



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DEL SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO
EN PACIENTES CON NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS.
EVALUACIÓN DE UN CENTRO DE REFERENCIA.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALIDAD

EN:
HEMATOLOGÍA

PRESENTA:
Óscar Jaime Moreno García

ASESOR DE TESIS:
Elena Juventina Tuna Aguilar

Ciudad de México

2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 GLOBAL

ÍNDICE GENERAL	II
ÍNDICE DE FIGURAS	III
ÍNDICE DE TABLAS	IV

ÍNDICE GENERAL

1.	<u>ANTECEDENTES</u>	1
2.	<u>MARCO TEÓRICO</u>	3
	2.1 <u>Generalidades del síndrome de von Willebrand adquirido</u>	3
	2.2 <u>Descripción del síndrome de von Willebrand adquirido</u>	4
	2.3 <u>Trastornos mieloproliferativos</u>	7
	2.4 <u>Síndrome de von Willebrand adquirido en trastornos mieloproliferativos</u>	11
3.	<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	13
4.	<u>JUSTIFICACIÓN</u>	13
5.	<u>OBJETIVOS</u>	13
	5.1 <u>Objetivo primario</u>	13
	5.2 <u>Objetivo secundarios</u>	13
6.	<u>HIPÓTESIS</u>	13
7.	<u>DISEÑO DEL ESTUDIO</u>	14
8.	<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	15
	8.1 <u>Población del estudio y muestreo</u>	15
	8.2 <u>Criterios de inclusión, exclusión y eliminación</u>	15
	8.3 <u>Definición de variables</u>	16
	8.4 <u>Hoja de captura de datos y recursos empleados</u>	21
	8.5 <u>Análisis estadísticos</u>	22
9.	<u>RESULTADOS</u>	23
10.	<u>DISCUSIÓN DE RESULTADOS</u>	34
11.	<u>LIMITACIONES</u>	38
12.	<u>CONCLUSIONES</u>	39
13.	<u>REFERENCIAS</u>	40
14.	<u>ANEXO</u>	45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características basales de los pacientes con determinación de FvW:Ag y FvW:CoR
..... **24**

Tabla 2: Características basales de los pacientes con determinación de FvW:Ag y FvW:CoR
con diagnóstico de síndrome de von Willebrand laboratorial
..... **25**

Tabla 3: Alteraciones laboratoriales en los pacientes que desarrollaron el síndrome de von
Willebrand **27**

Tabla 4: Tratamiento y complicaciones presentadas al diagnóstico del síndrome de von
Willebrand adquirido en pacientes con neoplasias mieloproliferativas
..... **33**

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Relación entre las mutaciones identificadas y la mediana de hemoglobina y hematocrito por grupo	28
FIGURA 2: Cifra de plaquetas y hematocrito al diagnóstico de la neoplasia mieloproliferativa relacionado con el desarrollo de síndrome de von Willebrand adquirido	29
FIGURA 3: Relación entre las mutaciones identificadas y la mediana de hemoglobina y hematocrito por grupo	31
FIGURA 4: Relación entre las mutaciones identificadas y la mediana de hemoglobina y hematocrito por grupo	32
FIGURA 5: Relación entre las mutaciones identificadas y la mediana de hemoglobina y hematocrito por grupo	32

1- ANTECEDENTES:

El síndrome de von Willebrand adquirido o enfermedad autoinmune de von Willebrand¹ se describió inicialmente en 1968 por Simon et al.² posteriormente se describieron casos de esta enfermedad asociados a trastornos linfoproliferativos, específicamente a gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), linfomas de bajo grado y leucemias crónicas.¹

El síndrome de von Willebrand adquirido fue descrito por primera vez en un trastorno mieloproliferativo por Leupin et al.⁴ en 1984 en un paciente con policitemia vera (PV) quien presentaba trombocitosis de $930 \times 10^9/L$ plaquetas asociada a sangrado abundante posterior a someterse a una esplenectomía. Se identificó tiempos de tromboplastina parcial prolongados y factor de von Willebrand antigénico (FvW:Ag) normal con alteración en el cofactor de ristocetina (Fvw: CoR) los cuales mejoraron al disminuir la cifra plaquetaria por debajo de $500 \times 10^9/L$.

Posteriormente, en 1984, Budde U et publicó en la revista Blood la primera serie de siete casos de el síndrome de von Willebrand adquirido (SvWA) asociado a neoplasias mieloproliferativas (NPM). Se reportó la asociación entre trombocitosis y las anomalías en las concentraciones de los multímeros de alto peso molecular del factor de von Willebrand, así como anomalías en la estructura de tripletes, lo que permitió una alteración en el papel hemostático de este factor al reducir la función del mismo. Lo anterior confirmó el hallazgo laboratorial de una discrepancia entre los niveles de antígeno detectados como normales con un cofactor de ristocetina disminuido similar a lo encontrado en la enfermedad de von Willebrand tipo 2. A pesar de estos hallazgos, la mayoría de los pacientes descritos no presentaban sangrados y lograron presentar corrección de las anomalías al disminuir las cuentas celulares, así como la administración de desmopresina.^{5,6}

Con la finalidad de hacer un registro más preciso de las alteraciones en la coagulación donde se incluye el SvWA, surgió la Sociedad Internacional de trombosis y hemostasia (ISTH por sus siglas en inglés). Hasta el año de 1999 se habían reportado 266 casos de SvWA de forma global asociados a alteraciones linfoproliferativas (n=79), NMP (n=48), tumores sólidos (n=15), alteraciones inmunitarias (n=15) y cardiovasculares (n=31) y otros como medicamentos, infecciones o hipotiroidismo (n=78).⁷

A pesar de lo anterior, en todos los casos no es posible identificar la causa de la EvW, ya que existen casos idiopáticos. Se describen casos de niños y adultos, aunque la mediana de edad es de 62 años. Como principal afección, los casos habían presentado sangrados mucocutáneos al diagnóstico (68%) y al momento de este reporte, el 53% de la población permanecía viva otorgando un buen pronóstico a esta patología.⁷

Posterior a este reporte se han realizado múltiples publicaciones con respecto al SvWA; sin embargo, no se encuentra un reporte adecuado con el número de casos en la actualidad. Con la finalidad de suplir la necesidad de esta información, el registro internacional del síndrome de von Willebrand adquirido (IntReAVWS por sus siglas en inglés) se ha dado a la tarea de agrupar la información disponible hasta la actualidad, En el 2017 se contaba con 722 reportes donde se incluyeron 9 registros nacionales, un estudio prospectivo y 4 retrospectivos. A su vez, se busca generar un registro internacional para arrojar su primer reporte en el 2023.⁸

Debido a las limitaciones en la información en relación a la prevalencia, incidencia y relación con las enfermedades desencadenantes, así como las alteraciones genéticas que pueden incidir en la presentación de esta enfermedad, solo se ha llegado a una aproximación sobre su epidemiología y la relación que existe con las NMP.

Recientemente, Mital et al.^{9,10} publicó dos estudios, el primero con 170 pacientes enfocado en pacientes con trombocitemia esencial (TE) y el segundo de 142 pacientes con PV. De los 170 pacientes con TE, 20% desarrollaron SvWA, de estos el 14.7% (n= 5) fueron diagnosticados con SvWA junto con la TE. Adicionalmente, se describe que los pacientes con plaquetas entre 450 – 1000 x10⁹/L (76.5%) presentaban más frecuentemente esta afección y se relacionó con la mutación en JAK2 a (73.5%) de los 34 pacientes afectados.⁹ Por otro lado, de los 142 pacientes con PV que presentaron SvWA, el 12% (17 pacientes) tuvieron cifras más altas en las tres líneas celulares a comparación de aquellos que no desarrollaron SvWA y se asoció en 88.2% a la mutación en JAK2.¹⁰

Finalmente, en México se ha descrito por Ruiz-Arguelles et al. la epidemiología de las NMP en la población mestiza mexicana donde se reportó que la NMP más frecuente es la TE, seguida de la PV¹¹. Adicionalmente, se publicó un estudio de 36 casos que identificó una prevalencia de TE (n= 17), PV (n= 8), MF (n= 5) y por clasificar o hereditarios (n= 7) donde se identificó a la mutación en Janus cinasa 2 en el exón 14 (mejor conocido como el gen JAK2 V617F exón 14) como el principal causante de estas patologías. Sin embargo, no se identificaron pacientes con la mutación en el gen JAK2 exón 12 o el gen del receptor del receptor de trombopoyetina (MPL por sus siglas en inglés) en la posición W515K y en pocos casos se asoció a la mutación en MPL W515L; no se reportó asociación con mutaciones en el gen de la calreticulina (CALR) el cual produce la proteína que activa al MPL.¹²

Hasta este momento no se ha reportado en población mestiza mexicana la asociación entre estas patologías las alteraciones genéticas que son típicas de las NMP y la capacidad de desarrollar SvWA. Aún queda muchos por recorrer para caracterizar adecuadamente estas afecciones.

2- MARCO TEÓRICO:

2.1 - Generalidades del síndrome de von Willebrand adquirido.

El síndrome von Willebrand adquirido (SvWA) adquirido es una patología poco frecuente y probablemente mal comprendida desde las patologías que lo generan, los factores de riesgo relacionados con su desarrollo y los hallazgos de laboratorio que sugieren esta afección.

El SvWA se caracteriza por ser una alteración cualitativa, estructural o funcional del factor de von Willebrand, el cual difiere con la enfermedad de von Willebrand al no tener una base genética y no contar con una historia familiar previa de sangrado; en raras ocasiones el paciente tiene historia personal de hemorragia importante durante su vida antes de desarrollar o tener exposición a alguna de las enfermedades que suelen generar este síndrome o a los medicamentos que predisponen su aparición.¹³⁻¹⁴

El factor de von Willebrand (FvW) es una glicoproteína producida por las células endoteliales del organismo y los megacariocitos en la médula ósea¹⁵. El factor se polimeriza conformando multímeros de factor de von Willebrand que se almacenan en los gránulos de Weibel–Palade y gránulos alfa respectivamente, los cuales son secretados al haber una lesión endotelial o bien al activarse las plaquetas circulantes originadas desde el megacariocito. El FvW desempeña un papel importante para la hemostasia, ya que al ser liberado es capaz de unirse con las moléculas de colágeno expuestas en la superficie vascular y tisular, así como unirse a las plaquetas a través de la glicoproteína IB/V/IX lo cual permite la adhesión en los vasos de alto flujo, así como la agregación plaquetaria necesaria para la formación de un coágulo que permita un adecuado control hemostático.⁵ Adicionalmente es una proteína chaperona, ya que se une a través de su dominio D'D3 al factor VIII lo cual impide la degradación de este último.¹⁶

En la actualidad la enfermedad de von Willebrand se clasifica en defectos cuantitativos (parciales tipo 1) o absolutos (tipo 3) o en afecciones cualitativas (tipo 2). Lo anterior genera un cuadro hemorrágico típicamente caracterizado por sangrados mucocutáneos (hematomas, epistaxis, gingivorragia), postquirúrgico o durante procedimientos dentales (60-80%) y en el caso de las mujeres metro-menorragia. Lo anterior evidencia el papel fundamental dentro de la hemostasia del factor de von Willebrand, lo cual muestra la afección y conlleva a alteraciones en la hemostasia primaria.¹⁶⁻¹⁸

El diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand es complejo, normalmente involucra antecedentes familiares por su característica de herencia autosómica dominante, historia personal y los hallazgos de laboratorio. Por ello es necesario la determinación del antígeno de FvW (FvW:Ag)

y la capacidad de unión del FvW a las plaquetas, conocido como cofactor de ristocetina (FvW:CoR) y la actividad del factor VIII (FVIII) el cual puede modificar sus concentraciones dependiendo su capacidad de unión al FvW y algunos específicos para cada subtipo como los análisis de multímeros, actividad de unión a la colágena y la actividad a una baja dosis de ristocetina¹⁸.

Dependiendo de los resultados de las pruebas anteriormente mencionadas, se puede distinguir cada tipo de von Willebrand, de tal manera que el tipo 1 será aquel con $< 30\%$ pero $>5\%$ de FvW:Ag con una relación de FvW:CoR/ FvW:Ag >7.0 y propéptidos en suero elevados. El tipo 3 tiene niveles $< 5\%$ de FvW con propéptidos de FvW ausentes y los trastornos cualitativos pueden ser distinguidos por la presencia de FvW: Ag casi normal o normal asociado a FvW:CoR menor a 60% con una relación de FvW:CoR/ FvW:Ag <7.0 de forma general. Para determinar cada subtipo del tipo 2 de von Willebrand es necesario realizar otros estudios que van más allá de la intención de este estudio. Sin embargo, es importante conocer estas definiciones ya que el diagnóstico de la SvWA es dependiente por la similitud en el comportamiento laboratorial y clínico de la SvWA con la EvW.^{7,18,19}

2.2 - Descripción del síndrome de von Willebrand adquirido

El SvWA es un trastorno poco frecuente pero relevante, debido al riesgo de sangrado que presentan los pacientes que lo padecen. Se ha intentado por diversos grupos de estudio establecer la epidemiología de este padecimiento. Actualmente, la edad media de presentación es de 62 ± 1 años (intervalo de 2 a 92 años)^{7, 20} siendo un trastorno que principalmente se desarrolla en adultos mayores y esto es debido probablemente a la edad de presentación de las patologías relacionadas con el SvWA. La prevalencia de este trastorno aún es desconocida; sin embargo, múltiples esfuerzos se han hecho para determinarlo; uno de ellos es el estudio realizado por la clínica Mayo en Minnessota quienes describieron una prevalencia de 0.04% (1/2500 casos) y equivalente al 5% de los casos de von Willebrand.²⁰ Es altamente probable que la prevalencia cambie según la patología que origina el SvWA por lo que aún es una interrogante por resolver; sin embargo, puede ocurrir en los trastornos mieloproliferativos en un 15% ¹⁴ aunque esto varía dependiendo del tipo de trastorno mieloproliferativo pudiendo encontrarlo entre el 10 al 20% de los casos dependiendo de la neoplasia mieloproliferativa^{9,10,32}.

Fisiopatológicamente, el mecanismo que origina la SvWA incluye diferentes mecanismos inmunes caracterizados por la producción de anticuerpos contra el factor de von Willebrand o bien por mecanismos no inmunitarios caracterizados por un aumento en la depuración del factor o bien por la disminución en su producción, lo que conlleva a la disminución de los multímeros de alto peso molecular.⁵

En el mecanismo inmunomediado existe la producción de autoanticuerpos que reduce el factor de von Willebrand que puede ocurrir en enfermedades como las gammapatías monoclonales, neoplasias linfoproliferativas y procesos autoinmunes como el lupus eritematoso generalizado.

Los autoanticuerpos se dirigen contra el factor de von Willebrand ejerciendo un efecto inhibitorio del factor de von Willebrand. Su presencia puede determinarse por el estudio de mezclas donde se encontrará en la mayoría de los casos sin corrección, sin embargo, el que la prueba sea negativa no descarta la presencia de inhibidores. Por lo general, los anticuerpos formados son de tipo IgG (IgG1 e IgG2) los cuales se unen al factor de von Willebrand en el sitio de unión con la glicoproteína 1b impidiendo así la adecuada interacción entre las plaquetas y el factor de von Willebrand.²¹

El segundo mecanismo de acción descrito es la absorción del FvW al interior de las células o también conocido como remoción desde la circulación. Se ha demostrado por Mannucci et al.²² la disminución del FVIII y FvW en los pacientes que desarrollan SvWA con trastornos linfoproliferativos, gammapatías monoclonales (mieloma múltiple y enfermedad de Waldenström) así como en neoplasias mieloproliferativas. Lo descrito es posterior a la administración de vasopresina para liberar dichos factores previamente y regresar a niveles inferiores a lo normal más rápido que lo esperado para la vida media de cada factor, concluyendo que la causa probable de este comportamiento es la absorción del FvW por las células al interactuar con los receptores membranales.²²

El último mecanismo descrito ha empezado a cobrar importancia a medida que ha incrementado los procedimientos de cambio de válvulas cardíacas, así como el uso de circulación extracorpórea o bien por afecciones congénitas o adquiridas. Lo anterior conlleva a la estenosis vascular, lo que genera la proteólisis por fuerzas de cizallamiento, lo que se explica, ya que en las áreas de flujo elevado generan turbulencia con más facilidad. Lo anterior desdobra a los multímeros de FvW y provoca que la ADAMTS 13 (una desintegrina y metaloproteasa con motivos de trombospondina tipo 1 numero13 por sus siglas en inglés) pueda escindirlos con facilidad y por tanto disminuye la cantidad total de multímeros de FvW de alto peso molecular.²³

Presentación clínica: Los pacientes con SvWA suelen presentar sangrado mucocutáneo producido por la disminución en los multímeros del FvW, lo que lleva a una falla en la hemostasia primaria, particularmente en la adhesión y agregación plaquetaria con lo que las lesiones vasculares, aún pequeñas, prolongan el tiempo necesario para la formación de coágulos y esto se ve reflejado en un aumento en los tiempos de sangrado.^{13,14}

Diagnóstico: Para establecer el diagnóstico de SvWA es necesario realizar una anamnesis completa, determinando si el paciente tiene antecedentes de sangrados importantes durante su vida o si hay antecedentes heredo-familiares, los cuales, de ser positivos, orientan a una EvW hereditaria y da poca probabilidad a que el trastorno sea adquirido.¹³

Tras excluir las causas hereditarias es necesario efectuar una citometría hemática para determinar la cantidad de plaquetas circulantes y tiempos de coagulación, así como una serie de estudios de laboratorio encaminados a determinar la cantidad de FvW y la funcionalidad del mismo. Se determina el FvW antigénico (FvW:Ag), el cofactor de ristocetina (FvW: CoR) y la cantidad de FVIII de forma inicial, en algunos casos es necesario efectuar la determinación de la capacidad de unión del FvW a la colágena (FvW:UC) y análisis de multímeros.²⁴ Es relevante tomar en cuenta que existe una variabilidad entre las cifras de FvW dependiente del grupo sanguíneo ABO, de tal manera que aquellos pacientes con grupos "O" suelen tener un FvW menor en un 20-30%²¹. El diagnóstico se establece cuando la relación entre el FvW:CoR/FvW:Ag es <0.7 , aunque el punto de corte puede variar dependiendo del laboratorio de referencia (<0.6). Esta relación se ve perdida incluso con niveles de FvW:Ag debido a que los multímeros de alto peso molecular se pierden, lo que hace que el FvW:CoR sea bajo.¹³ Adicionalmente, se puede establecer el diagnóstico con niveles de FvW < 30 UI/dL. El estándar de oro para el diagnóstico de la SvWA es el análisis de multímeros lo que permite detectar la cantidad de estos y las alteraciones estructurales del FvW implicados en esta enfermedad.²⁴ Este ensayo puede ser de utilidad con la relación FvW:CoR/FvW:Ag, pero el resultado se debe a que los niveles de FvW:Ag son bajos o cercanos al 50%.²⁴ Los niveles de FVIII pueden encontrarse en títulos bajos si el FvW se encuentra en niveles de deficiencia, debido a su función de chaperón.

Una vez confirmado el diagnóstico de SvWA se pueden realizar ensayos para determinar si la disminución del FvW es debida a inhibidores circulantes, evidenciándolos a través de ensayos de mezclas, los cuales no corregirían y posteriormente realizando ensayos de anticuerpos neutralizantes o bien por inmunoabsorción.^{18,24}

Tratamiento: se puede dividir en dos

1. Manejo del sangrado activo y/o profilaxis de sangrado
2. Manejo de la causa subyacente que genera la SvWA

Manejo del sangrado activo:

- Vasopresina o desmopresina: su uso es más habitual que las preparaciones con FvW por disponibilidad. Se prefiere sobre otros agentes, ya que al administrar vasopresina no se administran

proteínas exógenas que podrían establecer reacciones adversas o generación de anticuerpos. Por lo general, la administración de 0.3 mcg/kg aumenta 30% los niveles del FvW y FVIII.²⁵ Una ventaja de esta molécula es su rápida eficacia y capacidad de mitigar el sangrado al liberar multímeros de alto peso molecular al torrente sanguíneo. Sin embargo, debe ser administrado cada 12 a 24 horas. Su desventaja es la posibilidad de generar taquifilaxia después de 4 a 5 dosis, así como las alteraciones hidroelectrolíticas que puede generar.¹⁸

- **Concentrados de FvW recombinante:** se administra tras la falla a tratamiento con vasopresina, administrando 30-100 UI/Kg de peso para alcanzar niveles de plasma entre 50 - 100 UI/dL, posteriormente se administran 20-40 UI/Kg de peso cada 12 horas. Con la administración de FvW se suele administrar FVIII por lo que se deben medir los niveles de ambos a las 4, 8 y 12 horas. Niveles de FVIII > 200 UI/dL se han relacionado con riesgo elevado de trombosis.^{13,18}

- **Terapia antifibrinolítica:** contamos con dos medicamentos principales. El ácido tranexámico (20-25 mg/kg cada 8 a 12 horas) y el ácido ϵ - aminocaproico (25-50 mg/Kg). En ambos casos la terapia está dirigida a inhibir la acción de la plasmina sobre el fibrinógeno al bloquear el sitio de unión de la plasmina con el fibrinógeno, generando así estabilidad del coágulo hemostático. Estas terapias son útiles para sangrados en mucosa oral, nasal o sangrado transvaginal.¹⁸

- Inmunoglobulina: se utiliza a dosis de 0.5 - 1g/kg con aplicación intravenosa, pudiéndose repetir cada 3 semanas. Suele usarse en conjunto a otras terapias y es especialmente útil en patologías que genera SvWA por autoanticuerpos.^{18,24,26}

Manejo profiláctico: suele emplearse en aquellos pacientes que han tenido sangrado frecuente o grave, lo cual aminora la necesidad de hospitalización, así como las complicaciones ocasionadas por el sangrado. Se puede utilizar vasopresina, agentes antifibrinolíticos y en algunas ocasiones FvW recombinante para llevar al paciente a ≥ 50 UI/kg.²⁷ En cuanto al manejo de la causa subyacente, este debe ser realizado cuando no exista sangrado activo evidente ni se planee un procedimiento que aumente el riesgo de sangrado de forma inmediata. El tratamiento de la causa que origina el SvWA es la única que llevará a la resolución del cuadro y, por tanto, es una prioridad si se conoce la afección que lo genera, lo que puede llevar a la remisión del SvWA en 35-70%.²⁴

2.3 - Trastornos mieloproliferativos crónicos:

Los trastornos mieloproliferativos crónicos son enfermedades caracterizadas por la proliferación clonal de células maduras de origen mielóide, las cuales son negativas para la mutación de BCR-ABL. Se distinguen tres patologías principales dentro de este grupo: policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MF). Cada una tiene características diferentes y criterios diagnósticos precisos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su

actualización sobre trastornos mieloides en 2016. Estos trastornos se caracterizan por mutaciones en JAK2, MPL o CALR de forma excluyente entre sí.²⁸

La PV es un trastorno caracterizado por el aumento en la producción de glóbulos rojos funcionales, suele presentarse a los 60 años de edad como media; sin embargo, se encuentra en todas las edades y poblaciones, con una incidencia de 1.4/100,000 persona-años.^{28,39}

Generalmente los pacientes inician de manera asintomática con el hallazgo incidental en la citometría hemática de cifras de hemoglobina elevadas que son ≥ 16.5 g/dL en los hombres y ≥ 16.0 g/dL en las mujeres o bien un hematocrito elevado $\geq 49\%$ en hombres y $\geq 48\%$ en mujeres. Aquellos pacientes con síntomas suelen presentar síntomas vasomotores como cefalea, mareo, alteraciones visuales, prurito acuagénico, eritromelalgia y saciedad temprana o bien con trombosis, SvWA o trombocitosis. Se relaciona con la presencia de mutación en JAK2 en 95% de los casos, pudiendo encontrarse mutación del exón 14, en 3% se identifica la mutación en JAK2 exón 12, mientras que son prácticamente inexistentes las mutaciones en CALR y MPL⁴⁰. La mutación en JAK2 se asocia a expresiones de enfermedad a mayor edad, con hemoglobina elevada, leucocitosis y riesgo incrementado de trombosis. En el aspirado de médula ósea se puede apreciar mieloproliferación trilineaje.⁴⁰

Para establecer el diagnóstico de la PV es necesario cumplir con los criterios de la OMS del 2016, los cuales se dividen en criterios mayores (niveles de hemoglobina, panmielosis o proliferación trilineaje y/o mutación del gen JAK2). Los criterios menores corresponden a niveles subnormales o bajos de eritropoyetina. El diagnóstico se establece al cumplir los tres criterios mayores o 2 mayores y el criterio menor. Antes de establecer el diagnóstico es necesario descartar las causas secundarias de eritrocitosis como el síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) o tabaquismo, así como la ausencia de la mutación BCR/ABL²⁸.

El pronóstico de esta entidad es menor a la esperada para población similar en edad y sexo, con una supervivencia media de 15 años posterior al diagnóstico y riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda en 3% a 10 años.³⁷ El tratamiento actual de esta entidad consiste en citorreducción con hidroxiurea (primera línea) o interferón-alfa, busulfán o inhibidores de JAK2 (ruxolitinib) adicionado al uso de antiplaquetarios como aspirina a dosis bajas. Esto ha demostrado disminuir la sintomatología vasooclusiva de estos pacientes al igual que las flebotomías buscando una meta de hematocrito $< 45\%$; el empleo de una u otra terapia dependerá del riesgo del paciente (bajo o alto).³⁷

La trombocitemia esencial corresponde a la segunda NMP en frecuencia, con una prevalencia de 24 - 57 casos en 100 000 habitantes y una incidencia de 2 a 2.5 casos por 100 000 habitantes, siendo más frecuente en mujeres (2:1) y con una mediana de edad de diagnóstico de 60 años.^{28,38}

Por lo general estos pacientes cursan asintomáticos en la mitad de los casos y suelen diagnosticarse tras encontrar trombocitosis extrema en una citometría hemática de tamizaje. Aquellos que presentan síntomas suelen cursar con cefalea, parestesias, diplopía, vértigo, prurito, fatiga, esplenomegalia o bien complicaciones por sangrado (10%) como los pacientes con SvWA. Pueden cursar con trombosis en 20% de los casos, siendo característico las trombosis de sitios inusuales, o bien pueden cursar con EVC, IAM, trombosis de la vena central de la retina o abortos, de estos dos eventos, el sangrado suele presentarse de forma más frecuente.⁴²

En los estudios de laboratorio se identifica trombocitosis que puede ir desde $\geq 450 \times 10^9/L$ hasta superar el millón de plaquetas. En el aspirado de médula ósea se identifican nichos o centros de megacariocitos, con aumento absoluto de estas células, las cuales se caracterizan por tener núcleos multilobulados con aspecto de "astas de ciervo".³⁷ En la biopsia de hueso no debe haber displasia, blastos o fibrosis mayor al grado 1. Finalmente, en el 90% de los casos se conoce alguna mutación desencadenante, siendo las más frecuentes las alteraciones en JAK2 (60%) seguido de CALR (20%) y MPL (3%-5%). El 10% restante serán triple negativo y parte de un grupo con alteraciones mutacionales diferentes y de baja proporción.^{28,40}

El diagnóstico se establece al cumplir los criterios diagnósticos de la OMS donde se encuentran criterios mayores (Plaquetas $\geq 450 \times 10^9/L$, médula ósea con aumento de megacariocitos, ausencia de afección en BCR-ABL y mutación en JAK2, CALR o MPL) y criterios menores (sin trombocitosis reactiva ni marcadores clonales). Por lo general, el pronóstico es bueno con supervivencia de 89% a diez años, riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda en 0.7% y progresión a mielofibrosis de 0.8%.^{40,41}

Los pacientes con trombocitemia esencial se clasifican en cuatro grupos de riesgo dependiendo de la presencia de factores de riesgo (mutación en JAK2, factores de riesgo cardiovascular, historia de trombosis y edad > 60 años). Se puede clasificar en cuatro grupos de riesgo: muy bajo riesgo, bajo riesgo, riesgo intermedio y riesgo alto. Finalmente, el tratamiento está encaminado a disminuir las complicaciones de trombosis y sangrado que son potencialmente mortales. Dependiendo del riesgo en que se clasifique al paciente será el tratamiento establecido. Aquellos de riesgo muy bajo pueden permanecer en vigilancia, mientras que los pacientes con riesgo superior se les administra aspirina a dosis bajas a menos que superen 1 millón de plaquetas, lo que aumenta el riesgo de generar SvWA. Aquellos de riesgo alto reciben adicionalmente terapia citorreductora con hidroxiurea, anagrelide, busulfán o interferón pegilado alfa-2A.³⁷

La mielofibrosis primaria es la más rara de las NMP. Tiene una prevalencia de 1.76-4.05 por 100 000 habitantes y una incidencia de 0.47 -1.98 casos por cada 100 000 habitantes. Es más frecuente en hombres que en mujeres y es similar la frecuencia entre diferentes etnias y regiones del mundo. La edad promedio de diagnóstico es entre los 70 – 75 años, siendo más temprano en mujeres que en hombres.²⁹

Esta entidad se puede dividir en dos categorías: la mielofibrosis prefibrótica y la mielofibrosis manifiesta. Los criterios para el diagnóstico de ambas entidades fueron establecidos por la OMS y revisados posteriormente durante las siguientes actualizaciones. Para el diagnóstico se necesita cumplir los criterios mayores y por lo menos uno de los criterios menores. Para la MF prefibrótica, los criterios mayores incluyen proliferación de megacariocitos con atípicos sin fibrosis > grado 1 con eritropoyesis disminuida, sin cumplir criterios para otras NMP, neoplasias mielodisplasias (SMD) u otras neoplasias mieloides y presencia de mutación en JAK2, CALR o MPL u otro marcador clonal. Los criterios menores son anemia sin otra causa aparente, leucocitosis >11 x10⁹/L esplenomegalia y/o deshidrogenasa láctica (DHL) aumentada.²⁹

Los criterios diagnósticos para MF manifiesta son los mismos que para la mielofibrosis prefibrótica, con la diferencia de que en los criterios mayores la proliferación de megacariocitos conlleva fibrosis ≥ grado 2 y se añade a los criterios menores la presencia de reacción leucoeritroblástica.²⁹ Para el cumplimiento de los criterios mayores se necesita obtener dos determinaciones con la misma alteración presente para tomarlo como positivo. El pronóstico depende del origen primario o secundario de la MF, aquellos pacientes con mielofibrosis secundaria tienen mejor pronóstico que los de origen primario. Para establecer el pronóstico de diferentes sistemas y puntajes, se han desarrollado entre ellos el DIPSS (sistema de puntuación dinámico internacional pronóstico por sus siglas en inglés) el cual implementa variables de cariotipo, cuenta plaquetaria y dependencia transfusional. A estas variables se les ha añadido las afecciones mutacionales, generándose el puntaje MIPSS70 y al añadir las alteraciones citogenéticas el MIPSS70+. Dependiendo de estos puntajes, la mielofibrosis se puede clasificar en bajo riesgo, riesgo intermedio 1, riesgo intermedio 2 y riesgo alto. Adicionalmente, es importante saber que 10-20% de los pacientes pueden llegar a presentar transformación en leucemia mieloide aguda posterior a una década de padecer MF. El tratamiento dependerá del riesgo que se le haya dado al paciente; aquellos con riesgo bajo sin síntomas podrán observarse, mientras que si presentan síntomas, deberá administrarse hidroxiurea, ruxolitinib o interferón. En los pacientes de riesgo intermedio 1, se puede intentar la citorreducción con hidroxiurea, ruxolitinib o bien trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Aquellos pacientes en riesgo intermedio 2 o riesgo alto de ser posible deben llevarse a TCPH o incluir en ensayos clínicos a aquellos que no sean candidatos a trasplante. Se podría

utilizar danazol, lenalidomida, talidomida y ruxolitinib así como incluir a los pacientes en ensayos clínicos junto con soporte transfusional.²⁹

2.4 – Síndrome de von Willebrand adquirido en trastornos mieloproliferativos:

En la actualidad está bien identificada la relación que existe entre las NMP y el desarrollo de la SvWA. Sin embargo, la epidemiología de estos trastornos no es precisa en la actualidad siendo subestimada. En el caso de las neoplasias mieloproliferativas suele presentarse con niveles normales de factor VIII y de factor de von Willebrand antigénico (FvW:Ag), pero con niveles de cofactor de ristocetina y actividad de unión a la colágena alterados. Esto es debido a que los multímeros de FvW son normales; sin embargo, las células malignas o hiperproliferativas de las NMP suelen absorber o generar proteólisis de estos multímeros generando multímeros pequeños y poco funcionales.³⁰

Dentro de las NMP, la TE (5-30%) es la que suele generar con más frecuencia SvWA por lo que es necesario realizar las determinaciones del FvW:Ag, FvW:CoR y su relación (FvW:CoR/FvW:Ag) cuando las cifras plaquetarias son mayores a un millón, ya que se ha visto que a medida que incrementa la cifra plaquetaria incrementa el riesgo de desarrollar SvWA en la TE.³⁰

En estudios como el del Dr. Rottenstreich et al.³¹ se ha visto que puede presentarse incluso con niveles plaquetarios entre $500 \times 10^9/L$ y $999 \times 10^9/L$ plaquetas, tanto en trombocitemia esencial como en policitemia vera. Se ha detectado en diferentes estudios que la alteración en la relación FvW:CoR/FvW:Ag predice mejor el riesgo de desarrollo de SvWA.³⁰⁻³¹ Adicionalmente, se han identificado algunos factores de riesgo que pueden predecir la generación de la SvWA entre ellos la presencia de mutaciones específicas para cada tipo de NMP. En el caso de la TE, el presentar mutaciones en JAK2 (V617F) se ha relacionado con una incidencia mayor de este trastorno al compararlo con pacientes que presentan mutaciones en CALR. Sin embargo, esta conclusión no es válida para los pacientes con PV, ya que a pesar de que la mayoría tengan mutaciones en JAK2, solo cerca de la mitad desarrollarán SvWA. Otros factores que podrían estar involucrados en su desarrollo aún se encuentran pendientes por identificarse.^{1,30}

Como se ha descrito anteriormente, la manifestación clínica principal de esta enfermedad son los sangrados mucocutáneos espontáneos. Están asociados a las estrategias de prevención de trombosis implementadas en estos trastornos que ponen al paciente en riesgo elevado de sangrado si no se detecta a tiempo y se implementan estrategias de citorreducción como inicio o aumento de hidroxiurea y momentáneamente se cesa la administración de anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios. Sin embargo, a pesar de ser una recomendación, no se han evaluado en estudios

grandes y multicéntricos que comprueben su utilidad para disminuir el riesgo de SvWA. Finalmente, en cuanto a la MFP poco se ha estudiado sobre su relación con la SvWA por lo que no existe información concluyente en este momento sobre su prevalencia, incidencia y factores de riesgo. Aún queda mucho por conocer sobre estas neoplasias y su relación con la SvWA.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El SvWA se encuentra fuertemente relacionado con las neoplasias mieloproliferativas; sin embargo, poco se ha descrito sobre la relación que existe entre estas enfermedades en nuestro país, por lo que se desconoce la epidemiología, parámetros laboratoriales y si existe alguna relación entre las alteraciones genéticas descritas en esta enfermedad y la posibilidad de desarrollar SvWA. Con la finalidad de resolver esta incógnita se realizó estudio retrospectivo con los casos diagnosticados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el periodo comprendido entre el 1 de enero del año 2000 al 30 de mayo de 2022, evaluando factores clínicos, genéticos y bioquímicos.

4. JUSTIFICACIÓN:

En la población mestiza mexicana hay poca información sobre las complicaciones de las NMP, adicionalmente poco se conoce sobre la epidemiología, factores clínicos relacionados y alteraciones genéticas que podrían predecir la aparición del SvWA en estos pacientes. Lo anterior tiene un impacto importante en estos, ya que podría ayudar a identificar quiénes tienen un mayor riesgo de desarrollarlo y por ende será necesario establecer estrategias de escrutinio y manejo para prevenir el sangrado en estos pacientes.

5. OBJETIVO:

5.1 Primario: Describir la epidemiología del SvWA relacionado con las NMP clásicas en nuestro centro

5.2: Secundarios: Establecer si existe una correlación entre las mutaciones en JAK2, MPL o CALR en la TE, PV o MFP que ayuden a predecir qué pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar la SvWA.

5.3 Describir las características clínicas, bioquímicas y moleculares de los pacientes que desarrollan SvWA.

5.4 Precisar si existe diferencia entre los puntos de corte de cifras plaquetarias y características clínicas previamente descritas para sospechar SvWA en pacientes mexicanos.

6. HIPÓTESIS: El 15% de la población mestiza mexicana padecerá SvWA durante la evolución del trastorno de la NMP.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO:

- Manipulación por el investigador: Observacional
- Grupo de comparación: Descriptivo
- Asignación de la maniobra: No aleatorio
- Evaluación: Abierto
- Participación del investigador: Observacional
- Recolección de datos: Retrolectivo y retrospectivo

8. MATERIALES Y MÉTODOS:

8.1 Población de estudio y muestreo:

- Pacientes ≥ 18 años con diagnóstico o sospecha de PV, TE o MFP pertenecientes a la cohorte del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
- Muestreo: No probabilístico y consecutivo

8.2 Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación:

- Criterios de inclusión.

- 1.- Pacientes incorporados al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” con registro definitivo
- 2.- Edad ≥ 18 años
- 3.- Diagnóstico o sospecha de policitemia vera, trombocitemia esencial o mielofibrosis primaria por criterios de la OMS 2016
- 4.- Valorados con niveles de FvW y cofactor de ristocetina por el servicio de Hematología por lo menos una vez entre el año 2012 al 2022
- 5.- Análisis mutacional en sangre periférica o medula ósea realizado

- Criterios de exclusión.

- 1.- Pacientes sin análisis mutacional
- 2.- Pacientes fuera del rango de edad establecido

- Criterios de eliminación.

Pacientes que al reclasificar por los criterios de la OMS 2016 no cumplan las definiciones establecidas para policitemia vera, trombocitemia esencial o mielofibrosis primaria

8.3 Definición de variables:

Independientes.		Dependientes.	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Edad	Intervalo (años)	Estatus del paciente vivo	Nominal (sí, no)
Sexo	Normal (femenino, masculino)	Anomalías en cariotipo	Normal (sí o no)
ECOG	Ordinal (1 a 5)	Mutación JAK2	Normal (sí, no)
Hemoglobina	Intervalo (g/dL)	Mutación CALR	Normal (sí, no)
Plaquetas	Intervalo (#/10x6)	Mutación MPL	Normal (sí, no)
Leucocitos	Intervalo (#/10x6)	Triple negativo	Normal (sí o no)
Neutrófilos	Intervalo (#/10x6)	Traslocación 9:22	Normal (sí, no)
Celularidad en aspirado de médula ósea o biopsia de hueso	Intervalo (%)	Clasificación de la OMS otorgada	Ordinaria (tipo de NMP)
Panmielosis en aspirado de médula ósea o biopsia de hueso	Normal (sí, no)	Transfusiones	Normal (sí, no)
Megacariocitos aumentados	Normal (sí o no)	Tiempo desde diagnóstico	Intervalo (día)
Megacariocitos displásicos	Normal (Sí o no)	Fecha de diagnóstico	Intervalo (fecha)
Fibrosis medular	Ordinaria (grado)	Tratamiento citorreductor	Normal (sí, no)
Muestra adecuada	Normal (sí o no)	Aspirina al momento de sangrado	Normal (sí, no)
Eritropoyetina	Ordinaria (bajo, normal, alto)	Trombosis previa	Normal (sí, no)
DHL	Intervalo (mg/dL)		

Esplenomegalia	Intervalo (cm o ml)		
FvW antigénico	Intervalo (mg/dL)		
Cofactor de ristocetina	Intervalo (mg/dL)		
FVIII	Intervalo (%)		
Relación FvW:Ag/ FVW:CoR	Normal (<0.7)		
Sangrado al momento de presentación	Normal (sí o no)		
Síntomas vasomotores	Normal (sí o no)		

a) Edad: número de años cumplidos al momento del diagnóstico

b) Sexo: género biológico del paciente

c) ECOG: Escala “Eastern Cooperative Oncology Group”, dividido en 6 categorías:

ECOG 0 El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.

ECOG 1 El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.

ECOG 2 El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.

ECOG 3 El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria, por ejemplo el vestirse.

ECOG 4 El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.

ECOG 5 Fallecido.

D) Hemoglobina: cantidad en gramos de globulinas asociadas a grupo heme, subdivisión en >10 g/dL, y ≤ 10 gr/dL

E) Plaquetas: Células del torrente sanguíneo encargadas de formar agregados con la finalidad de conformar trombos, subdivisión en normal $>150 \times 10^9/L$, leve $\leq 150 \times 10^9/L$ a $>100 \times 10^9/L$, moderada ≤ 100 a $>50 \times 10^9/L$, grave $\leq 50 \times 10^9/L$.

F) Leucocitos: Conjunto de células nucleadas encargadas de montar una respuesta contra agentes externos $< a 15 \times 10^9/L$ o $\geq 15 \times 10^9/L$.

G) Neutrófilos: células nucleadas de origen granulocítico con capacidad de montar una respuesta inmune contra agentes externos.

H) Celularidad en biopsia de hueso o aspirado de médula ósea: Cantidad de células observadas en una muestra de sangre de médula ósea o biopsia de hueso definiendo normalidad como la edad - 100 = celularidad esperada para la edad.

I) Panmielosis: incremento en las tres líneas celulares a nivel medular, lo que genera una celularidad mayor a la esperada para la edad

J) Aumento de megacariocitos: cantidad absoluta de megacariocitos contabilizada en un aspirado de medula ósea que supera 5 megacariocitos por campo con aumento de 40X

K) Displasia de megacariocitos: alteración en el fenotipo de los megacariocitos caracterizado por alteraciones en la cantidad de lobulaciones nucleares, forma nuclear, tamaño y cantidad de citoplasma, así como cantidad de núcleos. Diferente a lo normal.

L) Fibrosis medular: cantidad de fibras reticuladas que forman parte de una biopsia de hueso al ser visualizada por microscopia convencional, se divide en:

Fibrosis medular grado 0: reticulina linear dispersa sin entrecruzamiento de fibras —> normal

Fibrosis medular grado 1: Red de reticulina dispersa con varios entrecruzamientos, especialmente en áreas perivasculares

Fibrosis medular grado 2: incremento difuso y denso de reticulina con entrecruzamientos grandes y en ocasiones con manojos de colágeno y/o osteoesclerosis focal

Fibrosis medular grado 3: incremento difuso y denso de reticulina con entrecruzamientos grandes, con manojos de colágeno y osteoesclerosis importante

M) Biopsia de hueso adecuada: muestra extraída por punción directa de hueso con presencia de 10 o más espacios medulares para evaluar la celularidad y morfología de la medula ósea, así como la cantidad de fibras de colágeno y reticulina por patología, ésta puede ser procesada con diferentes tinciones e inmunohistoquímica para un diagnóstico preciso

N) Nivel de eritropoyetina: Medición de la hormona estimulante de la eritropoyesis conocida como eritropoyetina en suero, en nuestro centro el valor normal de referencia corresponde a 3.3-16.6 mU/mL

O) Esplenomegalia: Incremento anormal del tamaño, peso o volumen del bazo, determinado como ≥ 12 cm hasta < 20 cm, volumen de 314cm^2 o bien 400 a 1000 gramos de peso y como esplenomegalia masiva cuando es ≥ 20 cm o bien > 1000 gramos de peso

P) Deshidrogenasa láctica: Enzima encargada de la conversión del lactato a piruvato de forma reversible. Es liberada durante el daño celular.

Q) FvW antigénico: cantidad de factor de von Willebrand presente en sangre y medida en actividad porcentual

R) Cofactor de ristocetina: prueba de actividad del factor de von Willebrand en el proceso de coagulación realizada in vitro

S) Factor VIII de coagulación: factor de coagulación presente durante la formación de coágulos necesario para realizar la activación del factor X

T) Relación FvW:Ag/ FvW:CoR: razón matemática entre la cantidad de factor de von Willebrand antigénico y la actividad del factor medida por el cofactor de ristocetina, se considera alterado con cifras < 0.7

U) Anomalías citogenéticas: alteración en el número o estructura de los cromosomas que contiene las células de un individuo

V) Sangrado al momento de presentación: presencia de hematomas, epistaxis, gingivorragia, hematoquecia, melena, hematemesis o cualquier otro dato de sangrado activo al momento de medir la cantidad y actividad del FvW

W) Transfusión sanguínea: administración de componentes derivados de la sangre.

X) Tiempo al diagnóstico: tiempo desde presentación del primer síntoma al momento donde se establece el diagnóstico de la enfermedad (en meses)

Y) Síntomas vasomotores: sintomatología generada por la obstrucción de la microcirculación produciendo síndrome de Raynaud, cefalea, vértigo, mareo, escotomas, hemiparesia, prurito, eritromelalgia, tinnitus.

Z) Tratamiento: cantidad de esquemas de quimioterapia, radioterapia o cirugía empleada como manejo de la enfermedad en un paciente

AA) Mutación JAK 2: Mutación puntual adquirida en el gen de la cinasa de janus tipo 2 los cuales pueden ser en el exón 14 (V617F) o en el exón 12, ese gen se encarga de la activación de señalización río abajo para la proliferación celular

AB) Mutación CALR: alteración en el gen de la calreticulina donde se afecta el exón 9, pueden existir dos tipos dependiendo si se trata de delección de 52 pares de bases (tipo1) o adición de 5 pares de bases (tipo 2)

AC) Gen MPL: gen encargado de la producción de las proteínas que conformarán el receptor de trombopoyetina encargado de la proliferación y maduración de las células hematopoyéticas, su mutación en la posición W515 se relaciona con los trastornos mieloproliferativos

AD) traslocación 9:22: también conocida como cromosoma Filadelfia, rearreglo cromosómico entre el cromosoma 9q34 y el cromosoma 22q11 dando origen al gen BCR/ABL. Existen tres posibilidades de longitud de la proteína originada con esta traslocación (190, 210 y 230) siendo la más frecuente en la leucemia mieloide crónica (LMC) la longitud 210, sin embargo, ésta debe ser negativa en los trastornos mieloproliferativos

AE) Triple negativo: ausencia de las mutaciones JAK2, CALR y MPL en un paciente con NMP confirmada, éste podría presentar alguna otra mutación genética menos frecuente, la cual por su escasa prevalencia pocas veces se realiza análisis genético para dichas alteraciones.

AF) Clasificación de la OMS 2016 para NMP: Criterios establecidos por la OMS para el diagnóstico de las neoplasias mieloproliferativas filadelfia negativas, divididos por tipo de enfermedad. Cada enfermedad cuenta con criterios mayores y menores para su diagnóstico y clasificación.

AG) Aspirina al momento del sangrado: consumo de aspirina en los 7 días previos al episodio de sangrado (en caso de haberlo presentado).

AH) Trombosis previa: episodio de evento trombótico como parte de la historia personal del paciente con NMP.

8.4 Hoja de captura de datos y recursos empleados:

Variables demográficas y basales

Variables demográficas								
Registro	Ocupación	EDO NAC	sexo	Edad Dx	FN	Comorbilidades	Diagnostico	Fecha de diagnostico

Variabiles del estado funcional y clasificación de la OMS 2016

Estado funcional y riesgo			
Clasificacion	Riesgo	Sintomas	ECOG

Variables del análisis mutacional

Análisis Mutacional															
JAK2	CALR	MPL	Triple negativo	cg_dx	JAK2V617MO	JAK2EX12MO	CARL1MO	CALR2MO	MPLMO	JAK2V617SP	JAK2EX12	CALR1SP	CALR2SP	MPLSP	t(9:22)

Variables del análisis bioquímico y laboratorial

Parametros de laboratorio																					
HB_DX	HTO_DX	PLT_DX	Leucocitos_DX	neutrofilos_Dx	monocitos_DX	linfocitos_Dx	HB	HTO	PLT	Leucocitos	neutrofilos	monocitos	linfocitos	EPO	EPO abs	DHL	Esplenomegalla	FVW:Ag	FVW:CoR	FvW:Ag/FvW:CoR	FVIII

Variables de histopatología

Análisis de histopatología												
AMO	# Quirúrgico	MF Dx	Grado MF	Panmielosis	BxH	% de celularidad	Celularidad	Esp Medulares	#Megacariocitos	displacia megacariocitos	Blastos	otros

Variables de las complicaciones y tratamiento implementado

Complicaciones y tratamiento								
Tratamiento	Aspirina	Anticoagulante	Sangrado	Trombosis	Numero de trombosis	Arteria	Venoso	transfusiones al dx

- Recursos Humanos.

- Investigador: Dr. Óscar Jaime Moreno García
Actividad: Recolección y análisis de datos
Número de horas por semana: 14 horas

- Investigador: Dra. Elena Juventina Tuna
Actividad: Asesora de tesis
Número de horas por semana: 3 horas

- Recursos materiales.
 - Computadora, expediente físico y expediente electrónico de los pacientes
- Recursos financieros.
 - No amerita, el estudio es retrospectivo

8.5. Análisis estadístico:

- Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.
- Se utilizó el programa SPSS versión 25 para realizar el análisis

9. RESULTADOS:

Se recabó la información de 184 pacientes proveniente de expedientes electrónicos y físicos evaluados en la clínica de neoplasias mieloproliferativas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zurirán entre 01 de enero de 2000 al 30 de mayo del 2022. De estos 184 pacientes, 2 fueron excluidos de la muestra debido a que aún no tenían diagnóstico establecido de policitemia vera, trombocitemia esencial o mielofibrosis primaria. De 182 pacientes 86 (46.7%) corresponden a pacientes con diagnóstico de policitemia vera, 45 (24.5%) eran pacientes con trombocitemia esencial y 51 (27.7%) correspondían a pacientes con diagnóstico de mielofibrosis primaria.

Se evaluó la presencia de síndrome de von Willebrand adquirida por sospecha clínica o laboratorial en 39 de los 182 pacientes (21.4%) de los cuales 15/86 (39.5%) del total de pacientes con diagnóstico de policitemia vera), 5/45 (13.2%) pacientes de los diagnosticados con trombocitemia esencial y 18/51 (35.3%) pacientes con mielofibrosis primaria, se excluyó a un paciente con mielofibrosis primaria por no contar con el expediente clínico completo para la elaboración de la base de datos, siendo posible evaluar un total de 38 pacientes.

Dentro de las características basales de la población a la que se le realizó la determinación de FvW:Ag y FvW:CoR (tabla 1) se encontró un predominio de mujeres representando el 68.4%, con una mediana de edad de 57 años (intervalo 20-72 años), en su mayoría eran originarios de ciudad de México (47.4%), sin embargo, el resto de las entidades de origen de los pacientes corresponden a estados del centro del México por lo que la población estudiada representa esencialmente a la zona centro de México.

La clase funcional determinada por ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) fue cero o 1 en 86.9%. En cuanto al riesgo de la enfermedad, se clasificaron de acuerdo a los criterios de la OMS 2016, encontrando que en el caso de los pacientes con policitemia vera, la mayoría se clasificaron como riesgos altos (31.57%), aquellos con trombocitemia esencial fueron riesgos bajos en su mayoría (7.9%) y en el caso de los pacientes con mielofibrosis primaria la mayoría eran pacientes con riesgo bajo (23.7%). En la determinación de mutaciones asociadas a neoplasias mieloproliferativas predominó en los pacientes la presencia de mutación en JAK2 (73.7%), no se encontró la presencia de mutaciones de MPL asociados a los pacientes con riesgo de desarrollar el síndrome de von Willebrand adquirido. Dentro de los pacientes evaluados 3 (7.9%) correspondieron a pacientes triple negativo, como parte de los criterios de diagnóstico se evaluó la presencia o ausencia de traslocación 9:22 en 76.3% de los pacientes, siendo negativo en todos los casos evaluados, sin embargo no se realizó la determinación de esta traslocación en 9 pacientes.

Tabla 1: Características basales de la población con determinación de FvW:Ag y FvW:CoR		
Característica	Pacientes N = 38	Porcentaje de representación (%)
Género		
Hombre	12	31.6
Mujer	26	68.4
Edad (años)		
	Mediana 57	(Intervalo 20-72)
Origen		
CDMX	18	47.4
Estado de México	4	10.5
Guerrero	3	7.9
Michoacán	2	5.3
Otros	6	15.6
ECOG		
ECOG 0/1	33	86.9
ECOG 2	4	10.5
ECOG 3	1	2.6
Riesgo clasificado por OMS 2016		
Riesgo alto (PV)	12	31.57
Riesgo bajo (PV)	3	7.9
Riesgo alto (TE)	1	2.6
Riesgo intermedio (TE)	0	0
Riesgo bajo (TE)	3	7.9
Riesgo muy bajo (TE)	1	2.6
Riesgo alto (MFP)	4	10.5
Riesgo inter 1 (MFP)	2	5.2
Riesgo inter 2 (MFP)	3	7.9
Riesgo bajo (MFP)	9	23.7
Tipo de neoplasia mieloproliferativa		
Policitemia vera	15	39.5
Trombocitemia esencial	5	13.2
Mielofibrosis primaria	18	47.4
Mutaciones asociadas		
JAK2	28	73.7
CALR	7	18.4
MPL	0	0
Triple negativo	3	7.9
Traslocación (9:22)		
Negativo	29	76.3
No realizado	9	23.7
<p>Se muestran las características basales de la población en la que se sospechó la presencia del SvWA al diagnóstico, siendo determinado el nivel de factor de von Willebrand antigénico (FvW:Ag) y sus niveles de actividad con la medición del cofactor de ristocetina (FvW:CoR) independientemente de que el cociente de estos dos fuera <7.0</p> <p>CALR – Gen de la calreticulina, CDMX – Ciudad de México, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, JAK2 – Gen Janus quinasa tipo 2, MFP – Mielofibrosis primaria, MPL – Gen de leucemia mieloproliferativa, PV - Policitemia vera, TE – Trombocitemia esencial.</p>		

De los 38 pacientes a quienes se les realizó la determinación de FvW:Ag y FvW:CoR para establecer la relación entre FvW:CoR/FvW:Ag menor a 0.70, se encontró la presencia de síndrome de von Willebrand adquirido en 30 pacientes. La tabla 2 muestra las características basales de los pacientes con síndrome de von Willebrand adquirido.

De los 182 pacientes evaluados 30 pacientes (16.6) presentaron el síndrome de von Willebrand adquirido, 20 (66.6%) correspondieron a mujeres, predominando con una relación 2:1 con respecto al sexo masculino. La mediana de edad se mantuvo en 57 años con un rango entre 20 y 72 años; el 90% de los pacientes tenían ECOG entre 0 y 1. En cuanto a la neoplasia mieloproliferativa relacionada con el desarrollo de síndrome de von Willebrand adquirido, predominaron los pacientes con mielofibrosis primaria con 46.7% (14 casos) seguido de pacientes con policitemia vera en 40% (12 casos).

De las mutaciones asociadas a NMP en los pacientes que desarrollaron síndrome de von Willebrand, predominó la mutación en JAK2 con 23 pacientes, que representa el 76.7% de esta población. Las mutaciones de JAK2 se encontraron en el exón 14, sin presentar alteraciones en exón 12; de igual manera, el 13.3% de la población (4/38) presentó mutaciones en CALR, de éstos, 3 pacientes presentaron mutación en CALR1 y sólo un caso tuvo mutación en CALR2. De los pacientes previamente identificados como triples negativos, todos padecieron el síndrome de von Willebrand adquirido (3 pacientes).

Al evaluar las alteraciones citogenéticas de los pacientes, en la mayoría no se presentaron anomalías (22 pacientes equivalentes a 73.3% de los evaluados), de aquellos que presentaron una alteración cromosómica (6.7%) una de ellas correspondió a del16q22 y la segunda a ganancia del cromosoma X; un paciente presentó dos alteraciones citogenéticas que correspondían a la del13q12 y del13q13, este caso presentó cifras plaquetarias menores; en 5 pacientes no se logró cosechar metafases viables para la evaluación citogenética.

En cuanto a los síntomas de presentación al momento de la evaluación de los pacientes en los que se logró identificar la presencia de síndrome de von Willebrand adquirido, resultaron asintomáticos el 36.6%, y el 33.3% presentó síntomas vasomotores, dentro de los cuales se describió cefalea, neuropatía sensitiva, prurito y sensación de sofoco. Síntomas B se presentaron en 20%, caracterizándose por diaforesis y pérdida de peso en su mayoría.

Tabla 2: Características basales de los pacientes con SvWA		
Característica	Pacientes N = 30	Porcentaje de representación (%)
Género		
Hombre	10	33.3
Mujer	20	66.6
Edad (años)		
	Mediana 57	(Intervalo 20-72)
ECOG		
ECOG 0/1	27	90.0
ECOG 2	2	6.7

ECOG 3	1	3.3
Riesgo clasificado por OMS 2016		
Riesgo alto (PV)	9	30.0
Riesgo bajo (PV)	3	10.0
Riesgo alto (TE)	1	3.3
Riesgo intermedio (TE)	0	0
Riesgo bajo (TE)	3	10.0
Riesgo muy bajo (TE)	0	0
Riesgo alto (MFP)	3	10.0
Riesgo inter 1 (MFP)	2	6.7
Riesgo inter 2 (MFP)	2	6.7
Riesgo bajo (MFP)	7	23.3
Tipo de neoplasia mieloproliferativa		
Policitemia vera	12	40
Trombocitemia esencial	4	13.3
Mielofibrosis primaria	14	46.7
Mutaciones asociadas		
JAK2 exón 14	23	76.7
CALR exón 1	3	10
CALR exón 2	1	3.3
MPL	0	0
Triple negativo	3	10.0
Traslocación (9:22)		
Negativo	22	73.3
No realizado	8	26.7
<p>Se muestran las características basales de la población en la que el cociente del factor de von Willebrand antigénico (FvW:Ag) y sus niveles de actividad (FvW:CoR) se encuentran alterados con un valor <7.0.</p> <p>CALR – Gen de la calreticulina, ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, JAK2 – Gen Janus quinasa tipo 2, MFP – Mielofibrosis primaria, MPL – Gen de leucemia mieloproliferativa, PV - Policitemia vera, TE – Trombocitemia esencial.</p>		

En lo referente a los parámetros laboratoriales (tabla 3) que presentaban los pacientes con síndrome de von Willebrand adquirido, se identificó que los pacientes tenían hemoglobinas entre 7.2 a 20.9 g/dl con una mediana de 15.5 g/dl (figura 1), la diferencia entre los valores de hemoglobina se debe principalmente por la neoplasia mieloproliferativa que afectaba al paciente. Con respecto al hematocrito encontramos una mediana de 62.5% (rango 29.4% – 65%) (Figura 1) al subdividir por enfermedad se encontró que los pacientes con policitemia vera presentaron hematocritos de 58.5%, mientras que los pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis presentaron hematocritos de 37.4% y 37.5% respectivamente.

Al evaluar las cifras plaquetarias se apreció una mediana de cifra plaquetaria de $986.5 \times 10^3/\mu\text{dL}$ con un rango de $441 \times 10^9/\text{L}$ a $2,307 \times 10^9/\text{L}$. En la figura 2 se muestran las cifras plaquetarias de los 30 pacientes evaluados, cada barra corresponde a un paciente analizado; al subdividir a los pacientes con síndrome de von Willebrand adquirido por tipo de enfermedad mieloproliferativa se encontró que los pacientes con trombocitemia esencial presentaron cifras plaquetarias más elevadas al compararlos con mielofibrosis primaria y policitemia vera, encontrando una mediana de $1494 \times 10^9/\text{L}$, $1003 \times 10^9/\text{L}$ y $629.5 \times 10^9/\text{L}$ respectivamente. Las cifras plaquetarias más altas se

presentaron en pacientes con trombocitemia esencial positivo a mutación en JAK2. Con respecto a la cifra de leucocitos se encontró una mediana de $9.3 \times 10^9/L$ (rango de 3.1 a 29.4). De los pacientes evaluados, la cifra más alta correspondió al mismo paciente con mielofibrosis primaria triple negativo, esta leucocitosis fue a expensas de neutrófilos relacionados con la mieloproliferación; cabe destacar que dicho paciente contaba con análisis de traslocación 9:22 con resultado negativo.

Con respecto la relación entre FvW:CoR/FvW:Ag la mediana fue de 0.47 en los 30 pacientes evaluados; el rango de mediciones se encontró entre 0.29 a 0.65 por lo que ningún paciente se encontró en rangos limítrofes para establecer el diagnóstico de síndrome de von Willebrand adquirido, a su vez se logró identificar que la afectación del factor de von Willebrand era cualitativa y no cuantitativa al encontrar una mediana de FvW:CoR de 44.6 (U/dL) (22.1a 91.6) mientras que la mediana de FvW:Ag de 118 U/dL (41.9 a 251.6) se encontró en rangos de normalidad o con una deficiencia leve en dos casos los cuales correspondieron a un paciente con mielofibrosis primaria (FvW:Ag = 49.8 U/dL) y un caso de trombocitemia esencial (FvW:Ag = 41.9) ambos presentaron mutación en JAK2 V617F.

Tabla 3: Alteraciones en parámetros de laboratorio		
Característica	Mediana	Rango
Citometría hemática		
Hemoglobina (g/dl)	15.5	7.2 - 20.9
Hematocrito (%)	41.3	29.4 - 65
Plaquetas ($1 \times 10^9/L$)	998	441 - 2307
Leucocitos ($1 \times 10^9/L$)	9.3	3.1 - 29.4
Neutrófilos ($1 \times 10^9/L$)	6.0	3.0 - 25.2
Monocitos ($1 \times 10^9/L$)	0.4	0.6 - 2.5
Linfocitos ($1 \times 10^9/L$)	1.6	0.0 - 4.0
Deshidrogenasa láctica		
DHL (U/L)	248.5	143 - 856
Coagulación		
FvW:Ag (%)	118	41.9 - 251.6
FvW:CoR (%)	44.6	22.1 - 91.6
FvW:CoR/FvW:Ag	0.47	0.29 - 0.65
<p>Se muestran las alteraciones en la citometría hemática, DHL y parámetros de coagulación alterados en los pacientes con neoplasias mieloproliferativas que desarrollaron el síndrome de von Willebrand adquirido. DHL – Deshidrogenasa láctica, FvW:Ag - Factor de von Willebrand antigénico, FvW:CoR - Actividad del factor de von Willebrand, FvW:CoR/FvW:Ag – Cociente entre la actividad del factor de von Willebrand y su actividad.</p>		

Al relacionar las diferentes mutaciones con los niveles de hemoglobina y el hematocrito se identificó que aquellos pacientes con mutaciones en JAK2 presentaron cifras de hemoglobina y hematocrito más altas que aquellos pacientes con mutaciones en CALR y a triple negativos. Como se observa

en la figura 1, la mediana de hemoglobina y hematocrito para los pacientes con mutación en JAK2 fue de 14.9 g/dL y 45.3% respectivamente, mientras que los pacientes con mutación en CALR 1 y 2 presentaron medianas de hemoglobina de 12.6 gr/dL y hematocrito de 38.47% y los pacientes triple negativos presentaron medianas más bajas de hemoglobina (10.56 gr/dL) y hematocrito (33.5%); esto fue independiente de la neoplasia mieloproliferativa con la cual se les había diagnosticado, ya que los pacientes con mutación en JAK2 correspondían al 100% de los pacientes con policitemia vera, 50% de los pacientes con trombocitemia esencial y 64.2% de los pacientes con mielofibrosis primaria. En lo referente a la mutación en CALR 1 correspondió a un paciente con trombocitemia esencial (25% del total de casos con TE) y 2 casos con mielofibrosis primaria (14.3%), sólo un paciente presentó mutación en CALR 2 y su diagnóstico fue mielofibrosis primaria (7.14%). Finalmente de los casos que se determinaron como triple negativos, 2 correspondieron a mielofibrosis primaria (14.3%) y uno a trombocitemia esencial (25%).

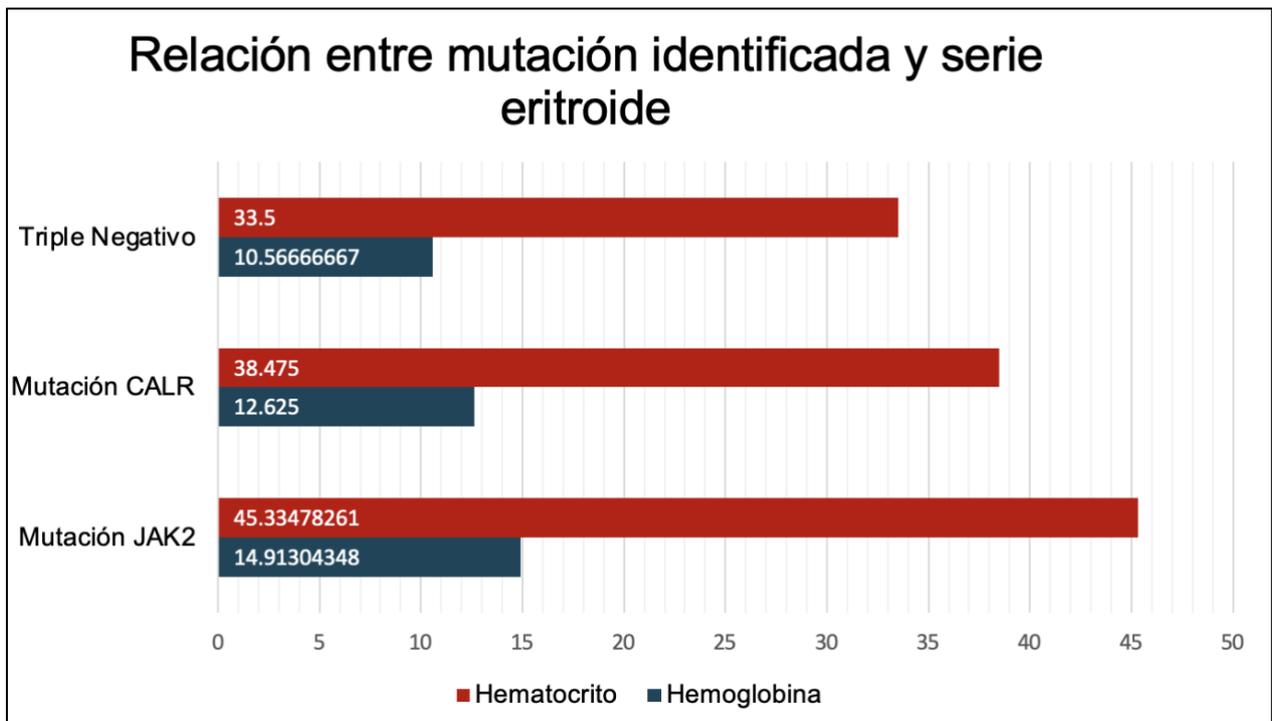


Figura 1: Se muestra la mediana de hemoglobina y hematocrito con la que cursan los pacientes con mutaciones en JAK2, CALR o aquellos triple negativo; destacamos que los pacientes con JAK2 son los que presentan una cifra de hemoglobina y hematocrito más alta al compararlo con sus contrapartes.

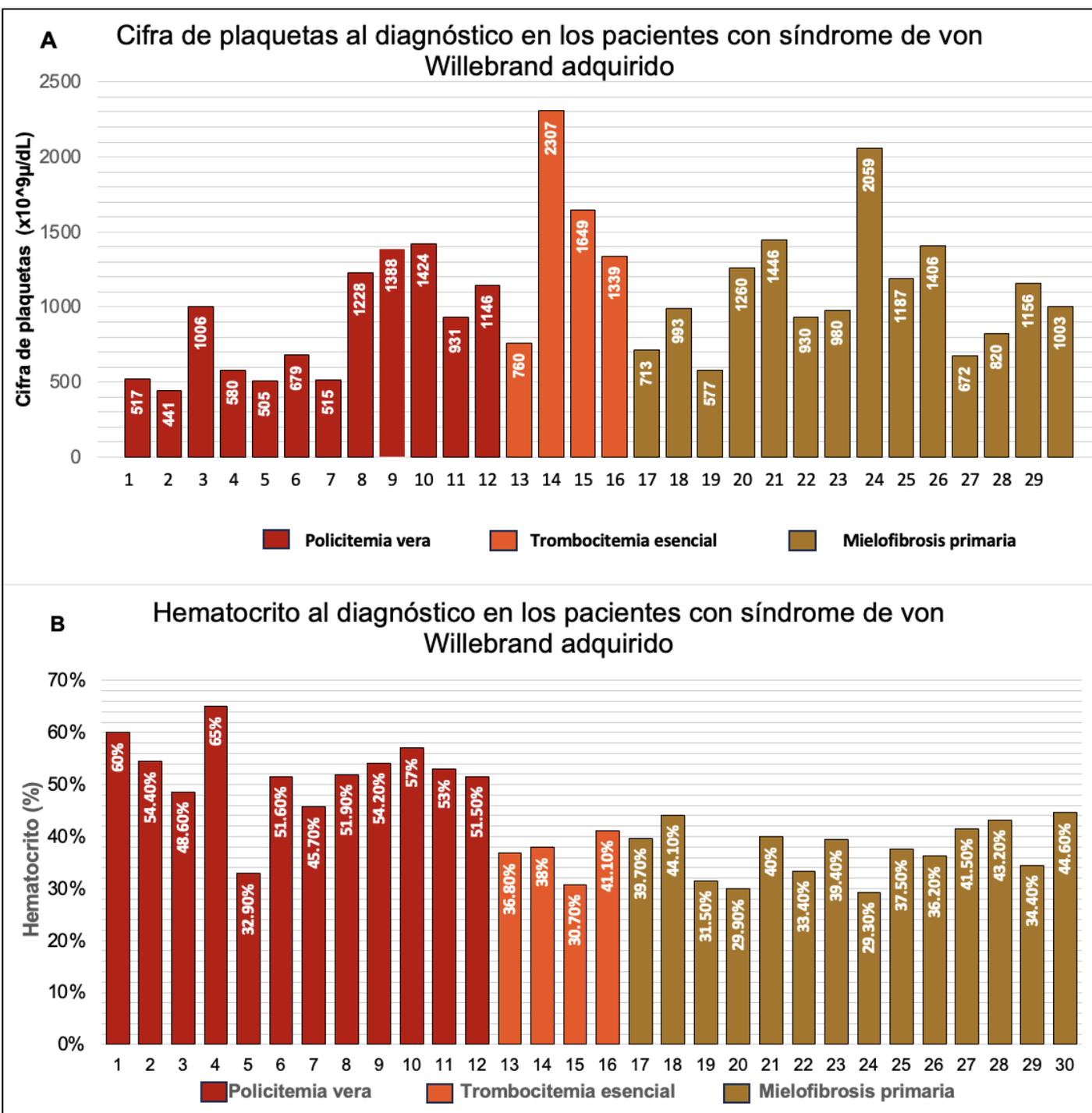


Figura 2: Se muestran las principales alteraciones laboratoriales por paciente encontradas en las cifras de plaquetas y hemoglobina. En el panel (A) se aprecian las cifras de plaquetas que presentó cada paciente durante la evaluación del diagnóstico del síndrome de von Willebrand adquirido (SvWA) asociado al diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa; recalamos que no todos los pacientes presentan trombocitosis >1,000 x10⁹/μL. En el panel (B) se aprecia el hematocrito obtenido para cada paciente en el mismo periodo de evaluación, destacando que los pacientes con policitemia vera presentan hematocritos más altos a comparación de los otros dos grupos, desarrollando el SvWA a pesar de presentar una cifra plaquetaria normal.

En la figura 2 podemos observar la determinación de las cifras plaquetarias por cada paciente analizado, se aprecia que 16 de los 30 pacientes presentaron menos de un millón de plaquetas al ser diagnosticados con enfermedad de von Willebrand adquirida, por otra parte, tres pacientes superaron la cifra de 1.5 millones de plaquetas y dos de ellos presentan trombocitosis extrema con más de dos millones de plaquetas al diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand. Al evaluar por subgrupos podemos identificar que los pacientes con policitemia vera (primeros 12 pacientes de la figura 2A) presentaron en mayoría cifras de plaquetas menores a un millón y solamente 4 de estos 12 pacientes sobrepasan la cifra de un millón de plaquetas, sin embargo, estos pacientes presentaban cifras de hemoglobina y hematocritos elevados (Figura2B) En el caso de los pacientes con trombocitemia esencial se aprecia en la figura 2 que 3 de 4 pacientes presentaron trombocitosis extrema al establecerse el diagnóstico de enfermedad de von Willebrand adquirida. En cuanto a los pacientes con mielofibrosis primaria el 50% (7 de 14 pacientes) presentaron cifras de plaquetas mayores a un millón. En ambos grupos (TE y MFP) encontramos cifras de hematocrito y hemoglobina menores al compararlo con el grupo de los pacientes con PV.

En cuanto a las cifras plaquetarias como principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de von Willebrand adquirida y las mutaciones asociadas al desarrollo de neoplasias mieloproliferativas identificamos que aquellos pacientes con mutaciones en JAK2 presentaron una mediana de 987,913 mil plaquetas al diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand, mientras que aquellos con mutaciones en CALR 1/2 y triples negativos presentaron medianas de cifras plaquetarias más altas con $1,033 \times 10^3 \mu/dL$ plaquetas y $1,325 \times 10^3 \mu/dL$ plaquetas respectivamente. (Figura 3)

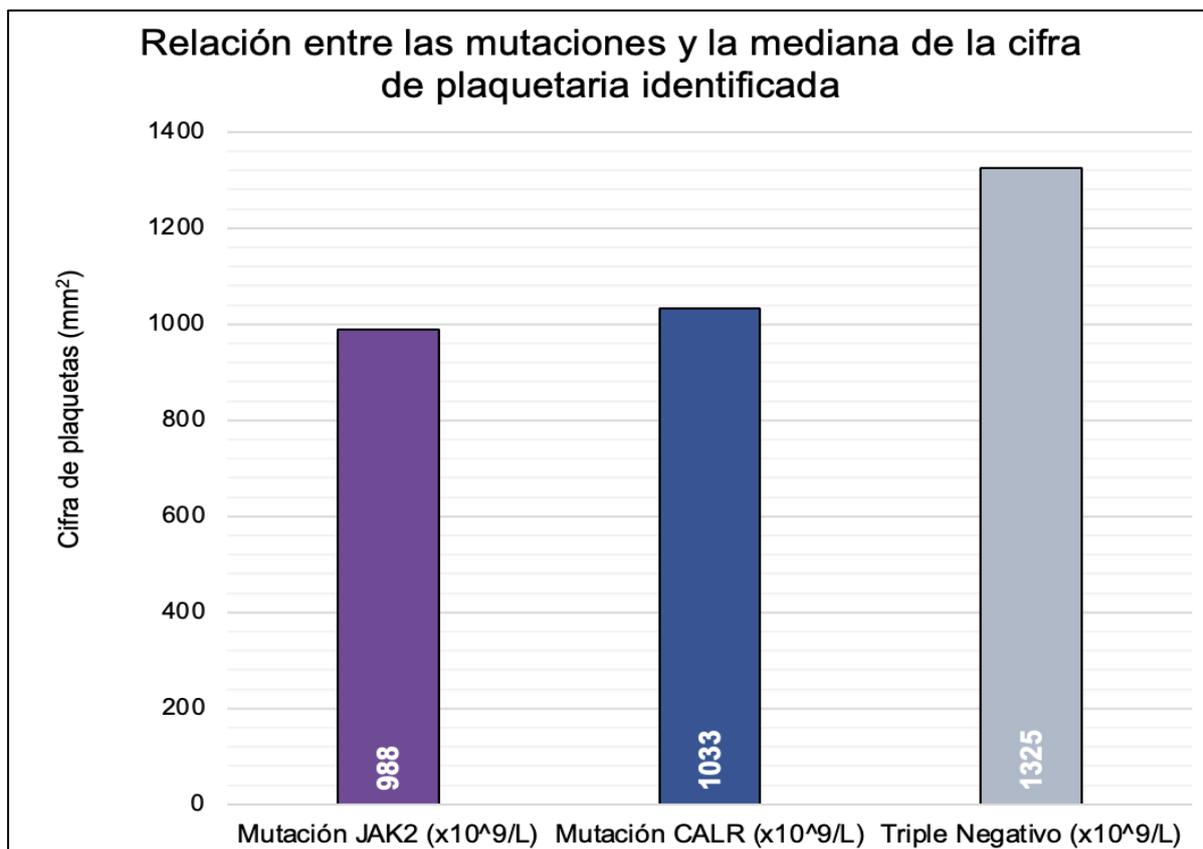


Figura 3: Representamos gráficamente la mediana obtenida de la cifra plaquetaria encontrada en los pacientes con mutación en JAK2, CALR y aquellos triple negativo de forma correspondiente, recalcamos que el grupo con una menor cifra de plaquetas son aquellos con mutación en JAK2 donde la cifra plaquetaria no es mayor a un millón, contrario a lo que sucede en los otros dos grupos.

Al establecer la relación entre el tipo de neoplasia mieloproliferativa y la determinación de la relación del FvW:CoR/FvW:Ag (Figura 4) se encontró que aquellos pacientes con trombocitemia esencial presentaron relaciones del FvW:CoR/FvW:Ag más altos (0.53 intervalo de 0.45 a 0.64), mientras que aquellos apcientes con policitemia vera presentaron relaciones menores (0.47 intervalo de 0.31a 0.64), en cuanto a los pacientes con mielofibrosis primaria la relación del FvW:CoR/FvW:Ag se encontró en un rango intermedio entre la trombocitemia esencial y los pacientes con policitemia vera con una mediana de 0.48 (intervalo de 0.29 a 0.65). Al realizar la relación entre las mutaciones definitorias de neoplasia mieloproliferativa y cociente de FvW:CoR/FvW:Ag aquellos pacientes con mutaciones en CALR 1/2 presentaron relaciones menores con una mayor posibilidad de establecer de forma certera la enfermedad de von Willebrand (mediana 0.46 intervalo de 0.29 a 0.64), en comparación los pacientes con mutación en JAK2 presentaron una mediana de relación del FvW:CoR/FvW:Ag de 0.48 (intervalo de 0.31 a 0.65), los pacientes triple negativo presentaron las relaciones del FvW:CoR/FvW:Ag más altas con una mediana de 0.54 (intervalo de 0.52 a 0.58).

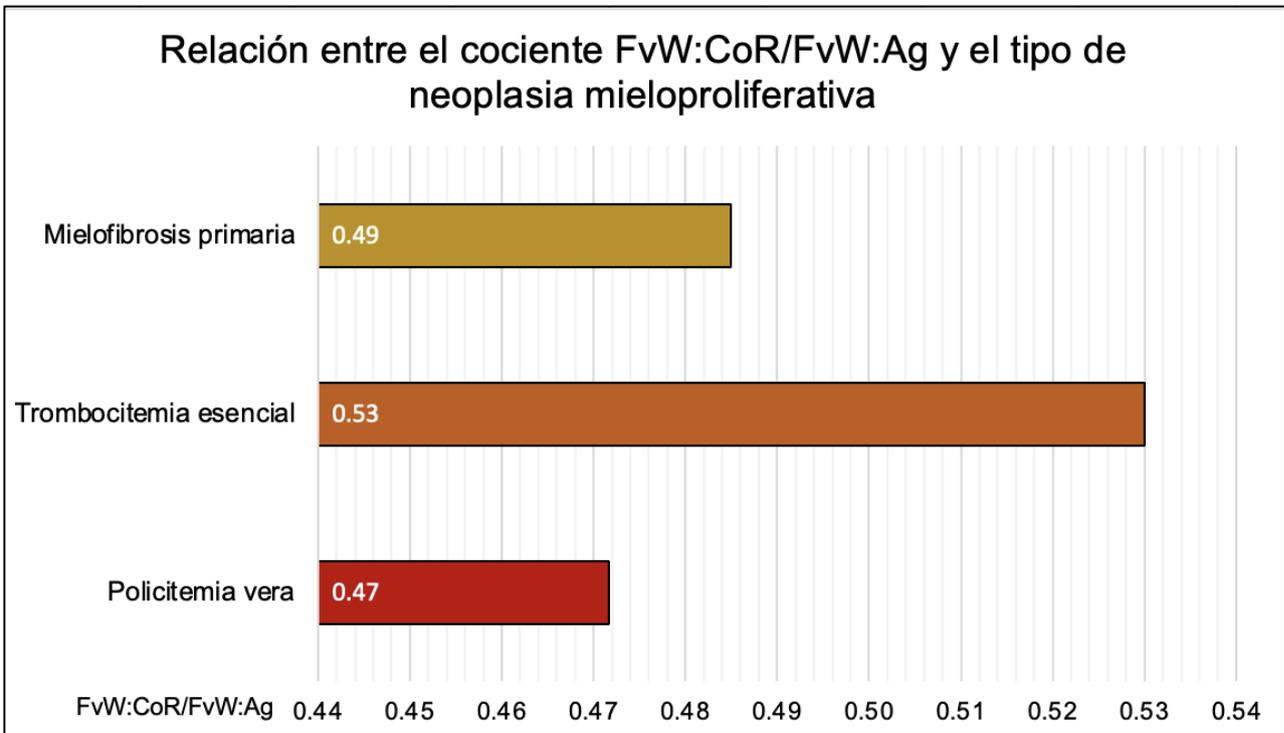


Figura 4: Representamos gráficamente la mediana encontrada para el cociente FvW:CoR/FvW:Ag en cada uno de las neoplasias mieloproliferativas evaluadas que desarrollaron el SvWA, se destaca que los pacientes con policitemia vera presentan un cociente de FvW:CoR/FvW:Ag más bajo al compararlo con los otros dos grupos teniendo una mayor afectación en la actividad del factor de von Willebrand.

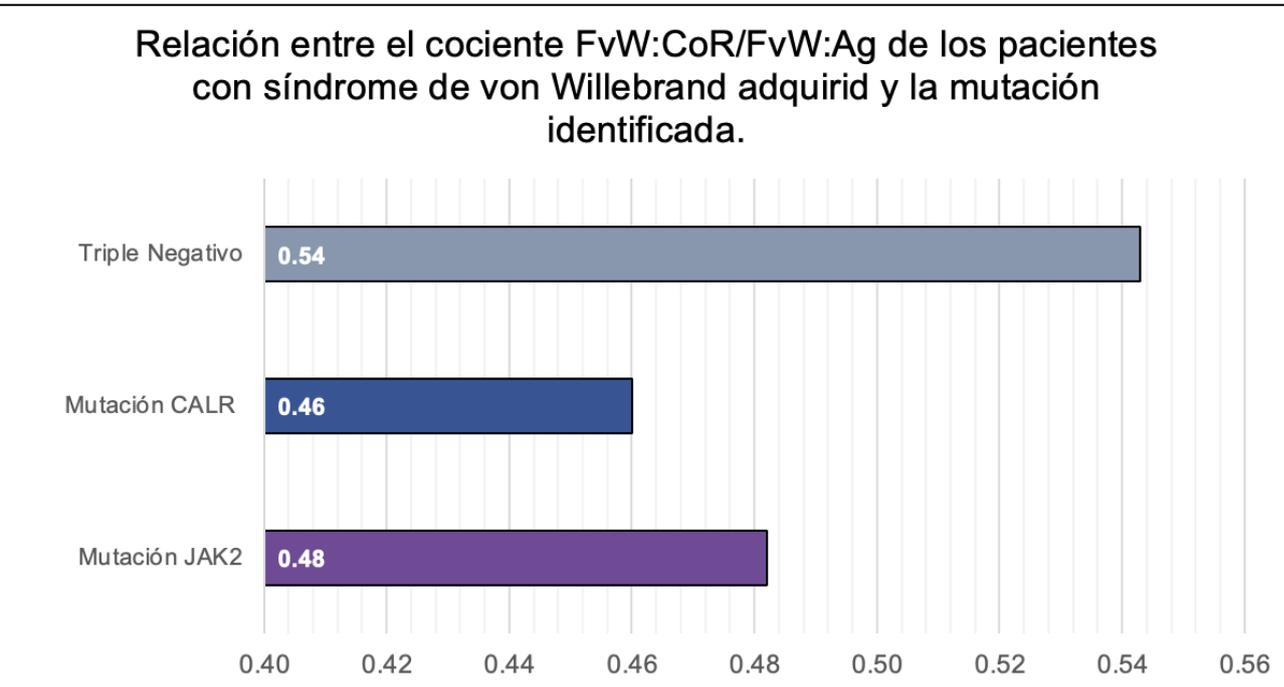


Figura 5: Representamos gráficamente la mediana obtenida para el cociente FvW:CoR/FvW:Ag para las mutaciones JAK2, CALR y el grupo de pacientes triple negativo, destacamos que la afectación más importante en este cociente se encuentra en los pacientes con mutación en CALR, seguido de los pacientes con mutación en JAK2.

Al evaluar el tratamiento implementado en estos pacientes se observó que la mayoría recibieron como terapia citorreductora hidroxiurea tras el haberse diagnosticado con síndrome de von Willebrand adquirido, sólo uno de los treinta pacientes no recibió tratamiento y esto fue debido a que decidió no iniciarlo por cuenta propia, con la modificación del tratamiento disminuyeron las cifras plaquetarias, de hemoglobina y hematocrito, logrando resolver las alteraciones en la coagulación. La mayoría de los pacientes se encontraba en manejo con aspirina 86.7% mientras que el restante 13.3% estaba con anticoagulación total secundario por haber sufrido trombosis. En total 5 (16.7%) de los pacientes presentaron algún episodio de sangrado al momento de los hallazgos de laboratorio compatibles con síndrome de von willebrand adquirido y sólo uno ameritó transfusión de concentrados eritrocitarios; los antiplaquetarios se suspendieron al documentar trombocitosis extrema o al diagnóstico clínico del síndrome de von Willebrand adquirido y se reiniciaron una vez que los pacientes se encontraran en manejo citorreductor y con disminución significativa de las cifras plaquetarias a menos de un millón, se encontraran en metas de hematocrito para los pacientes con policitemia vera o bien se determinara que la relación del FvW:CoR/FvW:Ag se hubiera normalizado. Como complicaciones asociadas a la neoplasia mieloproliferativa se analizaron los eventos de trombosis de esta población identificando a 4 pacientes con 5 eventos de trombosis, en total de estos 3 fueron trombosis venosas y dos, trombosis arteriales, uno de los pacientes presentó una trombosis arterial inicialmente y una trombosis venosa posteriormente.

Tabla 4: Tratamiento implementado y complicaciones		
Característica	Pacientes N = 30	Porcentaje de representación (%)
Citorreducción		
Hidoxicarbamida	29	96.7
No tratados	1	3.3
Aspirina		
Recibió aspirina	26	86.7
No recibió aspirina	4	13.3
Anticoagulación		
En anticoagulación	4	13.3
No anticoagulación	26	86.7
Sangrado con el diagnóstico		
Evento de sangrado	5	16.7
Sin eventos de sangrado	25	83.3
Requerimiento transfusional por sangrado		
Paquete globular	1	3.3
Padecieron trombosis		
Evento de trombosis	4	13.3
Sin evento de trombosis	26	86.7
Tipo de evento trombótico		
Venoso	3	10.0
Arterial	2	6.6
Características del tratamiento implementado y las complicaciones presentadas en los pacientes con neoplasias mieloproliferativas que desarrollaron el síndrome de von Willebrand adquirido.		

10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Este es el primer estudio realizado en México donde se describe la frecuencia de la asociación entre las neoplasias mieloproliferativas y el síndrome de von Willebrand adquirido. De forma global la sociedad internacional de trombosis y hemostasia (ISTH por sus siglas en inglés), han reportado que la prevalencia del SvWA secundaria a las NMP crónicas corresponde al del 15% de una muestra de 211 individuos que desarrollaron el SvWA siendo mayor su frecuencia a comparación del desarrollo del SvWA en neoplasias sólidas, sin embargo, dentro de las neoplasias hematológicas la casusa más frecuente del desarrollo del SvWA son los trastornos linfoproliferativos.⁷ En el presente estudio hemos encontrado que la prevalencia del SvWA en pacientes con NMP crónicas es similar a lo reportado en la literatura, ya que nuestra prevalencia fue del 16.4% de una muestra de 182 pacientes; por otra parte, el estudio realizado por Mital et al., han reportado prevalencias de 12% y 20% de casos de síndrome de von Willebrand adquirido en policitemia vera y trombocitemia esencial respectivamente.⁹⁻¹⁰ La incidencia anual fue de 2 casos entre 2010 y 2022.

En nuestro estudio, al evaluar de forma particular la prevalencia en cada tipo de NMP clásica encontramos que para los pacientes con policitemia vera el 15.1% (n= 12/86) de los casos evaluados presentó el síndrome de von Willebrand adquirido por hallazgos de laboratorio, similar a lo reportado por Rottenstreich et al. dónde reporta una prevalencia del 12% del SvWA en PV. Por otra parte, los pacientes con diagnóstico de TE evaluados se identificó una prevalencia del 8.8% (n= 4/45), siendo menor a lo reportado en los estudios internacionales; esto podría deberse a que en el presente estudio algunos pacientes clasificados inicialmente como TE por criterios de la OMS del 2008 se reclasificaron de acuerdo a los criterios de la OMS 2016 concluyendo que se trataba de mielofibrosis prefibróticas o manifiestas tempranas con trombocitosis. Se incluyó 51 pacientes con MFP, de los cuales en 27.4% (n= 14/51) se identificó el síndrome de von Willebrand adquirido por laboratorio, frecuencia mayor a la encontrada en el estudio de Mital et al. en donde evaluó una serie de 32 casos con MFP y secundaria y la presencia del síndrome de von Willebrand adquirido se identificó en 15.6% de los pacientes.³²

En nuestra población, entre los años 2011 y 2022 se diagnosticaron con SvWa un total de 2.4 casos por año, lo que contrasta con los pacientes con NMP del periodo 2000 al 2010, donde la frecuencia de diagnóstico del SvWA fue de 0.6 casos por año; lo anterior podría explicarse por tres factores; el primero es la falta de sospecha de esta entidad en las neoplasias mieloproliferativas en esa época. El segundo, el acceso limitado en nuestro centro y la falta de estandarización de las pruebas que se tenía en ese periodo de tiempo para la determinación del FvW:Ag y FvW:CoR necesarias para poder establecer el diagnóstico del SvWA laboratorial. El

tercer factor es que en ese periodo de tiempo se llegaron a implementar otros métodos de evaluación como la agregometría, siendo una evaluación imprecisa para la detección del SvWA. En la actualidad en el Instituto de Nutrición se lleva a cabo la determinación del FvW:Ag y FvW:CoR, contando con un protocolo de detección del SvWA en NMP, considerando para abordaje a aquellos pacientes con trombocitosis extrema (plaquetas $>1,000 \times 10^9/L$), cuando hay datos de sangrado mucocutáneo, y al momento del diagnóstico de las NMP.

De los 30 pacientes en los que se identificó la relación FvW:CoR/FvW:Ag <7.0 concordante con el diagnóstico del SvWA, la mediana de edad fue de 57 años; al acotarlo por tipo de NMP crónica los pacientes con PV, TE y MFP presentaron una mediana de edad al diagnóstico de 60 años, 39 años (20-63) y 52.5 años (28-72) respectivamente. Comparando estos resultados con los estudios efectuados por Rottenstreich et al. y Mital et al. identificamos que la mediana de edad que han reportado para PV (65 años) es similar, sin embargo, en el caso de TE y MFP la edad del diagnóstico del SvWA en las NMP difiere, pues se reportan medianas de 53 años y 65.4 años para TE y MFP respectivamente, esto es explicado por la diferencia de criterios de clasificación de la OMS 2008 y los criterios de la OMS del 2016 utilizados para clasificar a los pacientes en TE y MFP entre nuestro estudio y los estudios reportados previamente.^{31,32} Es importante destacar que al clasificar el riesgo de las NMP involucra dentro de sus parámetros la edad del diagnóstico de los pacientes, siendo que las medianas de edad corresponden con la clasificación de riesgo de nuestros pacientes.

La mutación más frecuentemente relacionada con el desarrollo del SvWA que se ha reportado en la literatura es la mutación en JAK2 con el 83.3% - 100% de las mutaciones identificadas en pacientes con PV, el 40% - 73.5% de las mutaciones presentes en TE y el 60% de las mutaciones presentes en MFP^{9,10, 31-34}. En nuestro centro la mutación en JAK2 V617F (exón 14) se encontró en 76.7% de los casos evaluados; siendo que esta se encuentra presente en el 100% de los pacientes con PV, mientras que para TE y MFP representan el 50% y 64.2% de las mutaciones identificadas respectivamente por lo que nuestros resultados concuerdan con lo reportado por otros estudios y con la frecuencia global de la mutación en JAK2 reportada por la literatura para las distintas NMP con o sin desarrollo del SvWA. Menos frecuentemente, las mutaciones en CALR se asocian a las NMP con SvWA, en reportes internacionales esta mutación representa el 45.7% de los casos con TE y en el 33% de los casos con MFP.^{9,35}, en nuestra serie representaron el 13.3% de los casos, de éstos al dividirlo por tipo de NMP el 25% de los casos corresponden a pacientes con TE que desarrollaron el SvWA y el 21.45 de los casos con MFP teniendo, por tanto, una frecuencia menor de esta mutación en nuestra población. El perfil mutacional de los pacientes que no presentan mutaciones que corresponde a los pacientes triple negativo representan el 10% del total de los 30 pacientes con SvWA, siendo el 25% de los pacientes con

TE y el 14.3% de los pacientes con MFP en nuestra población; otros estudios han reportado una frecuencia de este perfil mutacional en 17.6% de los casos con TE y en los pacientes con MFP no se ha reportado esta asociación.^{9,35} Llama la atención que se documentó casos positivos para MPL con SvWA en nuestra población, sin embargo, esto podría deberse a que la muestra de pacientes que desarrollo SvWA analizada en nuestro centro corresponde en mayoría a pacientes con MFP y PV donde esta mutación se presenta con baja frecuencia. Por otro lado, los pacientes con JAK2 mutado presentaron una mediana de cifras plaquetarias de $987.9 \times 10^9/L$ con hematocritos y hemoglobinas más altos que las otras mutaciones, hallazgo esperado considerando que todos los pacientes con PV se incluyen en este grupo; la cifra plaquetaria mediana para los pacientes con CALR es de $1,033 \times 10^9/L$ y para los pacientes triple negativo es de $1,325 \times 10^9/L$ con un cociente FvW:CoR/FvW:Ag de 0.54, siendo este último grupo el que presenta cifras de plaquetas más elevadas con un cociente del FvW:CoR/FvW:Ag más alto lo que nos hace sospechar que no se puede inferir que una cifra mayor de plaquetas predice una alteración más importante en el cociente del FvW:CoR/FvW:Ag y por tanto no necesariamente conllevara al desarrollo del SvWA.

En SvWA no existe un valor mínimo de Fvw:CoR a diferencia de lo que sucede en la enfermedad de vW hereditaria, sin embargo, es de mucha utilidad la relación Fvw:CoR/FvW:Ag < 0.7 para establecer el diagnóstico,¹³ así como el estudio de niveles de multímeros de alto peso molecular del FvW, por lo que hemos tomado como referencia este punto de corte para establecer la relación de frecuencia que existe entre el desarrollo del SvWA y las NMP de tal manera que al evaluar nuestra población hemos identificado una mediana la relación del Fvw:CoR/FvW:Ag del 0.47 (intervalo de 0.29 a 0.65); de forma individual la mediana de esta relación que encontramos en el presente estudio para PV, TE y MFP es de 0.47 (intervalo de 0.31 a 0.64), 0.53 (intervalo de 0.45 a 0.64) y 0.48 (intervalo de 0.29 a 0.65) respectivamente. Los resultados obtenidos se aproximan a los reportados por otras cohortes siendo que se han encontrado en los estudio de Mital et al. y de De Melo et al. medianas del cociente del Fvw:CoR/FvW:Ag de 0.39 (intervalo de confianza (0.28 a 0.56) y 0.48 (intervalo de confianza 0.32 a 0.62) respectivamente.^{9,10,35}; destacamos que el cociente que hemos encontrado se aproxima al reportado para MFP debido a que la mayoría de nuestros pacientes con desarrollo del SvWA pertenecían al grupo de mielofibrosis siendo concordantes nuestros hallazgos, de igual manera contrasta que la alteración en el cociente del Fvw:CoR/FvW:Ag es más profunda en pacientes con PV y MFP al compararlo con los pacientes con TE contrario a lo que se ha reportado previamente.³¹ Dentro del resto de parámetros de laboratorios evaluados los pacientes con policitemia vera que desarrollaron el SvWA presentaban cifras de plaquetas variables desde valores normales hasta trombocitosis extrema, sin embargo, la mayoría de los pacientes en este grupo presentan cifras de hemoglobina y hematocrito mayores comparados con los pacientes con TE y MFP, estos hallazgos concuerdan con las observaciones realizadas por Tefferi et al. quien ha descrito previamente que en los casos de PV con cifras de

hematocrito y hemoglobinas elevadas pueden desarrollar el SvWA sin la presencia de trombocitosis concomitante debido a que las membranas eritrocitarias puede presentar más activación de proteólisis del FvW, así como el disminuir la interacción entre los multímeros ocasionando la expresión clínica del síndrome.³⁶ En la evaluación de cifras plaquetarias en los tres grupos de NMP clásicas que desarrollaron el SvWA se encontraron una heterogeneidad marcada entre las cifras plaquetarias encontrando que 16 de los 30 pacientes presentaron menos de un millón de plaquetas al ser diagnosticados con enfermedad de von Willebrand adquirida donde los pacientes con policitemia vera en mayoría cursan con cifras de plaquetas menores a un millón pero con cifras de hemoglobina y hematocritos elevados lo cual podría explicar el desarrollo de la enfermedad de von Willebrand adquirida a pesar de plaquetas con trombocitosis leve a moderada o incluso en parámetros de normalidad; de forma similar existen en el grupo de TE y MFP pacientes que a pesar de presentar trombocitosis, esta no superó una cifra $1,000 \times 10^9/L$, hallazgo previamente reportado por Tefferi et al. corroborando que el SvWA se pueden producir incluso con cifras de plaquetas menores y por tanto se debería sospechar esta entidad independientemente del valor de plaquetas con el que se presente el paciente.³⁷ De forma particular, queremos hacer notar que los casos con MFP evaluados presentaron trombocitosis menores a $1,000 \times 10^9/L$ en el 50% de los pacientes, lo que se puede explicar por la presencia de casos con mielofibrosis prefibrótica y manifiesta temprana en el grupo evaluado (4 casos presentaban mielofibrosis grado 1 y 7 casos presentaban mielofibrosis grado 2, el resto de los pacientes presentaron mielofibrosis grado 3). Por lo tanto, consideramos necesario evaluar la presencia del SvWA en estos pacientes con mayor frecuencia en caso de presentar trombocitosis incluso sin trombocitosis extrema.

De forma adicional a la descripción epidemiológica y los factores que se encuentran alterados durante el desarrollo del síndrome de von Willebrand adquirido evaluados en nuestra población, se decidió el estudiar las características del tratamiento empleado así como las complicaciones clínicas asociadas al síndrome de von Willebrand adquirido y a las neoplasias mieloproliferativas; donde hemos identificado que casi en su totalidad nuestros pacientes recibieron citorreducción con hidroxiurea (96.7%), siendo esta una conducta implementada en nuestro centro desde el año 2000 hasta la actualidad una vez que se ha diagnosticado la enfermedad mieloproliferativa filadelfia negativo con indicación de tratamiento de acuerdo a riesgo o identificado una cifra extrema de plaquetas que pudiera condicionar a SvWa. Una importante diferencia para la evaluación de los pacientes y para nuestro estudio es que entre los años del 2000 al 2010 y del 2011 al 2023 la terapia citorreductora se iniciaba antes del análisis del FvW:Ag y FvW:CoR como parte de la falta de protocolos para identificar el SvWA y originando posiblemente un subdiagnóstico del SvWA entre el año 2000 al 2010, mientras que a partir del 2011 a la actualidad la conducta en nuestro centro es solicitar las pruebas al diagnóstico de una NMP con sospecha de SvWA en las siguientes 24 horas. De acuerdo a las recomendaciones internacionales de profilaxis para trombosis, el uso de

aspirina a dosis bajas y/o la anticoagulación terapéutica se utilizó en el 86.7%, misma que se suspendió al identificar la presencia de síndrome de von Willebrand laboratorial y reiniciando tras documentarse la citorreducción; este cambio en la conducta de manejo se lleva a cabo con la finalidad de evitar episodios de sangrado posteriores. En relación a los eventos de trombosis, 4 pacientes presentaron episodios de trombosis (en total se presentaron 5 episodios de trombosis), 3 de éstos venosos y 2 arteriales. 3 de los 4 pacientes con trombosis tenían el diagnóstico de policitemia vera con cifras de plaquetas entre $505 \times 10^9/L$ a $1,006 \times 10^9/L$ plaquetas, por lo que corroboramos que independientemente de la cifra plaquetaria se puede presentar esta complicación al suspender la profilaxis antitrombótica. Documentamos 4 episodios de sangrado, 2 de ellos correspondieron a pacientes con policitemia vera y 2 con mielofibrosis primaria; llama la atención que en los pacientes con policitemia vera se encontraron cocientes de FvW:CoR/FvW:Ag 0.48 y 0.31 respectivamente y en los casos de MFP, uno de ellos presentaba FvW:CoR 26.4 mientras que al otro paciente se le atribuyó el sangrado a la presencia de hipertensión portal asociada a una trombosis portal; finalmente este paciente requirió de la transfusión de un concentrado eritrocitario.

En nuestro estudio tuvimos pocos casos de sangrado asociado al síndrome de von Willebrand adquirido, sin embargo, en los casos que lo presentan encontramos cifras de actividad baja del FvW:CoR o una relación FvW:CoR/FvW:Ag baja, lo cual correlaciona con lo descrito previamente en cuanto a la fisiopatología de este síndrome. Salvo uno de los sangrados, el resto fueron mucocutáneos en los sitios habitualmente descritos.

11. **LIMITACIONES:**

Dentro de las limitaciones hubo un sesgo de selección, debido a que por ser de naturaleza retrospectiva no se realiza la determinación de FvW:CoR/FvW:Ag a todos los pacientes con neoplasias mieloproliferativas a su diagnóstico, sino únicamente a aquellos en los que se sospecha el síndrome de von Willebrand adquirido, limitando con ello nuestras observaciones al no contar con un grupo control en el cual se hubiera realizado la prueba y esta fuera negativa, de tal manera que no se ha logrado establecer una relación entre las observaciones y la determinación factores de riesgo para el desarrollo del SvWA; sin embargo, este estudio puede ser útil para identificar posibles variables que necesitan ser estudiados a profundidad en estudios subsecuentes para establecer su relevancia clínica y sospechar e identificar aquellos pacientes con riesgo de desarrollar el SvWA. Finalmente, consideramos que es necesario realizar estudios subsecuentes de forma prospectiva y con poblaciones más grandes para poder tener resultados adecuados con validez externa al centro.

12. CONCLUSIONES:

A nuestro conocimiento, nuestro estudio es el primero en describir el nexo que existe entre las mutaciones clásicamente asociadas a las neoplasias mieloproliferativas y los niveles del cociente del FvW:CoR/FvW:Ag, así como su asociación con las cifras plaquetarias, hemoglobina y hematocrito

En la población mexicana el síndrome de vWA es una entidad que se encuentra infradiagnosticada debido al bajo índice de sospecha, y la poca estandarización de criterios para solicitar su medición. De forma general el SvWA se asocia a trombocitosis extrema, sin embargo, cifras plaquetarias menores a un millón podrían presentarlo en los pacientes que cursan con este síndrome, sobre todo en pacientes con PV y hematocritos elevados y en aquellos con MFP, por lo que podría ser necesario realizar las pruebas diagnósticas durante la evaluación inicial de estos pacientes.

Existe poca evidencia de la coexistencia de MF y SvWA, en nuestro estudio se identificó que puede presentarse esta patología de forma frecuente en la población mexicana.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.- Tefferi, A., & Nichols, W. L. (1997). Acquired von Willebrand Disease. *The American Journal of Medicine*, 103(6), 536–540. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00239-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00239-8)
- 2.- Joseph V. Simone, Jo Ann Cornet, Charles F. Abildgaard (1968) Acquired von Willebrand's Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus, *Blood*, Volume 31, Issue 6, 806-812.
- 3.- Franchini, M., Lippi, G., & Favaloro, E. J. (2010). Advances in hematology. Etiology and diagnosis of acquired von Willebrand syndrome. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*, 8(1), 20–24.
- 4.- Leupin, L., Beck. E. A., Furian. M. and Bucher, U. (1983) Hamostasestörung mit verminderter Aktivität des von Willebrand Faktors bei myeloproliferativen Syndromen. *Schweiz. Med. Wschr.* 113, 713-716.
- 5.- Van Genderen, P. J., Leenknecht, H., Michiels, J., & Budde, U. (1996). Acquired von Willebrand Disease in Myeloproliferative Disorders. *Leukemia & Lymphoma*, 22(sup1), 79–82. <https://doi.org/10.3109/10428199609074364>
- 6.- Ulrich Budde, Gerd Schaefer, Norbert Mueller, Hans Egli, Judith Dent, Zaverio Ruggeri, Theodore Zimmerman, (1984) Acquired von Willebrand's Disease in the Myeloproliferative Syndrome, *Blood*, Volume 64, Issue 5, 981-985, PMID: 6333259
- 7.- Federici, A. B., Rand, J. H., Bucciarelli, P., Budde, U., Van Genderen, P. J., Mohri, H., Meyer, D., Rodeghiero, F., & Sadler, J. E. (2000). Acquired von Willebrand Syndrome: Data from an International Registry. *Thrombosis and Haemostasis*, 84(08), 345–349. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1614018>
- 8.- *Index - Interactive Registry on Acquired von Willebrand Syndrome (INTREAVWS)*. (n.d.). <http://www.intreavws.com/info/literature>
- 9.- Mital, A., Prejzner, W., Bieniaszewska, M., & Hellmann, A. (2015). Prevalence of acquired von Willebrand syndrome during essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 170 consecutive patients. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej-polish Archives of Internal Medicine*, 125(12), 914–920. <https://doi.org/10.20452/pamw.3211>

- 10 Mital, A., Prejzner, W., Świątkowska-Stodulska, R., & Hellmann, A. (2015). Factors predisposing to acquired von Willebrand syndrome during the course of polycythemia vera – retrospective analysis of 142 consecutive cases. *Thrombosis Research*, 136(4), 754–757. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.07.029>
- 11.- Ruiz-Argüelles, G. J., López-Martínez, B., Lobato-Mendizábal, E., & Ruiz-Delgado, G. J. (2002). An addition to geographic hematology: chronic myeloproliferative diseases are infrequent in Mexican mestizos. *International Journal of Hematology*, 75(5), 499–502. <https://doi.org/10.1007/bf02982113>
- 12.- Ruiz-Argüelles, G. J., Garcés-Eisele, J., Ortiz-López, R., Rivas-Llamas, R., Gómez-Almaguer, D., & Ruiz-Delgado, G. J. (2009b). Molecular characterization of chronic myeloproliferative neoplasias in México. *Hematology*, 14(5), 261–265. <https://doi.org/10.1179/102453309x439836>
- 13.- Franchini, M., & Mannucci, P. M. (2020). Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica*, 105(8), 2032–2037. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.255117>
- 14.- Tiede, A., Rand, J. H., Budde, U., Ganser, A., & Federici, A. B. (2011). How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood*, 117(25), 6777–6785. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-297580>
- 15.- Ruggeri ZM, Ware J. (1992) The structure and function of von Willebrand factor. *Thromb Haemost.* Jun 1;67(6):594-9. PMID: 1509397
- 16.- Leebeek, F. W., & Eikenboom, J. (2016). Von Willebrand's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 375(21), 2067–2080. <https://doi.org/10.1056/nejmra1601561>
- 17.- Denis, C. V., Sophie, S., & Lenting, P. J. (2021). von Willebrand disease: what does the future hold? *Blood*, 137(17), 2299–2306. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008501>
- 18.- Tiede, A., Priesack, J., Werwitzke, S., Bohlmann, K., Oortwijn, B., Lenting, P. J., Eisert, R., Ganser, A., & Budde, U. (2008). Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 6(4), 569–576. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02909.x>
- 19.- Sharma, R., & Haberichter, S. L. (2019). New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. *Hematology*, 2019(1), 596–600. <https://doi.org/10.1182/hematology.2019000064>

- 20.- Kumar, S., Pruthi, R. K., & Nichols, W. L. (2002). Acquired von Willebrand disease. *Mayo Clinic proceedings*, 77(2), 181–187. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.4065/77.2.181>
- 21.- Mohri, H., Motomura, S., Kanamori, H., Matsuzaki, M., Watanabe, S., Maruta, A., Kodama, F., & Okubo, T. (1998). Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. *Blood*, 91(10), 3623–3629.
- 22.- Mannucci, P. M., Lombardi, R., Bader, R., Horellou, M. H., Finazzi, G., Besana, C., Conard, J., & Samama, M. (1984). Studies of the pathophysiology of acquired von Willebrand's disease in seven patients with lymphoproliferative disorders or benign monoclonal gammopathies. *Blood*, 64(3), 614–621.
- 23.- Horiuchi, H., Doman, T., Kokame, K., Saiki, Y., & Matsumoto, M. (2019). Acquired von Willebrand Syndrome Associated with Cardiovascular Diseases. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 26(4), 303–314. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17031>
- 24.- Tiede A. (2012). Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. *Thrombosis research*, 130 Suppl 2, S2–S6. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(13\)70003-3](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(13)70003-3)
- 25.- Tiede, A., Rand, J. H., Budde, U., Ganser, A., & Federici, A. B. (2011). How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood*, 117(25), 6777–6785. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-297580>
- 26.- Charlebois, J., Rivard, G. É., & St-Louis, J. (2018). Management of acquired von Willebrand syndrome. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*, 57(6), 721–723. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.10.012>
- 27.- Abshire, T., Cox-Gill, J., Kempton, C. L., Leebeek, F. W., Carcao, M., Kouides, P., Donfield, S., & Berntorp, E. (2015). Prophylaxis escalation in severe von Willebrand disease: a prospective study from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 13(9), 1585–1589. <https://doi.org/10.1111/jth.12995>
- 28.- Barbui, T., Thiele, J., Gisslinger, H., Kvasnicka, H. M., Vannucchi, A. M., Guglielmelli, P., Orazi, A., & Tefferi, A. (2018). The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative

neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood cancer journal*, 8(2), 15. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41408-018-0054-y>

29.- Garmezzy, B., Schaefer, J. K., Mercer, J., & Talpaz, M. (2021). A provider's guide to primary myelofibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Blood reviews*, 45, 100691. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100691>

30.- Ekinci, Ömer ., & Aslanboğa, M. . (2019). Acquired von Willebrand disease in chronic myeloproliferative disorders: a prospective single-center study. *Medical Science and Discovery*, 6(7), 123–127. Retrieved from <https://medscidiscovery.com/index.php/msd/article/view/284>

31 - Rottenstreich, A., Kleinstern, G., Krichevsky, S., Varon, D., Lavie, D., & Kalish, Y. (2017). Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *European journal of internal medicine*, 41, 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2016.11.011>

32 - Mital, A., Prejzner, W., & Hellmann, A. (2015). Acquired von Willebrand Syndrome During the Course of Myelofibrosis: Analysis of 32 Cases. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, 24(6), 1001–1006. <https://doi.org/10.17219/acem/52361>

33 - Song, I. C., Kang, S., Lee, M. W., Ryu, H., Lee, H. J., Yun, H. J., & Jo, D. Y. (2023). Acquired von willebrand syndrome in patients with philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm. *Blood research*, 58(1), 42–50. <https://doi.org/10.5045/br.2023.2022218>

34 - Awada, H., Voso, M. T., Guglielmelli, P., & Gurnari, C. (2020). Essential Thrombocythemia and Acquired von Willebrand Syndrome: The Shadowlands between Thrombosis and Bleeding. *Cancers*, 12(7), 1746. <https://doi.org/10.3390/cancers12071746>

35 - De Melo, R. C. B., Da Rocha, T. R. F., Kayano, A. E., Fonseca, G. S. V. C., Rocha, V., Silva, W. F., & Seguro, F. S. (2022). Screening for Acquired Von Willebrand Syndrome in Myelofibrosis - Poor Correlation with Bleeding Risk. *Blood*, 140(Supplement 1), 9713. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-166408>

36.- Tefferi, A., Smock, K. J., & Divgi, A. B. (2010). Polycythemia vera-associated acquired von Willebrand syndrome despite near-normal platelet count. *American journal of hematology*, 85(7), 545. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/ajh.21730>

37.- Tefferi, A., & Barbui, T. (2020). Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*, 95(12), 1599–1613. <https://doi.org/10.1002/ajh.26008>

38.- Accurso V, Santoro M, Mancuso S, Napolitano M, Carlisi M, Mattana M, Russo C, Di Stefano A, Sirocchi D, Siragusa S. The Essential Thrombocythemia in 2020: What We Know and Where We Still Have to Dig Deep. *Clin Med Insights Blood Disord*. 2020 Dec 28;13:2634853520978210. doi: 10.1177/2634853520978210. PMID: 33447121; PMCID: PMC7780200.

39.- Tefferi, A., & Barbui, T. (2023). Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*, 98(9), 1465–1487. <https://doi.org/10.1002/ajh.27002>

40.- Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., & Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391–2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.

41.- Accurso, V., Santoro, M., Mancuso, S., Napolitano, M., Carlisi, M., Mattana, M., Russo, C., Di Stefano, A., Sirocchi, D., & Siragusa, S. (2020). The Essential Thrombocythemia in 2020: What We Know and Where We Still Have to Dig Deep. *Clinical medicine insights. Blood disorders*, 13, 2634853520978210. <https://doi.org/10.1177/2634853520978210>

42.- Meier, B., & Burton, J. H. (2017). Myeloproliferative Disorders. *Hematology/oncology clinics of North America*, 31(6), 1029–1044. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.hoc.2017.08.007>

14. ANEXO:

CONSIDERACIONES ÉTICAS

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej.- Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Sin necesidad de consentimiento informado ya que sera retrospectivo y se obtendrán los datos directamente del expediente electrónico sin reaalizar alguna maniobra sobre el paciente al momento de la evaluación de la información.

* Aprobación por comité de ética intrahospitalario: 4416-23-23-1.