

**GUÍA DIAGNÓSTICA TERAPÉUTICA  
2010**

**Sociedad Argentina  
de  
Hematología**



## Datos referenciales

## Patología hematológica

### **Policitemia Vera.**

## Integrantes del equipo

Dr. Miguel Castro Ríos.  
Dra. Paula Heller.  
Dra. Laura Kornblihtt.  
Dra. Irene Larripa.  
Dra. Rosana Marta.  
Dr. Carlos Martín.  
Dra. Felisa Molinas.  
Dra. Marina Narbaitz.  
Dr. Julio C. Sánchez Ávalos.  
Dra. Ana Varela.  
Dra. Patricia Vasallú.  
Dra. Anahí Vijnovich Barón.

## Introducción

- En 1967 se constituyó el grupo denominado Polycythemia Vera Study Group (PVSG) que estableció los primeros criterios diagnósticos de PV.
- En 1978, Prchal demostró la clonalidad de esta enfermedad mieloproliferativa.
- En el 2008 la WHO clasificó a la PV por su origen clonal, dentro del grupo de las neoplasias mieloides como una neoplasia mieloproliferativa (NMP)<sup>(1)</sup>.

## Objetivos de esta guía

Objetivo Nº	
1	Establecer pautas diagnósticas.
2	Tener el conocimiento actual de la fisiopatogenia.
3	Dar a conocer las diferentes formas de tratamiento.
4	Informar los criterios de elección del tratamiento.
5	Difundir qué formas de tratamiento pueden tener futuro.
6	Conocer la historia natural de la enfermedad , la evolución y las complicaciones del tratamiento.

## Definiciones Generales

### Definición y clasificación

Es una enfermedad clonal de células progenitoras hemopoyéticas, con una proliferación celular trilineal, predominantemente de células progenitoras eritroides, con aumento de hematíes circulantes fenotípicamente normales, con Hb y Hto elevados en forma persistente y, en menor frecuencia, leucocitosis, trombocitosis, esplenomegalia, hepatomegalia y otros focos de hematopoyesis extramedular (HEM)<sup>(2, 3)</sup> (ver **Tabla 1**).

Su evolución típica o clásica puede expresarse en 2 fases:

- 1) Fase policitémica.
- 2) Fase de fibrosis post-policitemia.

La presencia de algunos cambios clínicos y de laboratorio que sugieren la posibilidad de una transformación a mielofibrosis (MF) son:

- ✓ La presencia de precursores inmaduros mieloides y/o dacriocitos en sangre periférica,
- ✓ la disminución de la Hb no relacionada al tratamiento,
- ✓ el aumento de LDH, la disminución de las plaquetas y
- ✓ el aumento del número de leucocitos y del tamaño del bazo.

Actualmente algunos autores distinguen distintos estadios evolutivos dentro de estas 2 fases, de acuerdo con las manifestaciones clínicas y pruebas de laboratorio<sup>(4)</sup>. Ellas podrán ser utilizadas por los distintos grupos de trabajo para definir el estadio de sus pacientes, pero de acuerdo con las pautas definidas previamente en los “criterios diagnósticos” de esta guía.

Creemos que debe considerarse aparte al grupo de pacientes con “Eritrocitosis Primaria o fase Preclínica de PV” o “PV temprana”, con masa eritrocitaria normal o valores en límite superior normal o levemente aumentado de Hb y Hto y que reúnan condiciones parciales de PV, para su análisis evolutivo posterior (constituye un grupo especial o diferente de PV)<sup>(5, 6)</sup>.

**Tabla 1. Eritrocitosis absoluta**

<b>CLASIFICACIÓN DE ERITROCITOSIS ABSOLUTA</b>	
<b>Eritrocitosis primaria</b>	
<b>PV</b>	
<b>Eritrocitosis secundaria</b>	
<b>Congénita</b>	<p>Hb alta afinidad con O<sub>2</sub>.</p> <p>Deficiencia de mutasa 2,3 bifosfoglicerato .</p> <p>Mutación VHL.</p>
<b>Adquirida</b>	<p><b>Mediadas por EPO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Con hipoxia.</li> <li>Proceso hipoxia central.</li> <li>EPOC.</li> <li>Shunt cardiopulmonar der-izq.</li> <li>Envenamiento con CO.</li> <li>Fumadores.</li> <li>Hipoventilación como: apnea del sueño, altitud.</li> </ul>
	<p><b>Hipoxia local renal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estenosis de arteria renal.</li> <li>Enfermedad renal en estadios terminales.</li> <li>Hidronefrosis.</li> <li>Quistes renales (enf. poliquística del riñón).</li> </ul>
	<p><b>Por producción patológica de EPO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumores.</li> <li>Carcinoma hepatocelular.</li> <li>Cáncer renal.</li> <li>Hemangioblastoma cerebral.</li> <li>Carcinoma/adenoma paratiroide.</li> <li>Leiomioma uterino.</li> <li>Feocromocitoma.</li> <li>Meningioma.</li> </ul>
	<p><b>Por EPO exógeno:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Asociado a drogas.</li> <li>Preparaciones con andrógeno.</li> <li>Eritrocitosis post trasplante renal.</li> </ul>
<b>Eritrocitosis idiopática</b>	

## Definiciones Específicas de la patología

### Epidemiología

La PV se presenta habitualmente entre los 50 y 70 años, con ligero predominio en hombres (58%). Su incidencia es variable teniendo cierta relación étnica. En el Asia su frecuencia es del  $0.2/10^6$  habitantes/año y en Occidente un promedio general de  $2-10/10^6$  habitantes/año, llegando en Suecia hasta  $28/10^6$ . Este porcentaje es inferior al de las eritrocitosis secundarias pero superior al de LMC<sup>(2,3)</sup>.

### Manifestaciones clínicas

Las complicaciones trombo-hemorrágicas son las más frecuentes e importantes por su implicancia en la morbimortalidad<sup>(8,9)</sup>.

Su fisiopatología se relaciona a la hiperviscosidad, leucocitosis y trombocitosis, con evidencias de activación leucocitaria y plaquetaria, no excluyéndose una alteración funcional de la célula endotelial y la influencia de factores generales de riesgos trombóticos (FGRT) como edad, diabetes, hipertensión arterial, factores cardiovasculares, hipercolesterolemia, trombofilias congénitas o adquiridas, etc.

Se estima una recurrencia de trombosis de un 5% pacientes/año entre los <de 65 años y de 10.9% entre los > 65 años<sup>(9)</sup>.

### Trombosis arteriales y venosas

- TVP, TEP, etc. constituyen un 12-39% al momento del diagnóstico y 10-25% durante la evolución. Aproximadamente 2/3 son arteriales (cardíacas, cerebrales, mesentéricas, etc.) y, dentro de las complicaciones trombóticas venosas (TVP-TEP), el 25 % involucra los vasos cerebrales y abdominales (suprahepáticas en el Síndrome de Budd Chiari).
- El síndrome de hiperviscosidad que provocan facies pletórica, cefaleas, mareos, alteraciones visuales, cognitivas.
- La eritromelalgia (enrojecimiento y dolor) y acrocianosis distal en manos o pies, son patognomónicos de PV y TE, y se podrían atribuir a trombosis plaquetaria de la microcirculación, inflamación de la pared arteriolar, trombosis de los vasa nervorum, etc., que pueden evolucionar a la necrosis.

## **Hemorragias**

Se presentan con una frecuencia del 2-20%, especialmente en mucosa oral y gastrointestinal. Son consecuencias de la trombocitosis severa (mayor a  $1500 \times 10^9/l$ ) y asociadas a enfermedad de von Willebrand adquirida, producida por la adhesión de multímeros de FvW de alto PM a la membrana de plaquetas aumentadas en número.

## **Prurito acuogénico**

Se exacerba con el calor, especialmente después de haber tenido contacto con agua caliente al bañarse (40% de los pacientes lo refiere).

## **Otras manifestaciones:**

- Fatiga,
- gota,
- esplenomegalia palpable (70%),
- litiasis renal,
- hipertensión pulmonar,
- facie plétorica (67%),
- intolerancia al calor.

## **Evolución a MF:**

La progresión a MF con fallo medular se produce habitualmente luego de 7 años de enfermedad en 10-15% de los pacientes. Varios plantean como factor de riesgo de evolución a MF leucocitosis  $>15.000/ml$  al diagnóstico.

## **Evolución a MDS y a LMA:**

Ocurre en forma tardía en un 6-7% y esta incidencia puede estar influenciada por los tratamientos previos con P32, alquilantes o radiantes y por la evolución previa a fase de MF. El 50 % evoluciona a LMA luego de 6 años de tratamiento mielosupresor. Esta transformación es consecuencia de otra mutación clonal, pudiendo las células leucémicas tener o no la mutación del *JAK2*<sup>(10)</sup>.

## Diagnóstico

Varias son las dificultades para establecer el diagnóstico en PV:

- ✓ Es una enfermedad rara de baja incidencia.
- ✓ La eritrocitosis de causas secundaria es más común que la PV.
- ✓ Su presentación clínica es variada.
- ✓ Algunos pacientes no se presentan, inicialmente, con la característica hiperplasia de las tres líneas hematopoyéticas, sino con eritrocitosis, leucocitosis o trombocitosis aislada y, algunos, con mielofibrosis.
- ✓ Puede parecerse tanto a alteraciones benignas como a otras NMP (TE o MFP).
- ✓ No hay aún una prueba diagnóstica definitiva para PV que permita su diferenciación de TE o MFP.
- ✓ Por lo tanto, como no existe una manifestación clínica o de laboratorio diagnóstica de PV, ha sido necesario establecer distintos criterios para poder identificarla.

## Criterios diagnósticos

La WHO ha modificado los criterios diagnósticos: los **mayores** relacionados a los niveles de Hb y la presencia de las mutaciones en el JAK2; los criterios **menores** son la anatomía patológica de la MO, los niveles de EPO y la formación de colonias eritroides espontáneas (CEE), que han simplificado y aumentado la frecuencia del diagnóstico de PV (ver **Tabla 2** –página 10).

Los autores de los nuevos criterios de PV y de esta modificación han realizado comentarios acerca de la misma<sup>(11)</sup>:

1. La mutación del *JAK2 V617F* (Exón 14) o del *JAK2 K538L, N542-E543del, F537-K539delinsL* y la mutación *H538QK539L* (todas en el Exón 12)<sup>(12)</sup>, tienen gran importancia en el diagnóstico de la PV, pues están presente en el 100% de pacientes con aumento de Hb y ME (masa eritrocitaria - fase policitémica) y en pacientes con valores de Hto que no exceden los límites normales (PV precoz o Eritrocitosis Idiopática) y están ausentes en Policitemias Secundarias (PS) y Pseudopolicitemias.

En esta clasificación se establecen **2 Criterios Mayores y 3 Criterios Menores** que se consideran biológicamente relevantes: la **histología de biopsia de MO, niveles de EPO endógena y CEE**, simplificando los criterios previamente establecidos.

2. Enfatizan que, en la práctica, los 2 “criterios mayores” diagnostican más del 97% de los pacientes con PV.



3. La **adición de por lo menos 1 criterio menor para el diagnóstico de PV** permite optimizar la especificidad diagnóstica de los estudios moleculares “falsamente” positivos.
4. La **combinación de 1 criterio mayor y 2 criterios menores** permite diagnosticar casos ocasionales de “PV verdadera”, que podrían ser negativos para la mutación del JAK2 o asociados a una mutación débil, difícil de ser detectada aumentando su capacidad diagnóstica.
5. Se incluye la mutación de *JAK2* del exón 14 y el 12.
6. Si bien se mantienen como criterios el nivel de Hb y ME, agregan el Hto, para evitar la discordancia que puede existir en algunos casos entre Hb y Hto y permite su utilización para evaluar la existencia de PV; planteando que aún existen controversias en cuanto a si la Hb, Hto o ME son de mayor precisión para definir el “volumen de Glóbulos Rojos”.

*Nosotros consideramos que ello será difícil de establecer hasta que no se realicen trabajos donde se estudien pacientes con los 3 métodos simultáneamente.*

7. Consideran que un sostenido y documentado aumento de >2gr/dl sobre los valores basales de Hb del paciente, permitiría diagnosticar casos de PV que, inicialmente, no alcanzan los niveles de Hb aceptados como criterio diagnóstico. Además, permitiría obviar el estudio de ME, especialmente si se completa su estudio con histología de MO.
8. Para estos autores, la mutación del *JAK2* en paciente con trombosis idiopática de venas abdominales no puede ser considerada como criterio formal de PV, si bien estos pacientes pueden progresar posteriormente a “fase policitémica”.

*Nosotros consideramos que, dada la severidad clínica de esta complicación y habiendo descartado otras causas como trombofilias, enfermedad crónica hepática y neoplasias, la sospecha de una NMP es muy fuerte y aconsejamos la realización de CEE de alta sensibilidad diagnóstica.*

9. Tener en cuenta que los niveles de Hb y Hto pueden estar disminuidos en presencia de deficiencia de hierro, produciéndose eritrocitosis luego de corregir dicho déficit con hierro.

**Tabla 2. Criterios diagnósticos para PV de la WHO (2008)** (1, 13,14)

<b>Criterios mayores</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Hb &gt; 18.5 g/dL en el hombre, &gt;16.5 g/dL en la mujer <u>u</u> otra evidencia del aumento del volumen eritrocitario ***.</li><li>2. Presencia de JAK2V617F o de otra mutación, como la mutación del JAK2 en el exón 12.</li></ol>
<b>Criterios menores</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Patología de la MO con hipercelularidad correspondiente a la edad, crecimiento trilineaje (panmielosis) con importante proliferación eritroide, granulocítica y megacariocítica. Proliferación y agrupamiento (<i>clustering</i>) de pequeños y grandes (pleomórficos) MK. Ausencia de Fe. Poca o ninguna reacción inflamatoria (plasmocitosis, restos celulares) .</li><li>2. Niveles de eritropoyetina (EPO) por debajo del rango normal de referencia</li><li>3. Formación de colonias eritroides espontáneas in vitro (CEE).</li></ol>

\*\*\* Hb o Hto con percentilo > 99vo del rango referente para el método utilizado según edad, sexo, altitud de residencia o Hb >17 g/dL en el hombre y 15 g/dL en la mujer, si ese valor representa un aumento documentado y consistente de al menos 2 g/dL sobre el nivel basal del individuo, no atribuible a una corrección del déficit de Fe o aumento de la ME > 25% sobre el valor predictivo normal.

**Diagnóstico PV: 2 criterios mayores + 1 criterio menor o 1er criterio mayor + 2 criterios menores.**

En las **Tablas 4 y 5** (pág.11) se pueden ver los criterios anteriores de diagnóstico.

**Tabla 4. Criterios diagnósticos del PVSG 1997** <sup>(48)</sup>

(Usados durante más de veinte años y tienen sólo un 0.5% falsos positivos).

<b>Criterios mayores</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Aumento RCM <math>\geq</math> 36 ml/kg en el hombre, <math>\geq</math> 32 ml/kg en la mujer.</li><li>2. Saturación O<sub>2</sub> arterial <math>\leq</math> 92%.</li><li>3. Esplenomegalia.</li></ol>
<b>Criterios menores</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Trombocitosis <math>&gt;600.000/\text{ul}</math>.</li><li>2. Leucocitosis <math>&gt;12.000/\text{ul}</math>.</li><li>3. FAL: score <math>&gt;100\%</math>.</li><li>4. Niveles de vitamina B12 plasmática <math>&gt;900</math> pg/mL o capacidad de unión de B12 <math>&gt;2200</math> pg/mL.</li></ol>

**Diagnóstico PV: Todos los criterios mayores o 2 criterios mayores + 2 criterios menores.**

**Tabla 5. Criterios diagnósticos de WHO 2001**

<b>Criterios A</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Aumento de la masa eritrocitaria (ME) <math>&gt; 25\%</math> del normal predictivo o Hb <math>&gt;18.5/16.5</math> g/dl hombre/mujer o Hto percentil 99° del rango de referencia por edad, sexo, altitud de residencia.</li><li>2. Descartar causas de eritrocitosis secundaria, incluyendo:<ol style="list-style-type: none"><li>a) Ausencia de eritrocitosis familiar.</li><li>b) Descartar aumento de EPO:<ol style="list-style-type: none"><li>I. Hipoxia (PO<sub>2</sub> art <math>&gt; 92\%</math>).</li><li>II. Aumento de afinidad de la Hb por O<sub>2</sub>.</li><li>III. Mutación del receptor de EPO.</li><li>IV. Producción inapropiada de EPO por tumor.</li></ol></li></ol></li><li>3. Esplenomegalia.</li><li>4. Alteraciones genéticas clonales diferentes a Phi o fusión bcr/abl en MO – formación de EEC “in vitro”.</li></ol>
<b>Criterios B</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Trombocitosis : <math>&gt; 400.000/\text{UL}</math>.</li><li>2. Leucocitosis : <math>&gt;12000/\text{ul}</math>.</li><li>3. Biopsia de MO : panmielosis con proliferación eritroide y MK.</li><li>4. Disminución de los niveles de EPO plasmática.</li></ol>

**Diagnóstico PV: A1 + A2 + otro criterio A o 2 criterios B.**

## Estudios habituales y de valor diagnóstico para PV

### a) Hemograma completo con índices hematimétricos

#### b) Masa eritrocitaria (ME)

- ❖ La técnica de medición con eritrocitos marcados con radioisótopos (Cr51) y de albúmina marcada (I125), para evaluar volumen total y volumen plasmático se expresan en referencia a la masa corporal (Kg peso), pero se aconseja, por ser más exacto, expresarlo en relación al área de superficie corporal (m<sup>2</sup> de superficie). Su valor es puesto en duda, actualmente, por la falta de estandarización de la técnica, complejidad metodológica<sup>(2)</sup>, sensibilidad subóptima (76%) y baja especificidad (79%).
- ❖ Además, cuando el Hto es > 60% en el hombre y >56% en la mujer la ME está aumentada en el 100% de los casos y cuando el Hto es 50-52%, el aumento de ME ocurre sólo en un 18% de los casos<sup>(4)</sup>.
- ❖ Se estima, también, que es un error conceptual darle tanto peso a la ME ya que se consideraría a la PV más como una entidad medible que como un proceso mieloproliferativo clonal único, con distintas características biológicas y atributos histológicos particulares en la MO<sup>(15)</sup>.

#### c) Saturación arterial de O<sub>2</sub>

- ❖ Saturación arterial de O<sub>2</sub>: ≥92% descarta PS. Sin embargo, puede tener valores normales en algunos casos; envenenamiento por CO<sub>2</sub> (monóxido-Hb, carboxi-Hb: normal hasta 5%); Hb de alta afinidad por O<sub>2</sub> (medir P50); apnea del sueño (sospecharla en pacientes con somnolencia o sobrepeso >30Kg).

#### d) Niveles de EPO sérica

- ❖ Un **nivel elevado** de EPO hace poco probable el diagnóstico de PV. **Niveles bajos** son altamente sugestivos de PV (sensibilidad y especificidad 90-95%) y excluyen PS. **Niveles normales** de EPO no excluye PV y si se acompaña de FAL elevada, es conveniente efectuar BMO<sup>(16, 17)</sup>.

#### e) Medición del bazo

- ❖ La esplenomegalia palpable o >12 cm por ecografía está presente en el 70% de pacientes con PV, y es consecuencia de hemopoyesis extramedular.

#### f) Ferritina

- ❖ Disminuida.

#### g) Fosfatasa Alcalina Leucocitaria (FAL)

- ❖ Aumentada, con un score >100.

#### h) LDH

- ❖ Su aumento se halla asociado en la mayoría de los casos a progresión a MF.

## **i) Anormalidades moleculares**

### **Estudio de la mutación JAK2**

- ❖ La incidencia de la mutación del *JAK2* V617F en SMP depende de la sensibilidad del método de estudio, siendo la técnica de “secuencia de alelos específicos” por RT-PCR, la más sensible. Con esta técnica la incidencia encontrada fue 93-97% en PV, 50-57% en ET y 50% en MFP.
- ❖ La existencia de esta mutación en pacientes con PV y su ausencia en PS, permitirá un mayor y más rápido diagnóstico de PV, obviando estudios más complejos como la ME y otros estudios complementarios<sup>(18, 19)</sup>.
- ❖ En un trabajo reciente, efectuado en 10 pacientes con PV y eritrocitosis con ausencia de la mutación *JAK2* V617F, se demostró que todos ellos tenían mutaciones en el Exón 12 del gen *JAK2* -6 de ellos correspondían a PV y 4 a Eritrocitosis Idiopática-, la expresión clínica era de eritrocitosis, trombocitosis, aumento de CEE, pero no presentaban leucocitosis. Ello demostraría que ciertas Eritrocitosis Idiopáticas podrían corresponder a formas especiales o parciales de PV (PV temprana o latente).
- ❖ La identificación de las mutaciones en el gen *JAK2* ha traído importantes adelantos en la interpretación fisiopatológica, diagnóstica y clínica de la PV, ET y MFP; en consecuencia, abre nuevos interrogantes para futuras investigaciones y posibles nuevos tratamientos con inhibidores específicos del *JAK2* mutado en estas patologías, tal como ocurrió en la LMC<sup>(20)</sup>.
- ❖ El *JAK2* es una Tirosina-quinasa citoplasmática que inicia la actividad transcripcional de varias vías de señales intracelulares, luego de la activación de receptores de membrana de diversos factores de crecimiento (receptores de citoquinas tipo-1), tales como EPO, TPO, G-CSF, SCF, etc. Las vías activadas son especialmente la *JAK2* -STAT5 y -STAT3, PI3-K-AKT, RAS-MAPK, etc., que regulan la proliferación, diferenciación, ciclo celular y apoptosis de las células hemopoyéticas. También estabiliza el receptor de EPO en la membrana celular y reduce el nivel del receptor MPL (TPO). La función de la mutación *JAK2* V617F que ocurre en el dominio JH-2, de tipo pseudoquinasa, sería la de interactuar con el “loop” de activación del dominio catalítico del *JAK2*, resultando en una pérdida de la “autoinhibición” de su actividad quinasa y provocando su “activación constitutiva”. La importancia de la mutación del *JAK2* ha sido comprobado en modelos murinos, donde el trasplante de células progenitoras hemopoyéticas con *JAK2* mutado, provoca alteraciones similares a la PV<sup>(21, 22, 23)</sup>.

### **j) Formación “in vitro” de Colonias Eritroideas Endogenas (CEE)**

- ❖ Según algunos trabajos tiene hasta un 100% de sensibilidad<sup>(17)</sup> y ayuda en el diagnóstico diferencial con las PS.

## k) Biopsia de MO (BMO)

### Diagnóstico histopatológico <sup>(24, 25, 26)</sup>

#### 1. Fase policitémica:

Constituyen alteraciones diagnósticas de esta fase:

- ❖ Médula ósea con celularidad del 35 al 100% (media 80%), usualmente hipercelular para la edad del paciente, con frecuente obliteración de los espacios paratrabeculares.
- ❖ Panmielosis: Incremento de las tres series, habitualmente con predominio de serie roja y megacariocítica.
- ❖ Eritropoyesis normoblástica con tendencia a la confluencia de nidos eritroides. Estos nidos están aumentados en su tamaño y con tendencia a la confluencia. Se sugieren técnicas para destacar la diferencia entre serie mieloide y eritroide. La coloración con Giemsa es indispensable y, si es necesario, inmunohistoquímica para la detección de mieloperoxidasa (MPO).
- ❖ Granulopoyesis con morfología normal y habitualmente con desviación a la izquierda.
- ❖ Megacariocitos aumentados en número, de aspecto pleomórfico, tamaño variado e hiperlobulación, con disposición aislada o conformando pequeños agregados.
- ❖ Hierro de depósito en siderófagos disminuido.
- ❖ Fibrosis de inicio (habitualmente perisinusoidal) en aprox. un 10-20% de los casos.

#### Diagnósticos diferenciales:

##### a) Con PS:

- Espacios paratrabeculares habitualmente no obliterados.
- Nidos eritroblásticos habitualmente no confluentes.
- MK de aspecto normal.
- Aumento de siderófagos.
- Alteraciones estromales: plasmocitos aumentados, macrófagos conteniendo restos celulares, incremento de eosinófilos, etc.
- No fibrosis.

##### b) Con TE (si es clínicamente pertinente este diagnóstico diferencial):

- Espacios paratrabeculares habitualmente no obliterados.
- Megacariocitos con tamaño grande o gigante.
- Resto de las series habitualmente sin alteraciones.

## 2) Fase gastada - metaplasia mieloide postpolicitémica

Signos histológicos que pueden indicar la entrada en esta fase:

- ❖ Reducción del volumen y número de nidos eritroides.
- ❖ Desviación acentuada a la izquierda en granulocitos.
- ❖ Megacariocitos anómalos en pequeños agregados.
- ❖ Fibrosis reticulínica perisinusoidal inicial y luego se extiende al resto de la médula.
- ❖ Finalmente fibrosis colágena y reducción de la celularidad (hallazgos similares a MFP).
- ❖ Presencia de hemosiderina.

### I) Alteraciones citogenéticas, genómicas y proteómicas <sup>(27)</sup>

- ❖ Se demostraron alteraciones citogenéticas por “bandeo cromosómico” o por FISH en un 20% de pacientes con PV al diagnóstico. Esto se incrementa en los que han recibido drogas mielosupresoras y hasta el 80-90% luego de 10 años de evolución. La existencia de cromosoma Phi+ excluye una PV.
- ❖ Las alteraciones más comunes son: la deleción 20q (puede ser una alteración previa a la aparición del *JAK2* mutado), la trisomía 8 y 9, +1q, 13q- (menos específicos por presentarlos otros SMP o SMD). En el cromosoma 9p24 se localiza el gen de *JAK2* quinasa.
- ❖ La adquisición de +1q, 5q-, 7q- y 17p- se asocian a mal pronóstico, mientras que las alteraciones 20q- y 13q- quedarían exceptuadas.
- ❖ *del(20q)*: Se observa en un 25%-30% de los casos con cariotipo anormal, la deleción es intersticial *del(20)(q11q13)*. En la secuencia delecionada todavía no se ha identificado el gen supresor.
- ❖ *Trisomía 8*: Se observa en el 20% de los casos con cariotipo anormal. Esta alteración es la más común e inespecífica dentro de los desórdenes mieloides. En PV no tiene impacto pronóstico.
- ❖ *Trisomía 9/alteraciones 9p*: La +9 se observa en el 16-20% de los casos con cariotipo anormal, sola o en asociación con la +8. La LOH (pérdida de heterocigocidad) en 9p, incluyendo el gen *JAK2* en 9p24, se observa hasta en un 36%.
- ❖ *del(13q)*: Se observa en el 10% de los casos con cariotipo anormal. La deleción es intersticial y la más frecuente es *del(13)(q13q21)*; la banda 13q14 contiene varios genes entre ellos el gen supresor *RB1*.
- ❖ *Ganancia 1q*: La trisomía parcial 1q se observa en el 10-15% de los casos con cariotipo anormal al diagnóstico, pero se vuelve el cambio más frecuente cuando la PV evoluciona a la fase mielofibrótica y leucemia aguda.
- ❖ La adquisición de +1q, 5q-, 7q- y 17p- se asocia a mal pronóstico, mientras que las alteraciones 20q- y 13q- quedarían exceptuadas.

## Evolución y pronóstico

La causa de muerte de pacientes con PV son las complicaciones trombóticas o hemorrágicas, la evolución a MF o la transformación a LMA<sup>(1,2,3,10)</sup>.

Los pacientes sin tratamiento tienen un período corto de sobrevida (menos de 2 años).

Desde que se establecieron criterios diagnósticos más precisos y se comenzó el tratamiento con flebotomía, manteniendo niveles normales de Hb y Hto, la sobrevida aumentó a más de 12 años. La asociación de flebotomía con ciertos tratamientos citoreductores, como fósforo radioactivo y clorambucil, disminuyó la sobrevida (9-10 años) ya que aumentó la muerte por transformación a LMA.

En los últimos años, el uso de flebotomía y otros citoreductores con menor actividad leucemogénica, como la Hidroxiurea (HU), IFN y pipobroman y el agregado de aspirina como agente antitrombótico, ha mejorado la sobrevida, siendo el promedio de vida >20 años<sup>(2,3,12)</sup>.



### Objetivos del tratamiento

- ❖ Minimizar y prevenir los eventos trombóticos y hemorrágicos, síntomas de hiperviscosidad (cefalea, mareos), prurito y reducir la esplenomegalia<sup>(14)</sup>, normalizando la eritrocitosis.
- ❖ Reducir el riesgo de las complicaciones a largo plazo de la PV, como son la MF y la transformación en LMA/SMD.

El tratamiento se basa en los criterios pronósticos de riesgo cardiovascular<sup>(2)</sup> (ver **Tabla 6** –página 19).

El tratamiento más importante es la flebotomía normovolémica, tratando de disminuir el nivel del Hto y Hb a niveles normales (< 45% hombre, <42% mujer), aunque para algunos autores los niveles adecuados pueden ser <48% (28,17, 29). Las desventajas de la flebotomía son:

- ✓ Alta tasa de trombosis arteriales y venosas en los primeros tres años de tratamiento;
- ✓ no controla la masa eritrocitaria, la esplenomegalia, el prurito ni la actividad mieloproliferativa (leucocitosis, trombocitosis);
- ✓ alta incidencia de MF luego del 10<sup>mo</sup> año (32%) en los pacientes flebotomizados por más de tres años, lo que no ocurre si hay control de las cifras de plaquetas con citorreductores.

Como conclusión del estudio ECLAP (European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera), se aconsejó, a todos los pacientes con PV que no posean contraindicación (sangrado mayor o intolerancia), el uso de 100 mg de aspirina (AAS) asociada a las flebotomías o al tratamiento citorreductor como preventivo de trombosis (IAM, ACV, TEP, TVP). Esta medicación tiene muy buena respuesta para los trastornos de la microcirculación (eritromelalgia)<sup>(30)</sup>. En casos de trombosis activa, el tratamiento es la anticoagulación habitual asociado a citorreductores<sup>(31)</sup>.

El tratamiento resulta efectivo para revertir los factores de riesgo cardiovascular (HTA, tabaco, obesidad, hipercolesterolemia, control de la diabetes)<sup>(32)</sup>.

Las hemorragias están asociadas al número de plaquetas, generalmente mayor a  $1500 \times 10^9/l$ , con alteraciones de la función plaquetaria o con FvW adquirido (nivel de FvW, Cofactor de Ristocetina < menor a 30%). El tratamiento se basa en la suspensión de la AAS hasta que mejore el defecto del FvW por citoreducción plaquetaria (HU, Anagrelide, IFN) o el uso de plaquetoféresis en situaciones muy particulares<sup>(31,33,7)</sup>.

En caso de intolerancia o complicaciones con la AAS, debe ser suspendida o reemplazada por clopidogrel<sup>(31,33,7)</sup>.

El empleo de citorreductores (HU, IFN, pipobroman) es aconsejable en casos de pacientes de “alto riesgo” trombótico, en los que no responden a la flebotomía o los que persisten con eritrocitosis elevada, leucocitosis, trombocitosis, o aquellos con crecimiento de la esplenomegalia o evidencias de aumento de fibrosis en la médula ósea.

El citorreductor más utilizado es la HU. De persistir trombocitosis a pesar del tratamiento con HU, se recomienda asociar ANA a la HU. En casos de resistencia a la HU puede ser usado IFN, pipobroman o busulfán.

Hay autores que aconsejan la utilización de IFN como de mayor efectividad<sup>(34,35)</sup>. Trabajos recientes han demostrado que el tratamiento con interferón y, especialmente, el INF pegilado por su acción más prolongada, tiene efectiva acción en la corrección de las manifestaciones de la PV:

- Mejora la esplenomegalia (77%),
- induce remisión hematológica completa en el 76-60% de los casos,
- mejora los recuentos de plaquetas y leucocitos,
- mejora los depósitos de hierro, interviene en la resolución de eventos trombo-hemorrágicos,
- resulta eficaz en el prurito refractario (75%) y
- se ha comunicado alta respuesta molecular con el uso de IFN-alfa-pegilado<sup>(36,37,38,39)</sup> con la disminución del clon JAK2V617F y del número de carga alélica del gen mutado.

Por estas razones se puede afirmar que sería la primera medicación que produce esta disminución del clon mutado en forma similar a lo observado con la disminución del clon bcr/abl en la LMC.

#### **Dosis habitual de citorreductores:**

**HU:** 1- 1.5 g/d (dosis inicial) regulando luego la dosis de mantenimiento según el hemograma (0.5-1 g/d).

**INFα:** 3.000.000 U x 3 veces a la semana.

**ANA:** 2.5- 3 mg/d y dosis de mantenimiento según el recuento de plaquetas.

## Tratamiento del prurito

Para el tratamiento del prurito se aconseja utilizar:

- ✓ Antihistamínicos bloqueantes H1 y H2:
  - difenhidramina (Benadryl®),
  - ciproheptadina (Periactin® 4-16mg/d),
  - hidroxisina (Ataraxone ®, 25-50 mg/d),
  - fexofenadina (Allegra ®, 120 mg/d),
  - terfenadina (Seldane®) e
- ✓ inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
  - paroxetina (Paxil®, 20 mg/d);
- ✓ INF- $\alpha$  (Intrón-A) 3 a 9 mill. U/sem;
- ✓ fotoquimioterapia (PUVA (psoralen ultraviolet light A)).

## Uso de estatinas

Recientemente se ha propuesto el tratamiento con “estatina” por múltiples acciones en la PV:

- ✓ Antiproliferativos,
- ✓ pro-apoptóticos,
- ✓ antiangiogénicos,
- ✓ antitrombóticos,
- ✓ mejoría la disfunción endotelial<sup>(40)</sup>.

**Tabla 6. Estratificación del riesgo para orientar el tratamiento**

<b>Bajo riesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• &lt;60 años.</li><li>• No antecedentes de trombosis.</li><li>• Recuento plaquetario &lt;1.500.000/ul.</li><li>• Ausencia de FGRT (tabaco, HTA, DBT, obesidad, hipercolesterolemia).</li></ul>
<b>Riesgo intermedio</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• No reúne los criterios de bajo ni alto riesgo.</li></ul>
<b>Alto riesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• &gt; 60 años o antecedentes de trombosis o presencia de FRCV.</li></ul>

## Tratamiento según estratificación del riesgo (ver Tabla 6)

Categoría del riesgo	Tratamiento
Bajo riesgo	• AAS 100 mg / día + Flebotomía.
Riesgo intermedio	• AAS 100 mg/ día + Flebotomía.
Alto riesgo	• Hidroxiurea c/s AAS y Flebotomía.

### Probables tratamientos futuros de la PV

Nuevos inhibidores de tirosinokinasas que se están estudiando en células “in vitro” en PV, como el AMN 107, AEE 788, CEP-701 que inhiben la vía de activación *JAK-STAT5*, y el ITF 2357 inhibidor de la histonadeacetilasa<sup>(41)</sup>.

Hay inhibidores específicos de *JAK2*, disponibles en forma oral, ya utilizados en cultivos celulares in vitro y en modelos animales (ratones): TG 101.192, TG 101.209<sup>(41,42,43)</sup>, TG 101.345 WP 1066. El Tyrphostin”, inhibe la fosforilación del *JAK2* mutado y de proteínas activadas por *JAK2* como *STAT3*, *STAT5* y *ERK*. El MK-0457 (VX-680) inhibe *JAK2* mutado y aurorquinasas y el Avicin D es un derivado de una planta del desierto “Triterpanoid Molecule” que actúa disminuyendo la formación de proplaquetas<sup>(44)</sup>.

Recientemente Vertsvosek y col. (ASH 2010; Abstract 313) publican un estudio en fase II del inhibidor de TK, INCB 18424 en pacientes con PV y TE avanzada, obteniendo la normalización del hematocrito sin uso de flebotomía en el 97 % de los pacientes, con una rápida y durable reducción de la esplenomegalia, motivo por el cual está en marcha un trabajo en fase III en PV (estudio RESPONSE) para comparar esta droga con los tratamientos clásicos.

Una parte de la expresión de los genes aberrantes en la PV se puede atribuir a la acción de la tirosinokinasa mutada, pero quedan otros genes desregulados que son independientes de esta kinasa. Todos los genes desregulados, dependientes o no de la acción del *JAK2V617F*, representan posibles blancos terapéuticos<sup>(45)</sup>.

Si bien los efectos secundarios del INF limitan su uso generalizado, es probable que esta medicación tenga una mayor utilización en el tratamiento futuro de esta patología asociado a inhibidores de la apoptosis como, por ejemplo, el *bcl-xl*<sup>(46)</sup>.

También existe, como probabilidad futura, la utilización con nuevas aplicaciones de viejos tratamientos. Entre ellos, el uso de irradiaciones a bajas dosis en forma intermitente en las esplenomegalias progresivas con imposibilidad de cirugía o la implementación de derivaciones portocavas intrahepáticas (TIPS) en la hipertensión portal<sup>(47)</sup>.

**Monitoreo/Seguimiento**

<b>Tratamiento</b>	<b>Recomendación</b>
<p>El uso de flebotomía y otros citoreductores con menor actividad leucemogénica, como IHU, IFN y pipobroman y el agregado de aspirina como agente antitrombótico, ha mejorado la sobrevida, siendo el promedio de vida &gt;20 años.</p>	<p>Los criterios en la elección del tratamiento se basan en los factores de riesgo (ver ítem 5: Tratamiento).</p>
<p>El monitoreo y seguimiento se realizan con el estudio periódico del hemograma y de las organomegalias para ajustar las dosis de las drogas utilizadas y decidir nuevas flebotomías.</p>	<p>Con cambios clínicos y de laboratorio no atribuibles a las drogas utilizadas se aconseja realizar estudios de médula ósea y de citogenética para descartar transformaciones.</p>

## Conclusiones

La PV es una enfermedad clonal de células progenitoras hemopoyéticas, con una proliferación celular trilineal, predominantemente de células progenitoras eritroides, con Hb y Hto elevados en forma persistente y, en menor frecuencia, leucocitosis, trombocitosis, esplenomegalia, hepatomegalia y otros focos de hematopoyesis extramedular (HEM)<sup>(2, 3)</sup> (ver **Tabla 1**).

La WHO ha modificado los criterios diagnósticos: los **mayores** relacionados a los niveles de Hb y la presencia de las mutaciones en el JAK2; los criterios **menores** son la anatomía patológica de la MO, los niveles de EPO y la formación de colonias eritroides espontáneas (CEE), que han simplificado y aumentado la frecuencia del diagnóstico de PV (ver **Tabla 2**).

La identificación de las mutaciones en el gen *JAK2* es fundamental para la interpretación fisiopatológica, diagnóstica y clínica de la PV, ET e MFP. La existencia de esta mutación en pacientes con PV y su ausencia en PS, permitirá un mayor y más rápido diagnóstico de PV, obviando estudios más complejos como la ME y otros estudios complementarios<sup>(18,19)</sup>.

La técnica de identificación más sensible de la mutación se basa en la “secuencia de alelos específicos” por RT-PCR con una incidencia encontrada de 93-97% en PV, 50-57% en ET y 50% en MFP.

La evolución típica o clásica de la PV se realiza en 2 fases: la fase policitémica y la fibrosis post-policitemia

La morbimortalidad está relacionada a las complicaciones trombohemorrágicas<sup>(8,9)</sup>, producidas por la hiperviscosidad, leucocitosis y trombocitosis y la influencia de factores generales de riesgos trombóticos (FGRT) como edad, diabetes, hipertensión arterial, factores cardiovasculares, hipercolesterolemia, trombofilias congénitas o adquiridas, etc.

La evolución a MDS o LA ocurre en forma tardía en un 6-7% y esta incidencia puede estar influenciada por los tratamientos previos con P32, alquilantes o radiantes y por la evolución previa a fase de MF. La transformación es consecuencia de otra mutación clonal, pudiendo las células leucémicas tener o no la mutación del *JAK2*<sup>(10)</sup>.

El tratamiento se basa en los criterios pronósticos de riesgo cardiovascular, y su objetivo es minimizar y prevenir los eventos tromboticos y hemorrágicos, síntomas de hiperviscosidad (cefaleas, mareos), prurito y reducir la esplenomegalia, normalizando la eritrocitosis.

El empleo de citorreductores (HU, IFN, pipobroman) es aconsejable en casos de pacientes de “alto riesgo” trombotico, en los que no responden a la flebotomía o los que persisten con eritrocitosis elevada, leucocitosis, trombocitosis, o aquellos con crecimiento de la esplenomegalia o evidencias de aumento de fibrosis en la médula ósea. El citorreductor más utilizado es la HU. En casos de resistencia a la HU puede ser usado IFN, pipobroman o busulfán, y en caso de persistencia de trombocitosis se puede combinar la HU con ANA. Hay autores que aconsejan la utilización de IFN como de mayor efectividad<sup>(34,35)</sup>, especialmente el INF pegilado, por su acción más prolongada y por la disminución del clon mutado en forma similar a lo observado con la disminución del clon bcr/abl en la LMC.

Los nuevos tratamientos están relacionados al uso de nuevos inhibidores de tirosinokinasas que se están estudiando en células “in vitro” en PV, como el AMN 107, AEE 788, CEP-701, e inhibidores específicos de *JAK2*, disponibles en forma oral, ya utilizados en cultivos celulares in vitro y en modelos animales como TG 101.192, TG 101.209<sup>(41, 42, 43)</sup>, TG 101.345 WP 1066. Recientemente Vertsvosek y col. (ASH 2010; Abstract 313) publican un estudio en fase II del inhibidor de TK, INCB 18424 en pacientes con PV y TE avanzada, obteniendo la normalización del hematocrito sin uso de flebotomía en el 97 % de los pacientes, con una rápida y durable reducción de la esplenomegalia, motivo por el cual está en marcha un trabajo en fase III en PV (estudio RESPONSE ) para comparar esta droga con los tratamientos clásicos.

Una parte de la expresión de los genes aberrantes en la PV se puede atribuir a la acción de la tirosinokinasa mutada, pero quedan otros genes desregulados que son independientes de esta kinasa. Todos los genes desregulados, dependientes o no de la acción del *JAK2V617F*, representan posibles blancos terapéuticos<sup>(45)</sup>.

La causa de muerte de pacientes con PV son las complicaciones tromboticas o hemorrágicas, la evolución a MF o la transformación a LMA<sup>(1,2,3,10)</sup>.

Desde que se establecieron criterios diagnósticos más precisos y se comenzó el tratamiento con flebotomía, manteniendo niveles normales de Hb y Hto, la sobrevida aumentó a más de 12 años. La asociación de flebotomía con ciertos tratamientos citorreductores, como fósforo radioactivo y clorambucil, disminuyó la sobrevida (9-10 años) ya que aumentó la muerte por transformación a LMA. En los últimos años, el uso de flebotomía y otros citorreductores con menor actividad leucemogénica, como la Hidroxiurea (HU), IFN y pipobroman y el agregado de aspirina como agente antitrombotico, ha mejorado la sobrevida, siendo el promedio de vida >20 años<sup>(2, 3, 12)</sup>.

1. Tefferi, A., Vardiman, J.W., *Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms*, Leukemia, 2008a, 22:14-22.
2. Tefferi, A., Spivak, J., *Polycythemia Vera: Scientific advances and current practice*, Sem. Hematol., 2005, 42: 206-20.
3. Cao, M., Olsen, R., Zu, Y., *Polycythemia vera: new clinico-pathologic perspectives*, Arch Pathol Lab. Med, 2006, 130: 126-1132.
4. Michiels, J.J., Schroyens, W., *The 2001 World Health Organization and Updated European Clinical and Pathological Criteria for diagnosis, classification, and staging of the Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders*, Semin Thromb Hemost., 2006 a, 32 :307-340.
5. Michiels, J., Bernema, Z., van Bockstaele, D. et al., *Current diagnosis criteria for chronic myeloproliferative disorders, essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and chronic idiopathic myelofibrosis (CIMF)*, Pathol. Biologie, 2006b, 1-13.
6. Ohyashiki, K., Kiguchi, T., Ito, Y. et al., *Isolated erythrocythemia: a distinct or a sub-type of Polycythemia Vera*, Jpn J Oncol, 2008, 38:230-32.
7. Landolfi, R., Nicolazzi, M.A., Porfida, A., Di Gennaro, L., *Polycythemia Vera*, Inter Emerg Med DOI, 2010, 10.1007/s11739-010-0369-6.
8. Sánchez Ávalos, J.C., *Polycythemia Vera*, Arch de Med. Interna (Uruguay) 29, Supl 1, 547-50, 2007 (XXXI World Congreso of the ISH, Punta del Este, March 20-24, 2007).
9. De Stefano, V., Za, T., Rossi, E. et al., (GIMENA CMD-Working Party), *Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments*, Haematologica, 2008;93:372-80.
10. Finazzi, G., Caruso, V., Marchioli, R. et al., *Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study*, Blood, 2005, 105: 2664-70.
11. Tefferi, A., *JAK2 mutations in myeloproliferative disorders :changing paradigms in diagnosis and treatment*, ASCO, 2007.
12. Scott, L., Tong, W., Harrison, C., Gilliland, G., Green, A. et al., *JAK2 Exon 12 mutations in Polycythemia Vera and Idiopathic Erythrocytosis*, N Engl J Med, 2007, 356:459-68.
13. Jaffe, S., Harris, N., Stern, A. et al., *WHO classification of the chronic myeloproliferative diseases (CMPD), polycythemia vera, essential thrombocythemia and CMPD unclassifiable. Classification of tumours of hematopoiesis and lymphoid tissues-Lyon*, France, 2001, IARC: 31-42.



14. Tefferi, A., Schrier, S., Landaw, S., *Diagnostic approach to the patient with suspected polycythemia vera*, Update, 2008b.
15. Tefferi, A., *In myeloproliferative disorders: changing paradigms in diagnosis and treatment*, Hematologica, 2007, 104(1):213-5.
16. Mc Mullin, M., Bareford, D., Campbell, P. et al., *Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythemia/ erithocytosis*, Br. J. Haematol, 2005, 130: 174-195.
17. Tefferi, A., *The diagnosis of polycythemia vera: new test and old dictums*, Best Pract. Res. Clin. Haematol, 2006, 19: 455-469.
18. Tefferi, Thiele, et al., *Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis Recommendations from an ad hoc international expert panel*, Blood, 2007, 110:1092-97.
19. Spivak, J.J., *Narrative Review: Thrombocytosis, Polycythemia Vera, and JAK2 Mutations: The Phenotypic Mimicry of Chronic Myeloproliferation*, Ann Intern Med, 2010, 152:300-306.
20. James, C., Ugo, V., Casadevall, N., Constantinescu, S.N., Vainchenker, W., *A JAK2 mutation in myeloproliferative disorders: pathogenesis and therapeutic and scientific prospects*, Trends in Molecular Medicine, 2005, 11:546-54.
21. Campbell, P., Green, A., *The myeloproliferative disorders*, New Eng J Med, 2006, 355: 2452-2466.
22. Kralowics, R., Passamonti, F., Buser, A. et al., *A gain of function mutatio JAK2 in myeloproliferative disorders*, New Engl. J. Med, 2005, 352:1779-1790.
23. Vannuchi, M., Antonioli, E., Guglielmelli, P. et al., *Influence of the JAK2 V617F mutational load at diagnosis on mayor clinical aspects in patients with polycythemia vera*, Blood, 2006, 108: 6a (Abstracts 5).
24. Michiels, J., Thiele, J., *Clinical and pathological criteria for the diagnosis of essential thrombocythemia, polycythemia vera and idiopathic myelofibrosis*, 2002, Inter. J. Hematol., 76: 133-145.
25. Thiele, J., Kvanisca, H., *A critical reappraisal of the WHO classificaction of the chronic myeloproliferative disorders*, Leuk. Lymphoma, 2006, 47: 381-396.
26. Messinezy, M., Pearson, T., *Diagnosis of polycythemia*, J Clin Pathol, 1998, 51:1-2.
27. Bench, A., Pahl, H., *Cromosomal abnormalities and molecular markers in Myeloproliferative Disorders*, Sem. Hematol, 2005, 42:196-205.
28. Crisa, E., Venturino, E., Passera, R., Prina, M., Schinco, P., Borchiellini, A. et al., *A retrospective study on polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcome and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non alkylating drugs*, Ann Hematol, 2010, 89:691-99 .

29. Finazzi, G., Barbui, J., *How I treat patients with polycythemia vera*, Blood, 2007, 109: 5104-11.
30. Landolfi, R., Marchioli, R., Kutti, J. et al., *Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera*, New Engl. J. Med, 2004, 350:114-124.
31. Elliot, M., Tefferi, A., *Thrombosis and hemorrhage in polycythemia vera and essential thrombocytemia*, Br. J. Haematol, 2004, 128:275-290.
32. Campbell, P., Green, A., *Management of polycythemia vera and essential thrombocytemia*, Haematology, 2005, 201-8 (ASH).
33. Larsen, T.S., Bjerrum, O.W., Pallisgaard, N., Andersen, M.T., Moller, M.B., Hasselbalch, H.C., *Sustained major molecular response on interferon alpha-2b in two patients with polycythemia vera*, Ann Hematol., 2008, 87(10):847-50.
34. Silver, R., *Treatment of polycythemia vera*, Sem. Thomb. Hemost., 2006, 32: 437-442.
35. Jones, A., Silver, R., Waghorn, K. et al., *Minimal molecular response in polycythemia vera patients treated with imatinib or interferon alpha*, Blood, 2006, 107: 3339-3341.
36. Kiladjian, J., Cassinat, B., Turture, P. et al., *High molecular response rate with pegylated interferon alpha-2a*, Blood, 2006, 108: 2037-40 .
37. Kiladjian, J.J., Cassinat, B., Chevret, S., Turlure, P., Cambier, N. et al., *Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera*, Blood, 2008, 112:3065-72.
38. Jabbour, E., Kantarjian, H., Cortes, J., Thomas, D. et al., *Peg-INF alpha-2a therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative disorders*, Cancer, 2007, 110:2012-18.
39. Quintás-Cardama, A., Kantarjian, H., Manshour, T., Luthra, R., Estrov, Z. et al., *Pegylated INF alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential Thrombocytemia and Polycythemia Vera*, JCO, 2009,.27(32):5418-24.
40. Hasselbalch, H., Riley, C., *Statins in the treatment of polycythemia vera and allied disorders. An antithrombotic and cytoreductive potential*, Leuk Res, 2006, 30: 1217-1225.
41. Pardanani, A., Hodd, J., Lasho, T., Lenine, R.L. et al., *TG102209, a small molecule JAK2-selective kinase inhibitor potently inhibits myeloproliferative disorder-associated JAK2V617F and MPLW515K/L mutations*, Leukemia, 2007, 21(8): 1658-68.
42. Mesa, R.A., *New Drugs for the Treatment of Myelofibrosis*, Curr Hematol Malig Rep, 2010, 5:15–21.
43. Chen, A.T., Prchal, J.T., *JAK2 kinase inhibitors and myeloproliferative disorders*, Current Opinion in Hematology, 2010, 17:110–6.
44. Tefferi, A., *Mutational analysis in BCR-ABL-negative classic myeloproliferative neoplasms: impact on prognosis and therapeutic choices*, Leukemia & Lymphoma, 2010, 51(4): 576–582.

45. Berkofsky-Fessler, W., Buzzai, M., Kim, M., Fruchtman, S., Najfeld, V., Min DJ. *Transcriptional profiling of polycythemia vera identifies gene expression patterns both dependent and independent from the action of JAK2V617F*, Clin Cancer Res, 2010 DOI 10.1158/1078-0432.CCR-10-1092 .
46. Lu, M., Wang, J., Liu, Y. et al., *Treatment with the Bcl-xl inhibitor ABT-737 in combination with interferon a specifically targets JAK2V617F positive Polycythemia vera hematopoietic progenitor cells*, Blood, 2010, DOI: 10.1182/blood-2010-04-279125.
47. Mischenko, E., Tefferi, A., *Treatment options for hidroxyurea-refractory disease complications in myeloproliferative neoplasms: JA2 inhibitors, radiotherapy, splenectomy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, Eur J Haematol, 2010, DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01480.x.
48. Michiels, J., Juvonen, E., *Proposals for revised diagnostic criteria of essential thrombocythemia and polycythemia vera* by the Thrombocythemia Vera Study Group, Semin. Thromb. Hemost., 1997, 23: 339-47.
49. Guglielmelli, P., Vannucchi, A.M., *Recent advances in diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative neoplasms*, 2010, F1000 Medicine Reports, 2:16 (DOI:10.3410/M2-16).

## Glosario de abreviaturas

Hb: Hemoglobina.

CEE: Colonias eritroides espontáneas.

EPO: Eritropoyetina.

FAL: Fosfatasa alcalina leucocitaria.

HU: Hidroxiurea.

Hto: Hematocrito.

LMA: Leucemia mieloide aguda.

LMC: Leucemia mieloide crónica.

MDS: Mielodisplasia.

MF: Mielofibrosis.

MFP: Mielofibrosis primaria.

NMP: Neoplasias mieloproliferativas.

NMPC CLAS BCR-ABL (-): Neoplasia mieloproliferativas crónicas clásicas BCR/ABL negativas.

Phi : Philadelphia.

PRV-1 : Policitemia Rubra Vera-1.

PV : Policitemia vera.

PVSG: Policitemia vera study group.

RCM: Red cell mass.

SMP: Síndromes mieloproliferativos.

TE: Trombocitemia esencial.

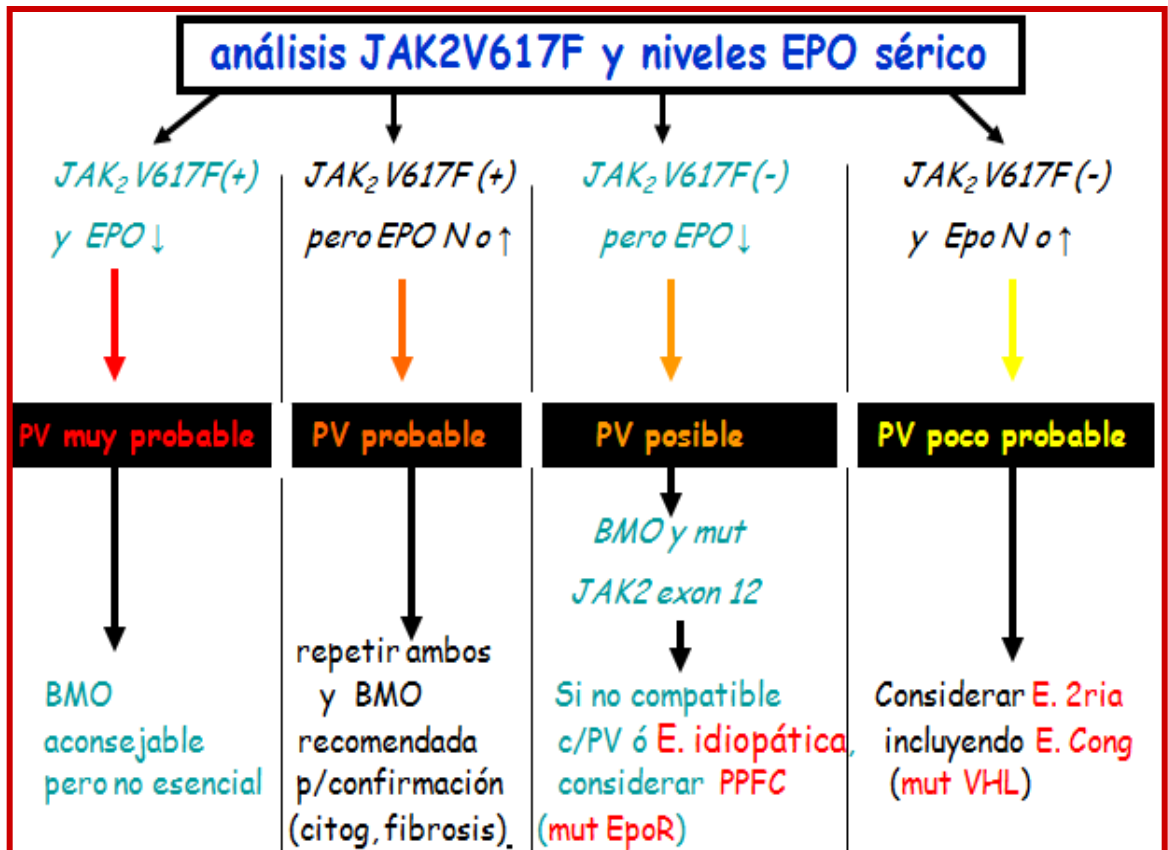
TK: Tirocin quinasa.

TPO: Trombopoyetina.

TR: Trombocitosis reactiva.

VG: Volumen globular (hematocrito).

WHO: Organización Mundial de la Salud.

Tabla 3. Algoritmo diagnóstico para pacientes con sospecha de PV<sup>(14)</sup>

## Recomendaciones generales ineludibles

Luego de exponer en este resumen algunos de los criterios diagnósticos de PV que existen hasta el momento, consideramos que el diagnóstico debe efectuarse evaluando las manifestaciones clínicas, examen físico y estudios de laboratorio que sean de mayor utilidad diagnóstica y a la vez de fácil realización y disponible en nuestro país.

De todos los criterios diagnósticos, creemos que el Protocolo presentado recientemente por la WHO (2008) es el de mayor aplicabilidad, para lo cual es indispensable contar con la posibilidad del estudio de las mutaciones del *JAK2*, que actualmente están en ejecución en algunos centros de Investigación y, deseamos, puedan estar disponibles para todos los pacientes con diagnóstico presuntivo de PV.

Es tiempo de asumir que el curso clínico de las NMP puede ser mejorado por las terapias y la enfermedad posiblemente curada.

Es de destacar que el uso del IFN ha logrado la remisión clonal en pacientes con PV; aunque se necesitan mayores estudios para definir que proporción de pacientes lo logran y la tolerabilidad a largo plazo de las formulaciones pegiladas.

El objetivo primario de lograr la remisión molecular para el manejo a largo plazo en PV y TE, así como en MF todavía requieren su demostración.