aquellos pacientes con edad >60 años, sin historia previa de trombosis y JAK2 no mutado; y finalmente 4) alto riesgo, aquellos pacientes con historia previa de trombosis o con edad >60 años y JAK2 mutado. Los factores de riesgo cardiovascular se usaron para estratificar a los subgrupos para decisiones terapéuticas: las cuales se comentarán más adelante<sup>15</sup>.

En el caso de MFP se han diseñado diversas escalas para estratificar el riesgo de los pacientes y estimar supervivencia global y riesgo de transformación a leucemia aguda. Dentro de las escalas desarrolladas se encuentra la escala DIPSS plus que utiliza variables clínicas, de laboratorio y genéticas las cuales son Hb <10 g/dL, edad >65 años, leucocitos >25 x10<sup>9</sup>/L, blastos ≥1% en sangre periférica, presencia de síntomas constitucionales, cariotipo no favorable, plaquetas < 100x10<sup>9</sup>/L y requerimiento transfusional, con lo que divide a los pacientes en 4 grupos de riesgo: riesgo bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto con medianas de supervivencia global



(SG) de 180 meses, 80 meses, 35 meses y 16 meses respectivamente<sup>16</sup>. Más recientemente se han diseñado otras escalas que incluyen mutaciones moleculares de alto riesgo dentro de las que están MIPSS 70<sup>17</sup>, MIPSS 70+ versión 2.0<sup>18</sup> que incluyen variables clínicas, de laboratorio y moleculares/genéticas y GIPSS que se basa solo en variables genéticas/moleculares<sup>19</sup>. En nuestro centro la escala más utilizada es DIPSS plus por la baja disponibilidad para realización de perfil molecular de mutaciones no canónicas en neoplasias mieloides.

En la actualidad, los tratamientos de las neoplasias mieloproliferativas se establecen de acuerdo al riesgo de la enfermedad a tratar. En PV y TE los objetivos del tratamiento son evitar complicaciones trombóticas y hemorrágicas asociadas a estas entidades, mientras que en el caso de MFP los tratamientos van desde el intento curativo con trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, hasta el tratamiento paliativo<sup>20,21</sup>.

Se recomienda que todos los pacientes con PV y TE de bajo riesgo, que no presenten trombocitosis extrema, reciban ácido acetil salicílico (ASA) a dosis bajas (40-100 mg) una vez al día, o en caso de no presentar mejoría de los síntomas microvasculares, incrementar la dosis a dos veces al día. En pacientes con TE de muy bajo riesgo no se recomienda ningún tratamiento a menos que cuenten con factores de riesgo cardiovascular, en quienes también está recomendado dosis bajas de ASA. De manera rutinaria, no está recomendado el tratamiento citorreductor en pacientes con TE de bajo riesgo a menos de que no se mejoren los síntomas con dosis bajas de ASA en cuyo caso se puede considerar terapia citorreductora con el objetivo de mejorar la sintomatología, sin tener una meta específica de cuenta plaquetaria. Por otro lado, en pacientes con PV se recomienda mantener un Hto por debajo de 45% mediante el uso de flebotomías. Estudios recientes han demostrado que en los pacientes con PV de bajo riesgo, el uso de bajas dosis de hidroxiurea (HU) puede prevenir la trombosis temprana. Actualmente deberíamos realizar tamizaje para SvWA en todos los pacientes aún sin trombocitosis extrema y en caso de estar presente, suspender o evitar la administración de ASA, sin embargo en caso de no tener SvWA se ha demostrado el beneficio de la adición de ASA a dosis bajas y no así de la terapia citorreductora, por lo cual no se recomienda de rutina<sup>20</sup>.

En el caso de pacientes con PV y TE de alto riesgo, aunado a la terapia con dosis bajas de ASA, se recomienda el tratamiento citorreductor para disminuir probabilidad de complicaciones trombóticas con el objetivo de mantener Hto por debajo de 45% en PV y plaquetas por debajo de  $400 \times 10^9/L$  en TE. Dentro de los tratamientos citorreductores, la HU es considerada la terapia de elección en primera línea debido a que ha demostrado disminuir la incidencia de trombosis sin incrementar el riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda (LMA)

comparado con pipobroman o radiofósforo<sup>20</sup>. Para pacientes con intolerancia o resistencia a HU, se tienen como alternativas interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) o busulfán y en caso de PV con esplenomegalia o prurito intratables se puede intentar la terapia con inhibidores de JAK2 (ruxolitinib) ya que con este tratamiento se observó además, disminución en riesgo de trombosis y no se reporta el riesgo de transformación a LMA<sup>22</sup>. No hay una indicación estricta de terapia citorreductora en pacientes con TE de riesgo intermedio, por lo que en este grupo de pacientes, el tratamiento se debe individualizar.

En MFP, el único tratamiento capaz de prolongar la supervivencia y ser potencialmente curativo es el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (aloTCPH), sin embargo es un tratamiento que se ha asociado a una mortalidad relacionada al trasplante elevada sin importar el régimen de acondicionamiento o tipo de donador, que va desde 35% hasta 50% a 5 años<sup>23</sup>. Por lo anterior, se debe sopesar si la supervivencia esperada sin trasplante es menor comparada a la mortalidad asociada al procedimiento; de esta manera, el aloTCPH habitualmente se reserva para pacientes menores de 70 años con escala DIPSS-plus intermedio 2 o alto cuya mediana de supervivencia es habitualmente menor a 5 años (1.8-4.1 años). En el otro extremo se encuentran aquellos pacientes con riesgo bajo y muy bajo, que tienen medianas de supervivencia mayores a 10-15 años y en quienes generalmente no se requiere intervención alguna y la observación es la conducta preferida. Para los pacientes con riesgos intermedios o aquellos pacientes con síntomas asociados a la enfermedad (anemia, síntomas constitucionales, esplenomegalia) no candidatos a trasplante, el objetivo de tratamiento es paliativo con la intención de mejorar estos síntomas. Dentro de los fármacos para la anemia se han utilizado andrógenos (ej. danazol), inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida), esteroides (prednisona), agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE), solos o en combinación con bajas tasas de respuesta, que oscilan entre 15-25%, con medianas de duración de respuesta de 1 a 2 años y con diversos efectos adversos (virilización, hepatotoxicidad, neuropatía, mielosupresión), que para el caso específico de AEE podrían incluir el incremento de la esplenomegalia. Para el caso de síntomas constitucionales, las opciones incluyen HU, ruxolitinib y esplenectomía<sup>21</sup>.

A pesar de que las NMPc se consideran entidades virtualmente incurables y con alta carga de síntomas diversos, los lineamientos actuales de tratamiento no incluyen estrategias para mejorar síntomas no relacionados a complicaciones vasculares o esplenomegalia y no se incluyen dentro del abordaje y seguimiento de este grupo de pacientes recomendaciones de herramientas que evalúen la calidad de vida y/o carga sintomática en ellos.

Se han desarrollado y validado diferentes instrumentos que ayudan a evaluar la carga sintomática y calidad de vida en pacientes con NMPc. Dentro de éstos se encuentra la escala MPN-SAF (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form), una escala validada en 2011 por un grupo multinacional que evalúa la carga sintomática en este grupo de pacientes e incluye la evaluación de diversos síntomas, los cuales son: fatiga, saciedad temprana, dolor abdominal, molestia abdominal, inactividad, cefalea, problemas de concentración, mareo/vértigo, adormecimiento de extremidades, depresión o ánimo triste, problemas con la función o deseo sexual, tos, sudoraciones nocturnas, prurito, dolor óseo, fiebre, pérdida no intencionada de peso en los 6 meses previos y calidad de vida en general. Este estudio encontró que los síntomas más prevalentes fueron fatiga (93%), mala calidad de vida (84%), insomnio (65%), ánimo triste (65%) y problemas sexuales (58%). Esta escala demostró evaluar de manera adecuada y consistente la prevalencia y gravedad de síntomas en PV, TE y MFP y demostró una fuerte asociación con subescalas del cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento de Cáncer (EORTC QLQ-C30)<sup>24</sup>.

Posteriormente se desarrolló una escala abreviada de 10 ítems conocida como MPN-SAF TSS (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score) los cuales se puntuaban de acuerdo a su gravedad del 0 al 10, considerándose como “ausentes” aquellos con puntaje de 0, “moderados” los puntajes de 4 a 6 y “graves” los puntajes de 7 a 10. Esta escala demostró adecuada validez y consistencia para evaluar gravedad y prevalencia de síntomas, además se logró capturar la carga sintomática global de los pacientes y al ser abreviada permite su aplicación más rápida y de manera seriada<sup>25</sup>. Esta escala fue traducida al español y validada por un grupo colombiano quienes demostraron la utilidad de esta escala traducida, para evaluar carga sintomática en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas<sup>26</sup>.

Se ha demostrado que la gravedad de síntomas a nivel paciente, es mejor predictor de la calidad de vida que la gravedad a nivel grupal. Por otro lado, se ha observado que tener al menos 1 síntoma grave y múltiples síntomas de moderada intensidad, son predictores significativos del decremento en la calidad de vida<sup>27</sup>. Además de lo anterior se ha encontrado que las mujeres que sufren de neoplasias mieloproliferativas reportan síntomas más frecuentes y de mayor gravedad para la mayoría de los síntomas en específico, comparado con los hombres y tienden a tener puntajes particularmente altos para los síntomas relacionados a causas abdominales y microvasculares, no obstante tienen una calidad de vida comparable a la de la población masculina<sup>28</sup>.

Existe escasa información que hable de la correlación entre la carga sintomática y/o calidad de vida y el control de la enfermedad. En un estudio multicéntrico

retrospectivo realizado en China, se estudió la probabilidad de respuestas hematológicas con respecto al uso de los diversos tratamientos aprobados para estas entidades (peg-IFNa2a, hidroxiurea y ruxolitinib) y su asociación a las diferentes mutaciones descritas y por otro lado se describió la mejoría de calidad de vida y carga sintomática con el uso de ruxolitinib en los 3 tipos de NMPc, pero no así con las terapias convencionales. Sin embargo este estudio no realizó un análisis directo de relación entre carga sintomática y respuestas hematológicas<sup>29</sup>. Esta correlación ha sido evaluada en un grupo de pacientes con diagnóstico de PV, en el cual se analizó carga sintomática (con la escala MPN-SAF TSS) y su asociación al control de las cuentas celulares. Este estudio no demostró diferencia, de manera general, en gravedad individual de los síntomas, entre los pacientes que tenían o no un adecuado control de las cuentas celulares ni entre los pacientes que estaban o no en respuesta hematológica completa (RHC), a excepción de prurito y diaforesis nocturna grave, que se reportaron en menor proporción en pacientes con RHC o con control de 1 o 2 o más cuentas celulares<sup>30</sup>. Lo anterior sugiere que el control de la enfermedad no siempre genera una mejoría en la carga sintomática de pacientes con PV y por otro lado, no se han reportado estudios similares para pacientes con diagnóstico de TE o MFP.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Hasta hace algún tiempo las NMPc Ph negativas eran pobremente diagnosticadas, y cuando se hacía, era poco frecuente y con un algoritmo diagnóstico complejo. Son escasas las instituciones en nuestro país que tienen la infraestructura para la realización de un diagnóstico correcto considerando la importancia de la relación entre el hematólogo y el hematopatólogo con experiencia en la evaluación de las características que diferencian las neoplasias mieloproliferativas entre sí y el alcance del perfil mutacional básico (mutaciones canónicas).

Con la nueva clasificación de la OMS 2016, el diagnóstico se puede realizar de forma más precisa, sin embargo, aún se toma poca importancia a la carga sintomática de este grupo de pacientes y cómo puede afectar su calidad de vida.

En la literatura mexicana no existen estudios que apliquen la escala de carga sintomática ya validadas internacionalmente para NMPc, y en consecuencia, las medidas para paliar estos síntomas tampoco se implementan.

El presente estudio pretende conformar una cohorte de pacientes con diagnóstico de NMPc (PV, TE, MFP) de acuerdo a los criterios diagnósticos de la OMS del 2016, interrogarlos transversalmente para completar la escala de carga sintomática y describir sus características sociodemográficas, clínicas, bioquímicas y

moleculares, así como conocer si son parecidas a lo reportado en la literatura internacional.

Por lo anterior, el presente estudio pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el comportamiento de la carga sintomática en pacientes con diagnóstico de NMPc Filadelfia negativas, al aplicar la escala de carga sintomática MPN-SAF TSS en el INCMNSZ?

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

A pesar de los avances en el conocimiento de las NMPc, los datos epidemiológicos son limitados, sobre todo en población latinoamericana, habiendo un solo estudio en Colombia donde se validó la escala MPN-SAF. Sin embargo, no existen estudios de este tipo en población mexicana, probablemente por subdiagnóstico.

Ruiz-Argüelles y cols. Han reportado 27 casos de NMPc en una clínica de hematología en Puebla y su asociación con el perfil mutacional sin mencionar aspectos sobre la calidad de vida de este grupo.

Las principales complicaciones de las NMPc que impactan en la calidad de vida de quienes la padecen son trombosis, hemorragia, progresión a mielofibrosis (MF), transformación a leucemia mieloide aguda (LMA) y la muerte.

El conocimiento de la calidad de vida en la NMPc es necesario para poder aplicar medidas que disminuyan la carga sintomática en el paciente.

#### **V. OBJETIVO E HIPÓTESIS**

##### **OBJETIVOS**

Evaluar la carga sintomática de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas mediante el cuestionario MPN-SAF y relacionarla con el control de la enfermedad.

##### **HIPÓTESIS**

*Hipótesis nula:* Los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas que no se encuentren en control, tendrán mayor carga sintomática, comparado con aquellos que si se encuentren en control.

*Hipótesis alternativa:* Los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas tendrán la misma carga sintomática sin importar el control de la enfermedad.

## **VI. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **DISEÑO**

Estudio observacional, transversal, analítico.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **Criterios de inclusión**

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de policitemia vera, trombocitosis esencial y mielofibrosis primaria o secundaria que asistan regularmente a la consulta de neoplasias mieloproliferativas crónicas, en el periodo comprendido entre 19/09/19 al 31/01/21, que cuenten con expediente clínico completo y que acepten ser entrevistados a través de la firma de un consentimiento informado.

#### **Criterios de exclusión**

Pacientes que se nieguen a ser entrevistados o que no cuenten con expediente clínico completo.

### **DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS**

Los pacientes se incluyeron al estudio durante su seguimiento habitual en la consulta externa. Todos ellos tenían que aceptar ser entrevistados, mediante la firma de un consentimiento informado, y contestar al menos el 50% de los ítems de la escala MPN-SAF TSS traducida al español (Tabla 3). Además, estos pacientes tenían de contar con resultados de una citometría hemática realizada en un tiempo no mayor una semana de diferencia con la aplicación del cuestionario. Se incluyeron pacientes en cualquier momento de la evolución de su enfermedad. El manejo de los pacientes fue establecido a discreción del médico tratante.

Se definió que un paciente se encontraba en control, cuando presentaba una respuesta parcial (RP) o completa (RC) de acuerdo a los criterios de respuesta revisados para PV, TE y MF del International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) y la European LeukemiaNet (ELN). (Tablas 4, 5 y 6).

Se dividió el grupo de pacientes con MFP en aquellos que tenían MF prefibrótica (MFpref) y MF evidente (MFev), debido a que el primer subgrupo tiene un comportamiento más parecido a los pacientes con TE que el segundo subgrupo.

Se recabaron variables demográficas, resultados de laboratorio y estatus de la enfermedad del expediente clínico (físico o electrónico).

El presente estudio fue aprobado por el comité institucional de Investigación y de Ética e Investigación con referencia 3275.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables cualitativas se presentan en frecuencia y porcentaje mientras que las variables cuantitativas en mediana y rango. Las características demográficas, los parámetros de laboratorio más cercanos al momento de la encuesta y la carga sintomática se compararon entre las diferentes neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas (MFev, MFpref, PV y TE), mediante prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y mediante prueba de Kruskal-Wallis para las cuantitativas.

Adicionalmente, dentro de cada tipo de NMPc, entre los pacientes con y sin control de la enfermedad, se comparó la carga sintomática mediante prueba exacta de Fisher, y el puntaje total y número de síntomas leves, moderados y graves mediante de Wilcoxon.

Para las pruebas estadísticas realizadas se consideró un nivel de significancia de 0.05 a dos colas. El análisis estadístico se realizó utilizando el software libre R versión 4.1.0.

## **VII. RESULTADOS**

Se incluyeron 84 pacientes con diagnóstico confirmado de NMPc, de los cuales 37 (44%) tenían diagnóstico de PV, 25 (29%) de mielofibrosis (15 pacientes con MF evidente y 10 con MF prefibrótica) y 22 (26.1%) de TE. En la tabla 7 se encuentran las características demográficas de la población.

La PV fue el diagnóstico más frecuente en nuestro grupo de estudio seguido de MF y la menos prevalente fue TE.

La mediana de edad de los pacientes con NMPc al momento de la encuesta fue de 62 años, sin haber diferencias entre los subgrupos. Más de la mitad de los pacientes eran mayores a 60 años.

El sexo predominante en las tres NMPc, fue el femenino, contribuyendo con casi 2/3 de los casos. Contrario a lo observado en otros estudios, la proporción de mujeres fue ligeramente mayor entre los pacientes con diagnóstico de PV.

Se encontró diferencia en la mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico al momento de la encuesta, siendo más corto para los pacientes con mielofibrosis.

No se observó diferencia en la prevalencia de las comorbilidades entre las tres NMPc. El tabaquismo como factor de riesgo cardiovascular fue más frecuente en pacientes con PV. La mediana de comorbilidades de nuestro grupo de pacientes fue baja (1-2 comorbilidades).

En lo referente a los parámetros de laboratorio (tabla 8) se observaron niveles de DHL más elevados, así como menores niveles de hemoglobina, hematocrito y plaquetas en pacientes con mielofibrosis evidente en comparación con el resto de los subgrupos.

La mediana de cuenta plaquetaria fue similar entre MF prefibrótica y TE y entre PV y MF evidente, siendo mayor en los primeros 2 subgrupos.

En cuanto a la carga sintomática por grupo de enfermedad se observó mayor proporción de síntomas graves en pacientes con mielofibrosis primaria evidente en comparación con el resto de neoplasias mieloproliferativas

Por otro lado, los pacientes con mielofibrosis primaria prefibrótica presentaron un comportamiento, en cuanto a carga sintomática, similar a los pacientes con TE

Se observa que más del 50% los pacientes con PV presentaron algún grado de prurito, llegando a casi un tercio de los pacientes, la proporción de pacientes que manifestaron prurito grave (Tabla 9).

En cuanto a la carga sintomática y su relación al control de la enfermedad, no hay diferencias estadísticamente significativas, es decir los pacientes parecen tener la misma carga sintomática sin importar si se encuentran controlados o no y esta observación se mantiene para todos los subgrupos de neoplasias mieloproliferativas (Tabla 10).

## **VIII. DISCUSIÓN**

Este es el primer reporte que muestra los resultados de la aplicación de la escala de carga sintomática MPN-SAF TSS en pacientes con diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas en la población mexicana. Así también, en la población de habla hispana de América Latina únicamente se cuenta con la



validación de la escala y un estudio donde se aplicó la misma, realizada por un grupo colombiano<sup>31</sup>.

La escala de carga sintomática MPN-SAF TSS de 10 ítems, es una herramienta válida y clínicamente relevante para evaluar la carga sintomática en el grupo de pacientes con NMPc<sup>25</sup>. En este estudio se evaluó con dicha escala a los pacientes con NMPc clásicas PV, TE y MFP y es importante destacar que en la MFP se incluyen pacientes con mielofibrosis prefibrótica cuyo comportamiento es similar al de los pacientes con TE.

Al igual que lo reportado en la literatura mundial, la PV fue el diagnóstico más frecuente en nuestro grupo de estudio y en contraste a la misma, la MF fue el segundo diagnóstico más común<sup>1</sup>.

La mediana de edad en este análisis, coincide con el reportado en la literatura. En TE hubo mayor proporción de mujeres 3.4:1, siendo mucho mayor la diferencia a lo reportado; en MFP de 2.1 más frecuente en mujeres<sup>32</sup>.

Estos hallazgos podrían asociarse a aspectos culturales ya que en la población mexicana hay una tendencia a que las mujeres busquen atención más tempranamente que los hombres<sup>33</sup>.

En este estudio no encontramos ninguna relación estadísticamente significativa en la proporción y gravedad de síntomas entre pacientes con NMPc con control de la enfermedad comparados con aquellos sin control de la misma. A pesar de lo anterior se observaron algunas diferencias interesantes.

En el estudio REVEAL, en el cual se estudió la carga sintomática en pacientes con PV en relación a los conteos sanguíneos, se documentó que la mediana de realización de la encuesta a partir del diagnóstico fue de 4.1 años<sup>30</sup>; en el presente trabajo, ese intervalo en los pacientes con PV fue exactamente el mismo (4.1 años); el de trombocitemia esencial fue de 7 años, pero no existen datos en la literatura comparables. Los pacientes con MFP tienen menor tiempo (2.1 años), entre el diagnóstico y la realización del cuestionario. Esto probablemente se debe a la menor supervivencia de este grupo comparado con las otras NMPc clásicas<sup>13</sup>.

También se observó que los pacientes con mielofibrosis primaria prefibrótica tienen un comportamiento, en cuanto a carga sintomática, similar a aquellos pacientes con TE. En la literatura, se informa la MF prefibrótica tiene mayor probabilidad de progresión y transformación, sin embargo las diferencias en cuanto a carga sintomática no se han reportado ya que no se especifica esta subclasificación; así también hay que considerar que el tratamiento de una MF prefibrótica es similar al de una TE<sup>34</sup>.

A pesar de no ser estadísticamente significativo, se aprecia casi el doble en la proporción de gravedad en dolor abdominal, inactividad, problemas de concentración, pérdida de peso no intencionada y calidad de vida en pacientes con MFP evidente al compararlo con el resto de subgrupos; sintomatología clínica asociada a las citocinas inflamatorias que están más fuertemente producidas en los pacientes con MF<sup>35</sup>.

También llama la atención, que a pesar de no existir significancia estadística, parece haber mayor proporción de síntomas graves y mayor puntaje total en el grupo de pacientes con mielofibrosis primaria (evidente o prefibrótica) en aquellos que se encuentran en control comparado con aquellos que no lo están, contrario a lo observado en pacientes con PV y TE en donde la mediana de puntaje total es mayor en aquellos pacientes no controlados comparado con los controlados; en este aspecto debe considerarse que en la mielofibrosis prefibrótica, a pesar de su comportamiento en conteos sanguíneos y tratamiento muy semejante a la TE, la activación de citocinas inflamatorias es mayor y el comportamiento clínico puede ser diferente con más síntomas constitucionales<sup>35</sup>.

Lo observado en el comportamiento de la mayor gravedad de síntomas en los pacientes con MFP podría estar influido por otras situaciones, como el hecho de que este grupo de pacientes tiende a consumir un mayor número de medicamentos con el objetivo de intentar llevarlos a un control de su enfermedad, lo cual podría conducir a una mayor proporción de efectos secundarios que podrían ser confundidos con síntomas propios de la enfermedad. Sin embargo, la cantidad de pacientes de cada subgrupo es muy pequeña como para obtener resultados concluyentes al respecto.

Algo que es muy importante recalcar es que a pesar de que las NMPc se consideran entidades virtualmente incurables y con alta carga de síntomas diversos, los lineamientos actuales de tratamiento no incluyen estrategias para mejorar síntomas no relacionados a complicaciones vasculares o esplenomegalia y no se incluyen dentro del abordaje y seguimiento de este grupo de pacientes recomendaciones de herramientas que evalúen la calidad de vida y/o su carga sintomática.

No se logró comprobar la hipótesis nula, en la cual intentábamos demostrar que los pacientes con NMPc que no presentaran un control de la enfermedad, tendrían una mayor cantidad y gravedad de los síntomas reportados, pues no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes controlados y los no controlados en ningún subgrupo de la enfermedad.

A pesar de ser subgrupos muy pequeños, como para obtener conclusiones firmes, parece haber una tendencia a que los pacientes con MFP evidente tengan una enfermedad que cursa con una mayor cantidad de síntomas y peor calidad de vida.

## **CONCLUSIONES**

La aplicación de la escala MPN SAF TSS en cada visita, es muy importante para buscar estrategias terapéuticas que disminuyan la sintomatología del paciente y que incidan en la mejoría de su calidad de vida ya que las estrategias convencionales de tratamiento, a pesar de que impactan en los conteos celulares, parecen no impactar en el control de los síntomas.

Se requieren estudios prospectivos que incluyan el seguimiento de los pacientes, considerando la aplicación de la escala MPN SAF TSS desde el diagnóstico para validar las observaciones de este estudio. Así también agregar escalas específicas de calidad de vida ya que el ítem incluido en esta escala es muy subjetivo.

## IX. ANEXO

| <b>Tabla 1. Criterios diagnósticos de policitemia vera y trombocitemia esencial de la OMS 2016</b>   |  |
|--|--|
| <b>Policitemia Vera</b> (Para el diagnóstico se requieren los 3 criterios mayores o los primeros 2 mayores y el criterio menor)  | <b>Trombocitosis Esencial</b> (Para el diagnóstico se requieren los 4 criterios mayores o los primeros 3 mayores y el criterio menor)  |
| <i>Criterios mayores:</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hemoglobina &gt; 16.5 g/dL en hombres o &gt; 16 g/dL en mujeres; o hematocrito &gt; 49% en hombres o &gt;48% en mujeres o incremento en la masa eritrocitaria</li> <li>2. Proliferación trilineal de la médula ósea con megacariocitos maduros pleomórficos</li> <li>3. Presencia de mutación en JAK2</li> </ol> | <i>Criterios mayores:</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Plaquetas <math>\geq 450 \times 10^9/L</math></li> <li>2. Proliferación de megacariocitos en grupos sueltos en médula ósea</li> <li>3. No cumple criterios de la OMS para otra neoplasia mieloide</li> <li>4. Mutación en JAK2/CALR/MPL</li> </ol> |
| <i>Criterio menor:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niveles subnormales de eritropoyetina sérica</li> </ul>  | <i>Criterio menor:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otro marcador clonal presente o sin evidencia de trombosis reactiva</li> </ul>   |

| <b>Tabla 2. Criterios diagnósticos de mielofibrosis primaria prefibrótica y evidente de la OMS 2016</b>   |   |
|---|---|
| <b>Mielofibrosis primaria evidente</b> (Para el diagnóstico se requieren los 3 criterios mayores y 1 criterio menor)  | <b>Mielofibrosis primaria prefibrótica</b> (Para el diagnóstico se requieren los 3 criterios mayores y 1 criterio menor)  |
| <i>Criterios mayores:</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cambios típicos en megacariocitos, acompañados por fibrosis reticulínica/colágena <math>\geq</math> grado 1</li> <li>2. Presencia de mutaciones en JAK2, CALR, MPL u otro marcador clonal o ausencia de evidencia de fibrosis reactiva en médula ósea</li> <li>3. No cumple criterios de la OMS para otra neoplasia mieloide</li> </ol> | <i>Criterios mayores:</i> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cambios típicos en megacariocitos, acompañados por fibrosis reticulínica/colágena <math>\leq</math> grado 1</li> <li>2. Presencia de mutaciones en JAK2, CALR, MPL u otro marcador clonal o ausencia de evidencia de fibrosis reactiva en médula ósea</li> <li>3. No cumple criterios de la OMS para otra neoplasia mieloide</li> </ol> |
| <i>Criterios menores:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia no explicada por otra causa</li> <li>• Leucocitosis <math>\geq 11 \times 10^9/L</math></li> <li>• Esplenomegalia palpable</li> <li>• Deshidrogenasa láctica incrementada</li> <li>• Reacción leucoeritroblástica en frotis de sangre periférica</li> </ul>  | <i>Criterios menores:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia no explicada por otra causa</li> <li>• Leucocitosis <math>\geq 11 \times 10^9/L</math></li> <li>• Esplenomegalia palpable</li> <li>• Deshidrogenasa láctica incrementada</li> </ul>   |

**Tabla 3. Escala MPN-SAF TSS (abreviada) en español**

|   |   |
|---|---|
| Síntoma   | Puntuación de 1 al 10 (0 si está ausente)<br>1 es lo más favorable y 10 lo más desfavorable |
| Por favor, califique su nivel de cansancio (fatiga, astenia) rodeando con un círculo el número que mejor describa su peor nivel en las últimas 24 horas | (No cansancio) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Lo peor imaginable)                                  |
| Rodee con un círculo el número que describe, durante la semana pasada, cuánta dificultad ha tenido usted con cada uno de los siguientes síntomas        |   |
| Si se siente lleno rápidamente después de comer (saciedad temprana)   | (Ausente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Lo peor imaginable)                                       |
| Molestia abdominal (dolor, ardor, malestar)   | (Ausente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Lo peor imaginable)                                       |
| Inactividad (no querer hacer nada)  | (Ausente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Lo peor imaginable)                                       |
| Problemas de concentración – Comparado con antes de tener su enfermedad   | (Ausente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Lo peor imaginable)                                       |
| sudoración en las noches  | (Ausente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Lo peor imaginable)                                       |
| Comezón/picazón   | (Ausente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Lo peor imaginable)                                       |
| Dolor en los huesos (difuso sin afectar a las articulaciones ni artritis)   | (Ausente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Lo peor imaginable)                                       |
| Fiebre (>37°C)  | (Ausente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Lo peor imaginable)                                       |
| Pérdida de peso no intencional en los últimos 6 meses   | (Ausente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Lo peor imaginable)                                       |
| ¿Cuál es su calidad de vida en general?   | (Tan buena como podría ser) 0 1 2 3 4 5<br>6 7 8 9 10 (Tan mala como podría ser)            |

**Tabla 4. Criterios de respuesta de PV de la IWG-MTR y la ELN**

| <b>Criterio</b>              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Remisión completa</b>     |   |
| <b>A</b>                     | Resolución duradera* de los signos relacionados a la enfermedad incluida hepatoesplenomegalia, mejoría importante de síntomas constitucionales Y  |
| <b>B</b>                     | Remisión duradera de cuentas sanguíneas periféricas, definido como hematocrito < a 45% sin necesidad de flebotomías; cuenta plaquetaria $\leq 400 \times 10^9/L$ , cuenta leucocitaria $< 10 \times 10^9/L$ , Y |
| <b>C</b>                     | Sin enfermedad progresiva y en ausencia de cualquier evento hemorrágico o trombótico, y   |
| <b>D</b>                     | Remisión histológica en médula ósea definida como la presencia de normocelularidad ajustada a la edad y desaparición de la hiperplasia trilineaje y ausencia de fibrosis reticulínica >grado 1                  |
| <b>Remisión parcial</b>      |   |
| <b>A</b>                     | Resolución duradera* de los signos relacionados a la enfermedad incluida hepatoesplenomegalia, mejoría importante de síntomas constitucionales Y  |
| <b>B</b>                     | Remisión duradera de cuentas sanguíneas periféricas, definido como hematocrito < a 45% sin necesidad de flebotomías; cuenta plaquetaria $\leq 400 \times 10^9/L$ , cuenta leucocitaria $< 10 \times 10^9/L$ , Y |
| <b>C</b>                     | Sin enfermedad progresiva y en ausencia de cualquier evento hemorrágico o trombótico, Y   |
| <b>D</b>                     | Sin remisión histológica en médula ósea, definido como persistencia de hiperplasia trilineaje   |
| <b>Sin respuesta</b>         | Cualquier respuesta que no cumpla con criterios de respuesta parcial  |
| <b>Enfermedad progresiva</b> | Transformación a mielofibrosis post PV, síndrome mielodisplásico o leucemia aguda   |

**Tabla 5. Criterios de respuesta de TE de la IWG-MTR y la ELN**

| <b>Criterio</b>              |   |
|------------------------------|---|
| <b>Remisión completa</b>     |   |
| <b>A</b>                     | Resolución duradera* de los signos relacionados a la enfermedad incluida hepatoesplenomegalia, mejoría importante de síntomas constitucionales y  |
| <b>B</b>                     | Remisión duradera de cuentas sanguíneas periféricas, definido como cuenta plaquetaria $\leq 400 \times 10^9/L$ , cuenta leucocitaria $< 10 \times 10^9/L$ , ausencia de leucoeritroblastosis, y |
| <b>C</b>                     | Sin signos de enfermedad progresiva y en ausencia de cualquier evento hemorrágico o trombótico, y   |
| <b>D</b>                     | Remisión histológica en médula ósea definida como la desaparición de la hiperplasia megacariocítica y ausencia de fibrosis reticulínica $>$ grado 1   |
| <b>Remisión parcial</b>      |   |
| <b>A</b>                     | Resolución duradera* de los signos relacionados a la enfermedad incluida hepatoesplenomegalia, mejoría importante de síntomas constitucionales y  |
| <b>B</b>                     | Remisión duradera de cuentas sanguíneas periféricas, definido como cuenta plaquetaria $\leq 400 \times 10^9/L$ , cuenta leucocitaria $< 10 \times 10^9/L$ , y                                   |
| <b>C</b>                     | Sin enfermedad progresiva y en ausencia de cualquier evento hemorrágico o trombótico, y   |
| <b>D</b>                     | Sin remisión histológica en médula ósea, definido como persistencia de hiperplasia megacariocítica.   |
| <b>Sin respuesta</b>         | Cualquier respuesta que no cumpla con criterios de respuesta parcial  |
| <b>Enfermedad progresiva</b> | Transformación a PV, mielofibrosis post TE, síndrome mielodisplásico o leucemia aguda   |

**Tabla 6. Criterios de respuesta de MF de la IWG-MTR y la ELN**

| <b>Categorías de respuesta</b>        | <b>Criterios requeridos (para todas las categorías de respuesta, el beneficio debe mantenerse por <math>\geq 12</math> semanas para calificar como respuesta)</b>  |
|---------------------------------------|--|
| <b>Remisión completa (RC)</b>         | Médula ósea: Normocelularidad ajustada a edad; <5% de balastos; MF $\leq$ grado 1<br>Sangre periférica: Hemoglobina $\geq 10$ g/dL y < LSN; cuenta de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$ y <LSN (Límite superior normal)<br>Cuenta plaquetaria $> 100 \times 10^9/L$ y < LSN; <2% células mieloides inmaduras, y<br>Clínico: Resolución de los síntomas de la enfermedad; hígado y bazo no palpables; sin evidencia de hematopoyesis extramedular  |
| <b>Remisión parcial (RP)</b>          | Sangre periférica: Hemoglobina $\geq 10$ g/dL y < LSN; cuenta de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$ y <LSN, cuenta plaquetaria $> 100 \times 10^9/L$ y < LSN; <2% células mieloides inmaduras, y<br>Clínico: Resolución de los síntomas de la enfermedad; hígado y bazo no palpables; sin evidencia de hematopoyesis extramedular, o<br>Médula ósea: Normocelularidad ajustada a edad; <5% de blastos; MF $\leq$ grado 1, y<br>Sangre periférica: Hemoglobina $\geq 8.5$ g/dL pero < 10 g/dL; cuenta de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$ y <LSN, cuenta plaquetaria $\geq 50 \times 10^9/L$ y < LSN; <2% células mieloides inmaduras, y<br>Clínico: Resolución de los síntomas de la enfermedad; hígado y bazo no palpables; sin evidencia de hematopoyesis extramedular |
| <b>Mejoría clínica (MC)</b>           | Lograr respuesta de anemia, bazo o síntomas constitucionales sin enfermedad progresiva o aumento en gravedad de anemia, trombocitopenia o neutropenia  |
| <b>Respuesta en anemia</b>            | Pacientes independientes de transfusión: Incremento $\geq 2$ g/dL del nivel de hemoglobina<br>Pacientes dependientes de transfusión: Volverse independientes de transfusiones  |
| <b>Respuesta esplénica</b>            | Esplenomegalia basal palpable 5-10 cm por debajo de borde costal, se vuelve no palpable; o<br>Esplenomegalia basal palpable $> 10$ cm por debajo de borde costal, disminuye $\geq 50\%$ ;<br>Esplenomegalia basal palpable $< 5$ cm por debajo de borde costal, no es elegible para respuesta esplénica<br>Una respuesta esplénica requiere confirmación por RMN o por TAC mostrando una reducción $\geq 35\%$ del volumen esplénico   |
| <b>Respuesta sintomática</b>          | Una reducción $\geq 50\%$ en el MPN-SAF TSS  |
| <b>Enfermedad progresiva</b>          | Aparición de esplenomegalia nueva palpable al menos 5 cm por debajo de borde costal, o<br>Incremento $\geq 100\%$ en la distancia palpable, debajo de borde costal, para esplenomegalia basal de 5-10 cm, o<br>Incremento $\geq 50\%$ en la distancia palpable, debajo de borde costal, para esplenomegalia basal $> 10$ cm, o<br>Transformación leucémica confirmada por una cuenta en médula ósea $\geq 20\%$ de blastos, o<br>Contenido de blastos en sangre periférica $\geq 20\%$ asociada con una cuenta absoluta de blastos $\geq 1 \times 10^9/L$ que dure al menos 2 semanas  |
| <b>Enfermedad estable</b>             | No pertenece a ninguna de las respuestas enlistadas arriba   |
| <b>Recaída</b>                        | Ya no cumplir criterios para al menos MC tras alcanzar RC, RC o MC, o<br>Pérdida de respuesta de anemia persistiendo por al menos 1 mes, o<br>Pérdida de respuesta esplénica persistiendo por al menos 1 mes   |
| <b>Remisión citogenética</b>          | Deben analizarse al menos 10 metafases para la evaluación de respuesta citogenética y requiere confirmación con repetición de la prueba en un tiempo de 6 meses<br>RC: Erradicación de las anomalías preexistentes<br>RP: Disminución $\geq 50\%$ en metafases anormales<br>(Respuesta parcial aplica solo para pacientes con al menos 20% de carga alélica mutada de manera basal)  |
| <b>Recaída citogenética/molecular</b> | Reemergencia de las anomalías citogenéticas o moleculares preexistentes, confirmado por la repetición  |



**Tabla 7. Características demográficas de los pacientes**

| <b>Característica</b>                             | <b>Todos, N = 84<sup>1</sup></b> | <b>MFev, N = 15<sup>1</sup></b> | <b>MFpref, N = 10<sup>1</sup></b> | <b>PV, N = 37<sup>1</sup></b> | <b>TE, N = 22<sup>1</sup></b> | <b>Valor de p<sup>2</sup></b> |
|---|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Edad  | 62 (25 - 89)                     | 67 (43 - 80)                    | 63 (31 - 77)                      | 63 (32 - 89)                  | 58 (25 - 80)                  | 0.3                           |
| Edad > 60   | 45 (54%)                         | 8 (53%)                         | 6 (60%)                           | 21 (57%)                      | 10 (45%)                      | 0.8                           |
| Género  |                                  |                                 |                                   |                               |                               | 0.3                           |
| Hombre  | 30 (36%)                         | 5 (33%)                         | 3 (30%)                           | 17 (46%)                      | 5 (23%)                       |                               |
| Mujer   | 54 (64%)                         | 10 (67%)                        | 7 (70%)                           | 20 (54%)                      | 17 (77%)                      |                               |
| Tiempo de diagnóstico a fecha de encuesta (meses) | 52 (0 - 188)                     | 29 (1 - 167)                    | 52 (4 - 108)                      | 50 (0 - 181)                  | 84 (3 - 188)                  | 0.018                         |
| Cardiopatía                                       | 5 (6.0%)                         | 1 (6.7%)                        | 1 (10%)                           | 2 (5.4%)                      | 1 (4.5%)                      | 0.8                           |
| HAS   | 28 (33%)                         | 4 (27%)                         | 2 (20%)                           | 16 (43%)                      | 6 (27%)                       | 0.4                           |
| Tabaquismo  | 17 (20%)                         | 2 (13%)                         | 0 (0%)                            | 13 (35%)                      | 2 (9.1%)                      | 0.027                         |
| Dislipidemia                                      | 26 (31%)                         | 1 (6.7%)                        | 2 (20%)                           | 13 (35%)                      | 10 (45%)                      | 0.060                         |
| DM  | 20 (24%)                         | 2 (13%)                         | 3 (30%)                           | 10 (27%)                      | 5 (23%)                       | 0.7                           |
| Número de comorbilidades                          | 2.0 (0.0 - 6.0)                  | 1.0 (0.0 - 4.0)                 | 1.0 (0.0 - 4.0)                   | 2.0 (0.0 - 6.0)               | 1.0 (0.0 - 4.0)               | 0.009                         |
| Comorbilidades 5 o más                            | 4 (4.8%)                         | 0 (0%)                          | 0 (0%)                            | 4 (11%)                       | 0 (0%)                        | 0.2                           |

<sup>1</sup>Mediana (Rango); n (%)

<sup>2</sup> Prueba de suma de rangos de Kruskal-Wallis; prueba exacta de Fisher

| <b>Tabla 8. Parámetros de laboratorio</b>  |                                  |                                 |                                   |                               |                               |                               |
|--|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Valor de laboratorio</b>  | <b>Todos, N = 84<sup>1</sup></b> | <b>MFev, N = 15<sup>1</sup></b> | <b>MFpref, N = 10<sup>1</sup></b> | <b>PV, N = 37<sup>1</sup></b> | <b>TE, N = 22<sup>1</sup></b> | <b>Valor de p<sup>2</sup></b> |
| DHL  | 224 (120 - 1,513)                | 278 (153 - 1,513)               | 168 (148 - 238)                   | 223 (120 - 670)               | 202 (167 - 310)               | 0.2                           |
| Desconocido  | 44                               | 4                               | 6                                 | 19                            | 15                            |                               |
| Hemoglobina  | 14.1 (5.6 - 19.8)                | 12.8 (5.6 - 14.9)               | 13.1 (10.3 - 15.7)                | 14.7 (9.0 - 19.8)             | 14.3 (11.0 - 15.7)            | 0.004                         |
| Hematocrito  | 42 (17 - 58)                     | 38 (17 - 45)                    | 38 (31 - 46)                      | 43 (28 - 58)                  | 42 (32 - 48)                  | 0.003                         |
| Plaquetas  | 390 (25 - 1,106)                 | 328 (25 - 1,106)                | 423 (215 - 802)                   | 331 (70 - 919)                | 490 (278 - 991)               | 0.006                         |
| Leucocitos   | 5,300 (2,200 - 57,500)           | 5,900 (2,800 - 57,500)          | 5,900 (4,300 - 10,500)            | 5,300 (2,200 - 24,000)        | 4,600 (2,200 - 7,500)         | 0.11                          |
| Neutrófilos totales  | 3,500 (1,092 - 36,455)           | 4,134 (1,092 - 36,455)          | 3,675 (1,716 - 6,405)             | 3,604 (1,248 - 21,120)        | 2,816 (1,408 - 4,875)         | 0.11                          |
| Linfocitos totales   | 1,212 (159 - 6,497)              | 972 (159 - 6,497)               | 1,603 (810 - 3,465)               | 1,311 (284 - 2,058)           | 1,281 (465 - 2,516)           | 0.3                           |
| <sup>1</sup> Mediana (Rango)   |                                  |                                 |                                   |                               |                               |                               |
| <sup>2</sup> Prueba de suma de rangos de Kruskal-Wallis; prueba exacta de Fisher |                                  |                                 |                                   |                               |                               |                               |

**Tabla 9. Tipo de síntomas y su gravedad en relación al diagnóstico.**

| Síntoma                            | Todos N = 84 <sup>1</sup> | MFev, N = 15 <sup>1</sup> | MFpref, N = 10 <sup>1</sup> | PV, N = 37 <sup>1</sup> | TE, N = 22 <sup>1</sup> | Valor de p <sup>2</sup> |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Saciedad (gravedad)                |                           |                           |                             |                         |                         | >0.9                    |
| Ausente                            | 45 (54%)                  | 7 (47%)                   | 4 (40%)                     | 22 (59%)                | 12 (55%)                |                         |
| Grave                              | 12 (14%)                  | 3 (20%)                   | 2 (20%)                     | 5 (14%)                 | 2 (9.1%)                |                         |
| Leve                               | 8 (9.5%)                  | 1 (6.7%)                  | 1 (10%)                     | 4 (11%)                 | 2 (9.1%)                |                         |
| Moderado                           | 19 (23%)                  | 4 (27%)                   | 3 (30%)                     | 6 (16%)                 | 6 (27%)                 |                         |
| Dolor abdominal (gravedad)         |                           |                           |                             |                         |                         | 0.5                     |
| Ausente                            | 29 (35%)                  | 3 (20%)                   | 4 (40%)                     | 15 (41%)                | 7 (32%)                 |                         |
| Grave                              | 26 (31%)                  | 6 (40%)                   | 5 (50%)                     | 8 (22%)                 | 7 (32%)                 |                         |
| Leve                               | 14 (17%)                  | 3 (20%)                   | 1 (10%)                     | 5 (14%)                 | 5 (23%)                 |                         |
| Moderado                           | 15 (18%)                  | 3 (20%)                   | 0 (0%)                      | 9 (24%)                 | 3 (14%)                 |                         |
| Inactividad (gravedad)             |                           |                           |                             |                         |                         | 0.4                     |
| Ausente                            | 16 (19%)                  | 1 (6.7%)                  | 0 (0%)                      | 9 (24%)                 | 6 (27%)                 |                         |
| Grave                              | 25 (30%)                  | 6 (40%)                   | 5 (50%)                     | 8 (22%)                 | 6 (27%)                 |                         |
| Leve                               | 17 (20%)                  | 4 (27%)                   | 2 (20%)                     | 6 (16%)                 | 5 (23%)                 |                         |
| Moderado                           | 26 (31%)                  | 4 (27%)                   | 3 (30%)                     | 14 (38%)                | 5 (23%)                 |                         |
| Problemas concentración (gravedad) |                           |                           |                             |                         |                         | 0.12                    |
| Ausente                            | 36 (43%)                  | 8 (53%)                   | 2 (20%)                     | 19 (51%)                | 7 (32%)                 |                         |
| Grave                              | 18 (21%)                  | 5 (33%)                   | 3 (30%)                     | 6 (16%)                 | 4 (18%)                 |                         |
| Leve                               | 12 (14%)                  | 1 (6.7%)                  | 1 (10%)                     | 3 (8.1%)                | 7 (32%)                 |                         |

|                                |          |          |         |          |          |      |
|--------------------------------|----------|----------|---------|----------|----------|------|
| Moderado                       | 18 (21%) | 1 (6.7%) | 4 (40%) | 9 (24%)  | 4 (18%)  |      |
| Diaforesis nocturna (gravedad) |          |          |         |          |          | 0.10 |
| Ausente                        | 51 (61%) | 12 (80%) | 8 (80%) | 22 (59%) | 9 (41%)  |      |
| Grave                          | 10 (12%) | 0 (0%)   | 1 (10%) | 5 (14%)  | 4 (18%)  |      |
| Leve                           | 9 (11%)  | 1 (6.7%) | 1 (10%) | 6 (16%)  | 1 (4.5%) |      |
| Moderado                       | 14 (17%) | 2 (13%)  | 0 (0%)  | 4 (11%)  | 8 (36%)  |      |
| Prurito (gravedad)             |          |          |         |          |          | 0.8  |
| Ausente                        | 44 (52%) | 9 (60%)  | 5 (50%) | 17 (46%) | 13 (59%) |      |
| Grave                          | 18 (21%) | 3 (20%)  | 2 (20%) | 11 (30%) | 2 (9.1%) |      |
| Leve                           | 12 (14%) | 1 (6.7%) | 2 (20%) | 5 (14%)  | 4 (18%)  |      |
| Moderado                       | 10 (12%) | 2 (13%)  | 1 (10%) | 4 (11%)  | 3 (14%)  |      |
| Dolor articular (gravedad)     |          |          |         |          |          | 0.8  |
| Ausente                        | 47 (56%) | 9 (60%)  | 6 (60%) | 22 (59%) | 10 (45%) |      |
| Grave                          | 18 (21%) | 3 (20%)  | 3 (30%) | 6 (16%)  | 6 (27%)  |      |
| Leve                           | 9 (11%)  | 1 (6.7%) | 1 (10%) | 3 (8.1%) | 4 (18%)  |      |
| Moderado                       | 10 (12%) | 2 (13%)  | 0 (0%)  | 6 (16%)  | 2 (9.1%) |      |
| Fiebre (gravedad)              |          |          |         |          |          | 0.3  |
| Ausente                        | 78 (93%) | 13 (87%) | 9 (90%) | 35 (95%) | 21 (95%) |      |
| Grave                          | 3 (3.6%) | 1 (6.7%) | 1 (10%) | 0 (0%)   | 1 (4.5%) |      |
| Moderado                       | 3 (3.6%) | 1 (6.7%) | 0 (0%)  | 2 (5.4%) | 0 (0%)   |      |
| Pérdida peso no                |          |          |         |          |          | 0.11 |

|  |                   |                   |                   |                   |                   |      |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------|
| intencionada (gravedad)  |                   |                   |                   |                   |                   |      |
| Ausente  | 70 (83%)          | 11 (73%)          | 9 (90%)           | 29 (78%)          | 21 (95%)          |      |
| Grave  | 6 (7.1%)          | 4 (27%)           | 0 (0%)            | 2 (5.4%)          | 0 (0%)            |      |
| Leve   | 4 (4.8%)          | 0 (0%)            | 0 (0%)            | 3 (8.1%)          | 1 (4.5%)          |      |
| Moderado   | 4 (4.8%)          | 0 (0%)            | 1 (10%)           | 3 (8.1%)          | 0 (0%)            |      |
| Calidad de vida (gravedad)   |                   |                   |                   |                   |                   | 0.7  |
| Ausente  | 22 (26%)          | 2 (13%)           | 3 (30%)           | 10 (27%)          | 7 (32%)           |      |
| Grave  | 12 (14%)          | 5 (33%)           | 1 (10%)           | 3 (8.1%)          | 3 (14%)           |      |
| Leve   | 26 (31%)          | 4 (27%)           | 2 (20%)           | 13 (35%)          | 7 (32%)           |      |
| Moderado   | 24 (29%)          | 4 (27%)           | 4 (40%)           | 11 (30%)          | 5 (23%)           |      |
| Puntaje  | 25.0 (0.0 - 65.0) | 29.0 (2.0 - 55.0) | 33.0 (6.0 - 56.0) | 23.0 (0.0 - 65.0) | 22.0 (3.0 - 54.0) | 0.5  |
| Número de síntomas ausentes  | 5.0 (1.0 - 10.0)  | 5.0 (3.0 - 9.0)   | 5.0 (2.0 - 8.0)   | 5.0 (1.0 - 10.0)  | 5.0 (1.0 - 9.0)   | >0.9 |
| Número de síntomas leves   | 1.0 (0.0 - 6.0)   | 0.0 (0.0 - 5.0)   | 1.0 (0.0 - 3.0)   | 1.0 (0.0 - 6.0)   | 1.0 (0.0 - 4.0)   | 0.2  |
| Número de síntomas moderados   | 1.5 (0.0 - 5.0)   | 1.0 (0.0 - 4.0)   | 2.0 (0.0 - 3.0)   | 2.0 (0.0 - 4.0)   | 1.0 (0.0 - 5.0)   | 0.9  |
| Número de síntomas graves  | 1.0 (0.0 - 6.0)   | 2.0 (0.0 - 6.0)   | 3.0 (0.0 - 5.0)   | 1.0 (0.0 - 5.0)   | 1.0 (0.0 - 6.0)   | 0.4  |
| <sup>1</sup> Mediana (Rango); n (%)  |                   |                   |                   |                   |                   |      |
| <sup>2</sup> Prueba de suma de rangos de Kruskal-Wallis; prueba exacta de Fisher |                   |                   |                   |                   |                   |      |

**Tabla 10. Tipo y gravedad de síntomas de acuerdo al diagnóstico y control de la enfermedad**

| Características                  | MFev                      |                           |                          | MFpref                    |                           |                          | PV                         |                            |                          | TE                         |                           |                          |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                                  | No,<br>N = 9 <sup>1</sup> | Si,<br>N = 6 <sup>1</sup> | p-<br>value <sup>2</sup> | No,<br>N = 3 <sup>1</sup> | Si,<br>N = 7 <sup>1</sup> | p-<br>value <sup>2</sup> | No,<br>N = 22 <sup>1</sup> | Si,<br>N = 15 <sup>1</sup> | p-<br>value <sup>2</sup> | No,<br>N = 16 <sup>1</sup> | Si,<br>N = 6 <sup>1</sup> | p-<br>value <sup>2</sup> |
| Saciedad<br>(gravedad)           |                           |                           | 0.5                      |                           |                           | 0.6                      |                            |                            | 0.6                      |                            |                           | >0.9                     |
| Ausente                          | 5 (56%)                   | 2 (33%)                   |                          | 2 (67%)                   | 2 (29%)                   |                          | 14<br>(64%)                | 8 (53%)                    |                          | 9 (56%)                    | 3 (50%)                   |                          |
| Grave                            | 1 (11%)                   | 2 (33%)                   |                          | 1 (33%)                   | 1 (14%)                   |                          | 3 (14%)                    | 2 (13%)                    |                          | 2 (12%)                    | 0 (0%)                    |                          |
| Leve                             | 0 (0%)                    | 1 (17%)                   |                          | 0 (0%)                    | 1 (14%)                   |                          | 3 (14%)                    | 1<br>(6.7%)                |                          | 1 (6.2%)                   | 1 (17%)                   |                          |
| Moderado                         | 3 (33%)                   | 1 (17%)                   |                          | 0 (0%)                    | 3 (43%)                   |                          | 2<br>(9.1%)                | 4 (27%)                    |                          | 4 (25%)                    | 2 (33%)                   |                          |
| Dolor<br>abdominal<br>(gravedad) |                           |                           | 0.3                      |                           |                           | 0.7                      |                            |                            | >0.9                     |                            |                           | 0.2                      |
| Ausente                          | 3 (33%)                   | 0 (0%)                    |                          | 2 (67%)                   | 2 (29%)                   |                          | 9 (41%)                    | 6 (40%)                    |                          | 4 (25%)                    | 3 (50%)                   |                          |
| Grave                            | 4 (44%)                   | 2 (33%)                   |                          | 1 (33%)                   | 4 (57%)                   |                          | 5 (23%)                    | 3 (20%)                    |                          | 7 (44%)                    | 0 (0%)                    |                          |
| Leve                             | 1 (11%)                   | 2 (33%)                   |                          | 0 (0%)                    | 1 (14%)                   |                          | 3 (14%)                    | 2 (13%)                    |                          | 3 (19%)                    | 2 (33%)                   |                          |
| Moderado                         | 1 (11%)                   | 2 (33%)                   |                          |                           |                           |                          | 5 (23%)                    | 4 (27%)                    |                          | 2 (12%)                    | 1 (17%)                   |                          |
| Inactividad<br>(gravedad)        |                           |                           | 0.9                      |                           |                           | 0.12                     |                            |                            | 0.059                    |                            |                           | 0.5                      |

|                                    |         |         |      |          |         |      |          |          |     |          |         |      |
|------------------------------------|---------|---------|------|----------|---------|------|----------|----------|-----|----------|---------|------|
| Ausente                            | 1 (11%) | 0 (0%)  |      |          |         |      | 3 (14%)  | 6 (40%)  |     | 5 (31%)  | 1 (17%) |      |
| Grave                              | 3 (33%) | 3 (50%) |      | 0 (0%)   | 5 (71%) |      | 4 (18%)  | 4 (27%)  |     | 5 (31%)  | 1 (17%) |      |
| Leve                               | 2 (22%) | 2 (33%) |      | 1 (33%)  | 1 (14%) |      | 3 (14%)  | 3 (20%)  |     | 2 (12%)  | 3 (50%) |      |
| Moderado                           | 3 (33%) | 1 (17%) |      | 2 (67%)  | 1 (14%) |      | 12 (55%) | 2 (13%)  |     | 4 (25%)  | 1 (17%) |      |
| Problemas concentración (gravedad) |         |         | 0.4  |          |         | >0.9 |          |          | 0.4 |          |         | >0.9 |
| Ausente                            | 6 (67%) | 2 (33%) |      | 1 (33%)  | 1 (14%) |      | 10 (45%) | 9 (60%)  |     | 6 (38%)  | 1 (17%) |      |
| Grave                              | 2 (22%) | 3 (50%) |      | 1 (33%)  | 2 (29%) |      | 5 (23%)  | 1 (6.7%) |     | 3 (19%)  | 1 (17%) |      |
| Leve                               | 1 (11%) | 0 (0%)  |      | 0 (0%)   | 1 (14%) |      | 1 (4.5%) | 2 (13%)  |     | 4 (25%)  | 3 (50%) |      |
| Moderado                           | 0 (0%)  | 1 (17%) |      | 1 (33%)  | 3 (43%) |      | 6 (27%)  | 3 (20%)  |     | 3 (19%)  | 1 (17%) |      |
| Diaforesis nocturna (gravedad)     |         |         | >0.9 |          |         | >0.9 |          |          | 0.6 |          |         | >0.9 |
| Ausente                            | 7 (78%) | 5 (83%) |      | 3 (100%) | 5 (71%) |      | 12 (55%) | 10 (67%) |     | 6 (38%)  | 3 (50%) |      |
| Leve                               | 1 (11%) | 0 (0%)  |      | 0 (0%)   | 1 (14%) |      | 5 (23%)  | 1 (6.7%) |     | 1 (6.2%) | 0 (0%)  |      |

|                            |         |         |       |          |         |      |          |          |      |         |         |      |
|----------------------------|---------|---------|-------|----------|---------|------|----------|----------|------|---------|---------|------|
| Moderado                   | 1 (11%) | 1 (17%) |       |          |         |      | 2 (9.1%) | 2 (13%)  |      | 6 (38%) | 2 (33%) |      |
| Grave                      |         |         |       | 0 (0%)   | 1 (14%) |      | 3 (14%)  | 2 (13%)  |      | 3 (19%) | 1 (17%) |      |
| Prurito (gravedad)         |         |         | 0.033 |          |         | >0.9 |          |          | 0.8  |         |         | >0.9 |
| Ausente                    | 7 (78%) | 2 (33%) |       | 2 (67%)  | 3 (43%) |      | 9 (41%)  | 8 (53%)  |      | 9 (56%) | 4 (67%) |      |
| Grave                      | 0 (0%)  | 3 (50%) |       | 0 (0%)   | 2 (29%) |      | 8 (36%)  | 3 (20%)  |      | 2 (12%) | 0 (0%)  |      |
| Leve                       | 1 (11%) | 0 (0%)  |       | 1 (33%)  | 1 (14%) |      | 3 (14%)  | 2 (13%)  |      | 3 (19%) | 1 (17%) |      |
| Moderado                   | 1 (11%) | 1 (17%) |       | 0 (0%)   | 1 (14%) |      | 2 (9.1%) | 2 (13%)  |      | 2 (12%) | 1 (17%) |      |
| Dolor articular (gravedad) |         |         | 0.13  |          |         | 0.6  |          |          | >0.9 |         |         | 0.7  |
| Ausente                    | 7 (78%) | 2 (33%) |       | 3 (100%) | 3 (43%) |      | 13 (59%) | 9 (60%)  |      | 7 (44%) | 3 (50%) |      |
| Grave                      | 1 (11%) | 2 (33%) |       | 0 (0%)   | 3 (43%) |      | 4 (18%)  | 2 (13%)  |      | 5 (31%) | 1 (17%) |      |
| Leve                       | 1 (11%) | 0 (0%)  |       | 0 (0%)   | 1 (14%) |      | 2 (9.1%) | 1 (6.7%) |      | 2 (12%) | 2 (33%) |      |
| Moderado                   | 0 (0%)  | 2 (33%) |       |          |         |      | 3 (14%)  | 3 (20%)  |      | 2 (12%) | 0 (0%)  |      |
| Fiebre (gravedad)          |         |         | 0.7   |          |         | >0.9 |          |          | 0.5  |         |         | >0.9 |



|  |         |         |      |          |          |     |          |           |       |          |          |      |
|--|---------|---------|------|----------|----------|-----|----------|-----------|-------|----------|----------|------|
| Ausente                                    | 8 (89%) | 5 (83%) |      | 3 (100%) | 6 (86%)  |     | 20 (91%) | 15 (100%) |       | 15 (94%) | 6 (100%) |      |
| Grave                                      | 1 (11%) | 0 (0%)  |      | 0 (0%)   | 1 (14%)  |     |          |           |       | 1 (6.2%) | 0 (0%)   |      |
| Moderado                                   | 0 (0%)  | 1 (17%) |      |          |          |     | 2 (9.1%) | 0 (0%)    |       |          |          |      |
| Pérdida de peso no intencionada (gravedad) |         |         | >0.9 |          |          | 0.3 |          |           | 0.5   |          |          | >0.9 |
| Ausente                                    | 7 (78%) | 4 (67%) |      | 2 (67%)  | 7 (100%) |     | 19 (86%) | 10 (67%)  |       | 15 (94%) | 6 (100%) |      |
| Grave                                      | 2 (22%) | 2 (33%) |      |          |          |     | 1 (4.5%) | 1 (6.7%)  |       |          |          |      |
| Moderado                                   |         |         |      | 1 (33%)  | 0 (0%)   |     | 1 (4.5%) | 2 (13%)   |       |          |          |      |
| Leve                                       |         |         |      |          |          |     | 1 (4.5%) | 2 (13%)   |       | 1 (6.2%) | 0 (0%)   |      |
| Calidad de vida (gravedad)                 |         |         | 0.6  |          |          | 0.8 |          |           | 0.041 |          |          | 0.5  |
| Ausente                                    | 2 (22%) | 0 (0%)  |      | 1 (33%)  | 2 (29%)  |     | 5 (23%)  | 5 (33%)   |       | 5 (31%)  | 2 (33%)  |      |
| Grave                                      | 2 (22%) | 3 (50%) |      | 0 (0%)   | 1 (14%)  |     | 2 (9.1%) | 1 (6.7%)  |       | 2 (12%)  | 1 (17%)  |      |

|                              |                   |                   |       |                   |                   |     |                   |                   |     |                   |                   |     |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------|-------------------|-------------------|-----|-------------------|-------------------|-----|-------------------|-------------------|-----|
| Leve                         | 2 (22%)           | 2 (33%)           |       | 0 (0%)            | 2 (29%)           |     | 5 (23%)           | 8 (53%)           |     | 4 (25%)           | 3 (50%)           |     |
| Moderado                     | 3 (33%)           | 1 (17%)           |       | 2 (67%)           | 2 (29%)           |     | 10 (45%)          | 1 (6.7%)          |     | 5 (31%)           | 0 (0%)            |     |
| Puntaje total                | 19.0 (2.0 - 41.0) | 45.5 (9.0 - 55.0) | 0.087 | 14.0 (6.0 - 43.0) | 39.0 (6.0 - 56.0) | 0.4 | 28.0 (2.0 - 54.0) | 17.0 (0.0 - 65.0) | 0.2 | 27.5 (4.0 - 54.0) | 13.0 (3.0 - 47.0) | 0.3 |
| Número de síntomas ausentes  | 5.0 (4.0 - 9.0)   | 3.0 (3.0 - 6.0)   | 0.014 | 7.0 (4.0 - 8.0)   | 3.0 (2.0 - 7.0)   | 0.2 | 5.0 (2.0 - 9.0)   | 5.0 (1.0 - 10.0)  | 0.5 | 4.5 (1.0 - 9.0)   | 5.5 (3.0 - 7.0)   | 0.7 |
| Número de síntomas leves     | 1.0 (0.0 - 5.0)   | 0.0 (0.0 - 4.0)   | 0.7   | 0.0 (0.0 - 2.0)   | 1.0 (0.0 - 3.0)   | 0.4 | 1.0 (0.0 - 4.0)   | 1.0 (0.0 - 6.0)   | 0.8 | 1.0 (0.0 - 4.0)   | 3.0 (0.0 - 4.0)   | 0.2 |
| Número de síntomas moderados | 1.0 (0.0 - 4.0)   | 2.0 (0.0 - 4.0)   | 0.4   | 3.0 (0.0 - 3.0)   | 2.0 (0.0 - 3.0)   | 0.5 | 2.0 (0.0 - 4.0)   | 1.0 (0.0 - 4.0)   | 0.2 | 1.0 (0.0 - 5.0)   | 1.5 (0.0 - 3.0)   | 0.8 |
| Número de síntomas graves    | 1.0 (0.0 - 5.0)   | 3.5 (0.0 - 6.0)   | 0.2   | 0.0 (0.0 - 3.0)   | 3.0 (0.0 - 5.0)   | 0.2 | 1.0 (0.0 - 5.0)   | 1.0 (0.0 - 5.0)   | 0.4 | 1.5 (0.0 - 6.0)   | 0.0 (0.0 - 4.0)   | 0.3 |

<sup>1</sup>Mediana (Rango); n (%)

<sup>2</sup>Prueba de suma de rangos de Wilcoxon; prueba exacta de Fisher

## X. REFERENCIAS

1. Rumi, E. & Cazzola, M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* **129**, 680–692 (2017).
2. Mead, A. J. & Mullally, A. Myeloproliferative neoplasm stem cells. *Blood* **129**, 1607–1616 (2017).
3. Tefferi, A. & Pardanani, A. Myeloproliferative neoplasms: A contemporary review. *JAMA Oncol.* **1**, 97–105 (2015).
4. Tefferi, A. & Barbui, T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol.* **94**, 133–143 (2019).
5. Ruiz-Argüelles, G. J. *et al.* Molecular characterization of chronic myeloproliferative neoplasias in México. *Hematology* **14**, 261–265 (2009).
6. Labastida-Mercado, N. *et al.* The mutation profile of JAK2, MPL and CALR in Mexican patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* **8**, 16–21 (2015).
7. Tefferi, A. Primary myelofibrosis: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol.* **93**, 1551–1560 (2018).
8. Yu, J., Paranagama, D., Geyer, H. L., Parasuraman, S. & Mesa, R. Relationship between symptom burden and disability leave among patients with myeloproliferative neoplasms (MPNs): findings from the Living with MPN patient survey. *Ann. Hematol.* **98**, 1119–1125 (2019).
9. Falanga, A. & Marchetti, M. Thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Semin. Thromb. Hemost.* **40**, 348–358 (2014).
10. Barbui, T., Finazzi, G. & Falanga, A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood* **122**, 2176–2184 (2013).
11. Awada, H., Voso, M. T., Guglielmelli, P. & Gurnari, C. Essential thrombocythemia and acquired von willebrand syndrome: The shadowlands between thrombosis and bleeding. *Cancers (Basel)*. **12**, 1–19 (2020).
12. Yogarajah, M. & Tefferi, A. Leukemic Transformation in Myeloproliferative Neoplasms: A Literature Review on Risk, Characteristics, and Outcome. *Mayo Clin. Proc.* **92**, 1118–1128 (2017).
13. Tefferi, A. *et al.* Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood* **124**, 2507–2513 (2014).
14. Barbui, T. *et al.* Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* **120**, 5128–5133 (2012).
15. Barbui, T. *et al.* Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with

- WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J.* **5**, 2–4 (2015).
16. Gangat, N. *et al.* DIPSS plus: A refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J. Clin. Oncol.* **29**, 392–397 (2011).
  17. Guglielmelli, P. *et al.* MIPSS70: Mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J. Clin. Oncol.* **36**, 310–318 (2018).
  18. Tefferi, A. *et al.* MIPSS70+ version 2.0: Mutation and karyotype-enhanced international prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *J. Clin. Oncol.* **36**, 1769–1770 (2018).
  19. Tefferi, A. *et al.* GIPSS: Genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia* **32**, 1631–1642 (2018).
  20. Tefferi, A. & Barbui, T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol.* **95**, 1599–1613 (2020).
  21. Tefferi, A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J. Hematol.* **96**, 145–162 (2021).
  22. Vannucchi, A. M. *et al.* Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *N. Engl. J. Med.* **372**, 426–435 (2015).
  23. Ballen, K. K. *et al.* Outcome of Transplantation for Myelofibrosis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **16**, 358–367 (2010).
  24. Scherber, R. *et al.* The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF): International prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood* **118**, 401–408 (2011).
  25. Emanuel, R. M. *et al.* Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: Prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J. Clin. Oncol.* **30**, 4098–4103 (2012).
  26. Lozano, T. *et al.* Validación de la escala abreviada de síntomas en pacientes con neoplasias mieloproliferativas (MNP-SAF-TSS): evaluación en pacientes colombianos. *Ciencias la salud* **15**, 325–334 (2017).
  27. Langlais, B. T., Geyer, H., Scherber, R., Mesa, R. A. & Dueck, A. C. Quality of life and symptom burden among myeloproliferative neoplasm patients: do symptoms impact quality of life? *Leuk. Lymphoma* **60**, 402–408 (2019).
  28. Geyer, H. L. *et al.* Associations between gender, disease features and symptom burden in patients with myeloproliferative neoplasms: An analysis by the MPN QOL international working group. *Haematologica* **102**, 85–93 (2017).
  29. Gill, H. *et al.* Myeloproliferative neoplasms treated with hydroxyurea, pegylated interferon alpha-2A or ruxolitinib: clinicohematologic responses, quality-of-life changes and safety in the real-world setting. *Hematol. (United Kingdom)* **25**, 247–257 (2020).

30. Grunwald, M. R. *et al.* Symptom Burden and Blood Counts in Patients With Polycythemia Vera in the United States: An Analysis From the REVEAL Study. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* **19**, 579-584.e1 (2019).
31. Salguero Peña, E., Enciso Olivera, L. J. & Lozano Apache, T. Caracterización de síntomas de pacientes colombianos con neoplasias mieloproliferativas. *Rev. Ciencias la Salud* **16**, 59–68 (2018).
32. Srour, S. A. *et al.* Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001–12. *Br. J. Haematol.* **174**, 382–396 (2016).
33. Academia Nacional de Medicina. El hombre y la mujer enferman en forma diferente. *Rev. la Fac. Med. la UNAM* **57**, 53–56 (2014).
34. Rumi, E. *et al.* Diagnosis and management of prefibrotic myelofibrosis. *Expert Rev. Hematol.* **11**, 537–545 (2018).
35. Gangat, N. & Tefferi, A. Myelofibrosis biology and contemporary management. *Br. J. Haematol.* **191**, 152–170 (2020).