

Policitemia vera

Raúl Martínez-Castro¹, Gilberto Barranco-Lampón^{2,3}, Luara Arana-Luna⁴, José L. Álvarez-Vera⁴, Flavio Rojas-Castillejos⁵, Rosalinda Peñalosa-Ramírez⁶, Adrián A. Carballo-Zarate⁷, Irma Olarte-Carrillo^{1,8}, Jaime Israel-García Minamy⁴, Javier López-Salazar⁴, Juan J. Navarrete⁹, Arturo Espinosa-Partida¹⁰, Yanet Ventura-Enríquez^{11,12}, Josué I. Ruiz-Contreras⁴, Oyuky G. Aguirre-Reyes¹³, Irene Anaya-Cuéllar¹⁴, Jocelyn Aguilar-Luévano¹⁵, Hugo F. Díaz-Ramírez⁴, Wilfrido Herrera-Olivares¹⁶, José A. Aguilar-Hidalgo⁴, Luisa Ma. Alcívar-Cedeño¹⁷, Álvaro Hernández-Caballero¹⁸, Lourdes Elena Galaz-Cordero⁴, José A. de la Peña-Celaya⁴, Pamela Elena Báez-Islas¹⁹, Ramón A. Bates-Martín²⁰, Ana Ma. de la Luz Cano-León²¹, Ma. Eugenia Espitia-Ríos⁴, Diego Barbosa⁴, Javier Morales-Adrián²², Martín J. Pacheco⁴, Nancy Delgado-López³, Yvette Neme-Yunes²³, Alba E. Morales-Hernández²⁵, Aldo Mújica-Martínez¹², Alejandra B. Pérez-Lizardi³, Karen D. Pérez-Gómez²⁵, Gabriel Barragán-Ibáñez²⁶, Adolfo Martínez²⁷, Karen Flores-Ordúñez²⁸, Paulina Ramírez-Hoyos²⁹, Ma. de los Ángeles Rosales-López⁴, Brenda L. Acosta-Maldonado³⁰, Marco A. Jiménez-Ochoa³¹, Katheryn B. Garzón-Velásquez³², Eleazar Hernández-Ruiz⁴, Bosco M. McNally-Guillén³³, Erick E. Saucedo-Montes³⁴, Carolina Aguilar-Andrade^{35,36}, Cindy L. Vivas-Arteaga⁴, Lidia V. Guerra-Alarcón³⁷, Andrea I. Milán-Salvatierra³⁸, Dafne I. Campa-Monroy³, Xóchitl Cota-Range³⁹, Patricia Estrada-Domínguez²⁵, Alinka S. García-Camacho^{3,40}, Carolina García-Castillo⁴¹, Luisa I. Banda-García⁴¹, Vanía Rodríguez-Sánchez⁴, Luis A. Meillón-García²², Elizabeth Urbina-Escalante³, Mario A. Martínez-Ramírez⁴², Sergio J. Loera-Fragoso⁴³, Jorge Martínez-Corona⁴⁴, Nidia Zapata-Canto^{2,45}, Sue C. Gómez-Cortés³, Jesús E. Medina-Cora⁴⁶, Liliana Mojica-Balderas⁴⁷, Juan M. Pérez-Zúñiga⁴, Fernando J. Pérez⁴⁸, José L. López-Arroyo⁴⁰, Juan F. Zazueta-Pozos¹, Eduardo Romero-Martínez⁴⁹, Hilda Romero-Rodelo⁵⁰, Ana L. Tapia-Enríquez¹⁴, Emely J. Soriano-Mercedes⁴, Óscar Salazar-Ramírez⁵¹, Shendel Paulina Vilchis-González⁵², Fredy Tepepa-Flores⁴ y Martha Alvarado-Ibarra^{4*}

¹Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México; ²Servicio de Hematología, Hospital General de México, Ciudad de México, México; ³Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ⁴Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México; ⁵Servicio de Hematología, Hospital General de Zona No. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Salina Cruz, Oax., México; ⁶Servicio de Hematopatología, Hospital de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca, Oax., México; ⁷Servicio de Hematopatología, Hospital Español de México, Ciudad de México, México; ⁸Biología molecular, Hospital General de México, Ciudad de México, México; ⁹Servicio de Hematopatología, Hospital General de México, Ciudad de México, México; ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital General Belisario Domínguez, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Tuxtla Gutiérrez, Chis., México; ¹¹Banco de Sangre, Hospital Centro Médico Naval, Ciudad de México, México; ¹²Servicio de Hematología, Hospital Centro Médico Naval, Ciudad de México, México; ¹³Servicio de Hematología, Instituto Mexicano del Seguro Social Ciudad Juárez, Ciudad Juárez, Chih., México; ¹⁴Servicio de Hematología, Hospital General Presidente Lázaro Cárdenas, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Chihuahua, Chih., México; ¹⁵Servicio de Hematología, Hospital H+ Querétaro, Querétaro, Qro., México; ¹⁶Servicio de Hematología, Hospital Regional de Puebla, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Puebla, Pue., México; ¹⁷Servicio de Hematología, Grupo Médico Móvil, Manabí, Ecuador; ¹⁸Servicio de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, México; ¹⁹Servicio de Hematología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Zona No. 14, Hermosillo, Son., México; ²⁰Servicio de Hematología, Hospital Regional 1 de Octubre, Ciudad de México, México; ²¹Servicio de Hematología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1, Querétaro, Qro., México; ²²Servicio de Hematología, Hospital Regional de Mérida, Instituto de Seguridad y Servicios

*Correspondencia:

Martha Alvarado-Ibarra

E-mail: normoblasto@gmail.com

Fecha de recepción: 04-05-2022

Fecha de aceptación: 09-05-2022

DOI: 10.24875/GMM.M22000664

Gac Med Mex. 2022;158(Supl 3):11-17

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Sociales de los Trabajadores del Estado, Mérida, Yuc., México; ²³Servicio de Hematología, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México; ²⁴Servicio de Hematología, Hospital General de Zona No. 27, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; ²⁵Servicio de Hematología, Hospital Instituto Mexicano del Seguro Social Chihuahua, Hospital General de Zona No. 1, Chihuahua Chih., México; ²⁶Servicio de Hematología del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca, México; ²⁷Laboratorio de Hematología, Hospital General de México, Ciudad de México, México; ²⁸Servicio de Hematología, Hospital General de Zona No. 24, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; ²⁹Medicina Interna, Hospital Español de México, Ciudad de México, México; ³⁰Unidad de trasplante de médula ósea, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ³¹Unidad de trasplante de médula ósea, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México; ³²Medicina transfusional, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ³³Servicio de Hematología, Trasplante de médula ósea, Centro Médico de Especialidades, Ciudad Juárez, Chih., México; ³⁴Banco de Sangre, Hospital General Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Tampico, Tampico, Tamps., México; ³⁵Banco de Sangre, Instituto Nacional de Cardiología, Ciudad de México, México; ³⁶Hospitalización, Instituto Mexicano del Seguro Social Carlos MacGregor, Ciudad de México, México; ³⁷Servicio de Hematología, Grupo CREHO, Guatemala, Guatemala; ³⁸Servicio de Hematología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México; ³⁹Servicio de Hematología, San Telmo Medical Center, Aguascalientes, Ags., México; ⁴⁰Servicio de Hematología, Oncología Integral Satélite, Estado de México, México; ⁴¹Servicio de Hematología, Hospital Central Militar, SEDENA, Ciudad de México, México; ⁴²Servicio de Hematología, Hospital Regional B, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Veracruz, Ver., México; ⁴³Servicio de Hematología, Hospital Santiago Ramon y Cajal de Durango, Durango, Dgo., México; ⁴⁴Servicio de Hematología, Hospital Regional Valentín Gómez Farías, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Guadalajara, Jal., México; ⁴⁵Servicio de Hematología, Médica Sur, Ciudad de México, México; ⁴⁶Servicio de Hematología, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, Culiacán, Sin., México; ⁴⁷Servicio de Hematología, Hospital Universitario Martín Dockweiler, Santa Cruz, Bolivia; ⁴⁸Servicio de Hematología, Hospital Central Norte, PEMEX, Ciudad de México, México; ⁴⁹Servicio de Hematología, C.H. 5 de Diciembre, Mexicali, B.C., México; ⁵⁰Servicio de Hematología, Hospital Fray Junípero Serra, Tijuana, B.C., México; ⁵¹Servicio de Hematología, Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México; ⁵²Servicio de Hematología, Hospital General Regional No. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

La policitemia vera (PV) se caracteriza principalmente por eritrocitosis, predisposición trombótica y hemorrágica, una variedad de síntomas y riesgos acumulativos de progresión fibrótica y/o evolución leucémica a lo largo del tiempo. El diagnóstico se realiza con base en los criterios de la Organización Mundial de la Salud del 2016. El tratamiento de la PV se centra en reducir rápidamente la masa eritrocitaria, ya sea por medio de flebotomías o con tratamiento citorreductor, y la disminución del riesgo trombótico mediante la corrección de factores de riesgo cardiovascular y el uso de antiagregantes plaquetarios.

PALABRAS CLAVE: Eritrocitosis. Policitemia vera. Neoplasias mieloproliferativas.

Polycythaemia vera

Abstract

Polycythemia vera (PV) is mainly characterized by erythrocytosis, thrombotic and hemorrhagic predisposition, a variety of symptoms, and cumulative risks of fibrotic progression and/or leukemic evolution over time. The diagnosis is made based on the 2016 WHO criteria. The treatment of PV focuses on rapidly reducing the erythrocyte mass, either by means of phlebotomies or with cytoreductive treatment, and the reduction of thrombotic risk by correcting cardiovascular risk factors and the use of platelet antiaggregants.

KEYWORDS: Erythrocytosis. Polycythemia vera. Myeloproliferative neoplasms.

En la práctica clínica diaria las neoplasias mieloproliferativas (NMP) se refieren a las tres entidades con presencia de una mutación *JAK2/CALR/MPL*, denominadas policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP). Estas entidades son caracterizadas por mieloproliferación clonal, que deriva de un progenitor hematopoyético con una de las tres mutaciones mencionadas y son exclusivas entre sí¹.

La PV se caracteriza principalmente por eritrocitosis, predisposición trombótica y hemorrágica, una variedad de síntomas y riesgos acumulativos de progresión fibrótica y/o evolución leucémica a lo largo del tiempo. La tasa de incidencia oscila entre 0.01 y 2.61 casos nuevos por 100,000 habitantes por año, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de unos 60 años y una relación hombre/mujer de 1.2:1²⁻⁵. En México los datos epidemiológicos son limitados, sin embargo, una serie de casos mexicana con

Tabla 1. Policitemia vera (PV)

PV*
<p>Criterios mayores</p> <ol style="list-style-type: none"> Hemoglobina > 16,5 g/dl (hombres) Hemoglobina > 16,0 g/dl (mujeres) o Hematocrito > 49% (hombres) Hematocrito > 48% (mujeres) o Aumento de la masa eritrocitaria† 2. Biopsia de MO‡ que muestra hiperplasia para la edad con crecimiento trilineal (panmielosis), que incluye proliferación eritroide, granulocítica y megacariocítica prominente con megacariocitos maduros pleomórficos (diferencias de tamaño) 3. Presencia de mutación de JAK2 V617F o del exón 12 de JAK2 <p>Criterio menor</p> <ol style="list-style-type: none"> Nivel de eritropoyetina sérica por debajo de lo normal

*El diagnóstico de PV requiere cumplir con los tres criterios mayores o los dos primeros criterios mayores y un criterio menor.

†Más del 25% por encima del valor medio normal previsto.

‡El criterio número 2 (biopsia de MO) puede no ser necesario en casos con eritrocitosis absoluta sostenida: niveles de hemoglobina, 18,5 g/dl en hombres (hematocrito, 55,5%) o 16,5 g/dl en mujeres (hematocrito, 49,5%) si están presentes el criterio mayor 3 y el criterio menor. Sin embargo, la MF inicial (presente en hasta el 20% de los pacientes) solo puede detectarse mediante una biopsia de MO; este hallazgo puede predecir una progresión más rápida a MF manifiesta (post-PV MF).

MF: mielofibrosis; MO: médula ósea.

Tabla 2. Diagnóstico de policitemia vera

Diagnóstico de policitemia vera
<p>Citometría hemática con frotis Pruebas de función renal y hepática Saturación arterial de oxígeno/carboxihemoglobina Radiografía de tórax Niveles de ferritina sérica Eritropoyetina sérica Biopsia de médula ósea Cariotipo Análisis mutacional de JAK2 V617F Secuenciación de nueva generación en búsqueda de «mutaciones de alto riesgo»</p>

90 pacientes reporta una proporción similar de mujeres y hombres y una mediana de edad de 59 años al momento del diagnóstico⁶.

Al igual que el resto de las NMP, se caracteriza por anomalías moleculares recurrentes, el 97% de dichas mutaciones están representadas por JAK2 V617F, que resulta de una mutación somática de guanina por timina en el exón 14 de JAK2, lo que provoca un cambio de nucleótido en la posición 1849 y la sustitución de valina por fenilalanina en el codón 617. La PV JAK2 V617F negativa ocurre en el 1-3% de los pacientes y afecta principalmente al exón 12 de JAK2^{2,7,8}. En México se ha reportado la presencia de la mutación JAK2 V617F en pacientes con PV en el

Tabla 3. Criterios de resistencia a la hidroxiurea

Criterios de resistencia a la hidroxiurea
<p>Necesidad de flebotomía para mantener hematocrito < 45% tras 3 meses de HU ≥ 2 g/día Plaquetas > 400 x 10⁹/l y leucocitos > 10 x 10⁹/l tras 3 meses de HU ≥ 2 g/día No reducción > 50% de esplenomegalia palpable (> 10 cm desde el reborde costal) o síntomas relacionados con la esplenomegalia Neutrófilos < 1.0 x 10⁹/l o plaquetas < 100 x 10⁹/l o Hb < 100 g/l con la dosis mínima de HU para obtener RC/RP Úlceras en piernas u otras toxicidades extrahematológicas inaceptables La definición de resistencia/intolerancia exige el cumplimiento de un criterio como mínimo</p>

Adaptada de Barbui et al., 2011²⁸.

Tabla 4. Criterios de respuesta al tratamiento

Clinico-hematológicos
Reducción del requerimiento de flebotomía para mantener el hematocrito en el nivel objetivo
Reducción o normalización del conteo de plaquetas
Reducción o normalización del conteo de glóbulos blancos
Reducción o normalización del tamaño del bazo por estudio de imagen
Resolución de los síntomas relacionados a la enfermedad (alteraciones microvasculares, prurito, cefalea)
Molecular
Reducción de cualquier anomalía molecular específica
Histológica
Remisión histológica de la médula ósea definida como la presencia de normocelularidad ajustada por edad y ausencia de fibrosis de reticulina. (La longitud de la muestra debe medir al menos 1.5 cm.)

Adaptada de Barosi et al., 2013²⁹ y Barosi et al., 2009³⁰.

90.7% de los casos y la mutación del exón 12 en un 7.1%⁶.

Acerca de la etiología hay información limitada, se ha reportado un aumento en el riesgo de padecer NMP con el sobrepeso, tabaquismo, exposición a benceno, pesticidas y petroquímicos. La actividad física vigorosa se ha asociado a una reducción del 30% de riesgo⁴.

Cuadro clínico y criterios de diagnóstico

Los principales signos y síntomas presentados por los pacientes con PV (prurito acuagénico, cefalea,

mareo, dificultad para concentrarse, disfunción sexual, cianosis, acrocianosis, eritromelalgia; la esplenomegalia, fiebre y pérdida de peso) sugieren progresión de la enfermedad^{9,10}.

La tabla 1 enumera los criterios actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016 para el diagnóstico de PV³.

Pruebas iniciales y de seguimiento

Debido a que la PV ha sido subdiagnosticada, se ha disminuido el umbral de la cifra de hemoglobina y hematocrito para sospecharla. Se sugiere estudiar la posibilidad de PV en aquellos pacientes con hematocrito > 49% o hemoglobina > 16.5 g/dl en el caso de los hombres y > 48% de hematocrito o > 16.0 g/dl de hemoglobina en el caso de las mujeres. Estos criterios deben ser ajustados e individualizados de acuerdo con la altitud en la que habita el paciente.

En la tabla 2 se enlistan los exámenes de laboratorio y gabinete con potencial utilidad para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con PV¹¹.

Se pueden detectar anomalías citogenéticas en el 14-20% de los pacientes en el momento del diagnóstico inicial de PV siendo del (20q), + 8, + 9 y + 1q los más habituales¹²⁻¹⁴.

Riesgo

Riesgo de trombosis

El estudio ECLAP (*European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythaemia Vera*)¹⁵ que incluyó 1,638 pacientes con PV, identificó dos grupos de riesgo: bajo riesgo (edad menor a 60 años y sin historia de trombosis) y alto riesgo (edad mayor a 60 años y/o historia de trombosis).

Riesgo de transformación a mielofibrosis y leucemia mieloide aguda

Factores como la edad, trombosis previa, presencia de esplenomegalia, el nivel de deshidrogenasa láctica sérica, el grado de tinción de reticulina, la presencia de un cariotipo anormal, la carga del alelo mutante de *JAK2*, así como la presencia de mutaciones de «alto riesgo», por ejemplo, *ASXL1*, *SRSF2*, *IDH1/2*, parecen influir negativamente en la supervivencia y aumentar el riesgo de transformación de la enfermedad¹⁶⁻²¹.

El riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda es independiente del estado de la carga

mutacional de *JAK2* V617F. Existen otros factores similares utilizados también en MFP que pueden predecir esta transformación, como cariotipo complejo y edad avanzada²².

Tratamiento

El tratamiento de la PV se centra en reducir rápidamente la masa eritrocitaria, ya sea por medio de flebotomías o con tratamiento citorreductor, y la disminución del riesgo trombótico mediante la corrección de factores de riesgo cardiovascular y el uso de antiagregantes plaquetarios.

Los objetivos del tratamiento son:

- Disminuir el riesgo trombótico y hemorrágico.
- Mejorar la sintomatología y la calidad de vida.
- Disminuir el riesgo de transformación a mielofibrosis y leucemia aguda.
- Conseguir un adecuado control del hematocrito < 45%.

Con la finalidad de elegir la mejor estrategia terapéutica, se sugiere clasificar a los pacientes de la siguiente manera:

- Bajo riesgo. Edad menor a 60 años, sin historia de trombosis: se recomienda el uso de flebotomías para mantener el hematocrito en < 45%, además de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (40-100 mg).
- Alto riesgo. Edad mayor o igual a 60 años y/o historia de trombosis: además de las flebotomías y las dosis bajas de ácido acetilsalicílico, añadir hidroxuurea. En caso de resistencia a la hidroxuurea (Tabla 3)²³, valorar el uso de interferón alfa, busulfano o ruxolitinib.

A continuación, se profundizará en las opciones de tratamiento.

Flebotomía

La flebotomía y la eritrocitaféresis son opciones de tratamiento para pacientes sintomáticos que requieren tratamiento de citorreducción inmediata.

Extraer 450-500 ml de sangre venosa o 200-250 ml en edad avanzada o enfermedad cardíaca dos veces por semana para obtener un hematocrito ≤ 42% (mujeres) o ≤ 45% (hombres), ya que niveles más altos aumentan el riesgo de trombosis. Las desventajas de usar flebotomías son: altas tasas de trombosis arterial y venosa en los dos primeros años de tratamiento, sin acción sobre esplenomegalia, prurito o actividad mieloproliferativa²⁴.

Tabla 5. Clínico-hematológicos

Respuesta completa	
Resolución duradera de los signos relacionados con la enfermedad, incluida la hepatoesplenomegalia palpable, la mejoría de los síntomas (disminución de 10 puntos en el TSS de MPN-SAF [<i>Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score</i>]) durante 12 semanas	
Remisión duradera del recuento de sangre periférica, definida como: hematocrito inferior al 45% sin flebotomías; recuento de plaquetas $\leq 400 \times 10^9/l$, recuento de leucocitos $< 10 \times 10^9/l$ durante al menos 12 semanas	
Sin enfermedad progresiva y ausencia de cualquier evento hemorrágico o trombótico	
Remisión histológica de la médula ósea, definida como la presencia de normocelularidad ajustada por edad y desaparición de la hiperplasia trilineal y ausencia de fibrosis de reticulina de grado 1	
Respuesta parcial	
Al igual que en respuesta completa, se deben cumplir los 3 primeros criterios	
Sin remisión histológica de la médula ósea definida como persistencia de hiperplasia trilineal	
Sin respuesta	Cualquier respuesta que no satisfaga la remisión parcial
Enfermedad progresiva	Transformación en mielofibrosis post-PV, síndrome mielodisplásico o leucemia aguda

PV: policitemia vera.

Antiagregantes plaquetarios

Siempre que no exista contraindicación por sangrado o intolerancia, se recomienda ácido acetilsalicílico a dosis de 40-100 mg/día, asociado a flebotomías o tratamiento citorrreductor como prevención de la trombosis²⁴.

Hidroxiurea

La dosis recomendada es de 15 a 30 mg/kg/día, individualizando a cada paciente con sus factores de riesgo y ajustes de dosis. Alrededor del 10% desarrollan resistencia a hidroxiurea (HU) en una mediana de seis años. Las complicaciones frecuentes con su uso son úlceras maleolares u orales e intolerancia gástrica²⁵.

Interferón alfa

La dosis habitual de inicio es de 3 millones de unidades por vía subcutánea tres veces por semana; en

Tabla 6. Criterios de respuesta

Respuesta completa	Reducción de cualquier anomalía molecular específica a niveles indetectables
Respuesta parcial	Una reducción $> 50\%$ del valor inicial en pacientes con una carga de alelos mutantes $< 50\%$ al inicio Reducción $> 25\%$ del valor inicial en pacientes con una carga de alelos mutantes $> 50\%$ al inicio
Ninguna respuesta	Cualquier respuesta que no satisfaga la respuesta parcial

caso de presentar adecuada respuesta se puede disminuir la dosis a 1 millón de unidades después de cuatro meses, y en caso de continuar con buena respuesta se podría valorar su retiro a los dos meses siguientes (rango, 1.5 a 9 millones tres veces por semana), pero sus principales limitaciones son los efectos adversos, que requieren suspender el tratamiento en un tercio de los casos (síntomas gripales, irritabilidad, depresión, hepatitis y malestar gastrointestinal). Tiene la ventaja de disminuir el prurito en el 75% de los pacientes, sin embargo, el 15% de los usuarios de interferón alfa no van a responder a su uso²⁶⁻²⁹.

Interferón alfa-2a pegilado

Mejor tolerado con ajustes de dosis para obtener un control hematológico adecuado. Dosis de mantenimiento habitual de 45 a 180 mcg/semana. Induce una alta proporción de moléculas respuestas (reducción de la carga alélica de *JAK2* mutado). Muestra menor toxicidad, mejor tolerabilidad y menor frecuencia de administración en comparación con el interferón alfa²⁶.

Busulfano

Dosis inicial de 2 mg/día VO. Se considera un fármaco de segunda línea para pacientes que no pueden recibir HU o interferón. Debe evitarse, ya que puede generar aplasia medular y efecto leucemogénico²⁵.

Ruxolitinib

Los resultados del ensayo aleatorizado de fase III (RESPONSE) confirmaron que el ruxolitinib a dosis de 10 mg dos veces al día fue superior a la mejor terapia disponible (hidroxiurea, interferón o interferón pegilado, pipobroman, anagrelida, lenalidomida, talidomida u observación con el uso de aspirina) para controlar el hematocrito y mejorar la esplenomegalia

y los síntomas en pacientes con PV. En este estudio 222 pacientes dependientes de flebotomía con esplenomegalia y una respuesta inadecuada o intolerancia a la hidroxiurea fueron aleatorizados para recibir ruxolitinib (110 pacientes) o la mejor terapia disponible (112 pacientes). El criterio de valoración principal fue el control del hematocrito sin flebotomía y una reducción de al menos un 35% en el volumen del bazo (evaluado por imagen) a las 32 semanas. Los pacientes asignados al azar a la mejor terapia disponible eran elegibles para pasar a ruxolitinib después de 32 semanas si no se cumplía el criterio de valoración principal o si había signos de progresión de la enfermedad (98 pacientes, correspondiente al 87.5% de los pacientes fueron entrecruzados a ruxolitinib). Después de 32 semanas se logró el control del hematocrito en el 60% de los pacientes tratados con ruxolitinib, en comparación con el 19.6% de los pacientes tratados con la mejor terapia disponible. Se logró una reducción en el volumen del bazo ($\geq 35\%$), la respuesta hematológica completa (RHC) a la semana 32 se logró en 26 pacientes (23.6%) del grupo ruxolitinib, comparado con 10 pacientes (8.9%) del grupo de la mejor terapia disponible ($p = 0.003$). Los datos de seguimiento a las 80 semanas confirmaron la eficacia a largo plazo de ruxolitinib y la probabilidad de mantener la RHC durante ≥ 80 semanas fue del 69%. El ruxolitinib también se asoció con una menor tasa de eventos tromboembólicos (1.8 y 4.1%, respectivamente, para los pacientes originalmente asignados al azar a ruxolitinib y para los que recibieron ruxolitinib después del cruzamiento, en comparación con el 8.2% para los que recibieron la mejor terapia disponible)^{27,28}.

Respuesta al tratamiento

Para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con diagnóstico de PV debemos basarnos en tres categorías: respuesta clínico-hematológica, molecular e histológica.

Definiendo cada una por grados de respuesta, queda lo que se expone en las tablas 4 y 5²⁹.

Respuesta molecular

La definición de respuesta molecular se basó en la carga alélica cuantitativa de las anomalías moleculares específicas (JAK2 V617F, mutaciones del exón 12, mutaciones de *MPL*) y tuvo en cuenta que la sensibilidad de detección varía según el método utilizado y que existe un amplio rango de variación

en los resultados consecutivos. Como consecuencia, la respuesta molecular completa se definió sobre la base de los niveles de detección, y la respuesta parcial se aplicó solo a los pacientes con un valor inicial de carga de alelos mutantes superior al 10%³⁰(Tabla 6).

Actualmente no hay indicación para monitorear todas las cargas alélicas, aunque muchos estudios han utilizado la reducción de carga alélica para evaluar el impacto del tratamiento, en la actualidad no existe un impacto clínico de esto como objetivo, al igual que el disminuir la carga disminuye el riesgo de transformación a mielofibrosis¹¹.

Respuesta histológica de la médula ósea

No hay indicación de que la monitorización en la morfología de la médula ósea o el grado de fibrosis sea de valor, pero debe realizarse si se sospecha una progresión por biometría hemática o sintomatología.

Financiamiento

La presente investigación recibió apoyo de Novartis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(12):1599-613.
2. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Baldini L. New perspectives on polycythemia vera: From diagnosis to therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16).
3. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J.* 2018;8(2):15.
4. Anderson LA, McMullin MF. Epidemiology of MPN: what do we know? *Curr Hematol Malig Rep.* 2014;9(4):340-9.
5. Ruggeri M, Tosetto A, Frezzato M, Rodeghiero F. The rate of progression to polycythemia vera or essential thrombocythemia in patients with erythrocytosis or thrombocytosis. *Ann Intern Med.* 2003;139: 470.

6. Olivas-Martínez A, Barrales-Benítez O, Montante-Montes-de-Oca D, Aguilar-León D, Hernández-Juárez HE, Tuna-Aguilar E. Epidemiology of polycythemia vera in a Mexican population. *Memo*. 2020;13:111-7.
7. Pardanani A, Lasho TL, Finke C, Hanson CA, Tefferi A. Prevalence and clinicopathologic correlates of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera. *Leukemia*. 2007;21(9):1960-3.
8. Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016;91(1):50-8.
9. Cuthbert D, Stein BL. Polycythemia vera-associated complications: Pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *J Blood Med*. 2019;10:359-71.
10. Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *Eur J Clin Invest*. 2010;40:828-34.
11. McMullin MF, Harrison CN, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019;184(2):176-91.
12. Sever M, Quintás-Cardama A, Pierce S, Zhou L, Kantarjian H, Verstovsek S. Significance of cytogenetic abnormalities in patients with polycythemia vera. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(12):2667-70.
13. Diez-Martin JL, Graham DL, Pettitt RM, Dewald GW. Chromosome studies in 104 patients with polycythemia vera. *Mayo Clin Proc*. 1991;66(3):287-99.
14. Gangat N, Strand J, Lasho TL, Finke CM, Knudson RA, Pardanani A, et al. Cytogenetic studies at diagnosis in polycythemia vera: clinical and JAK2V617F allele burden correlates. *Eur J Haematol*. 2008;80(3):197-200.
15. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368(1):22-33.
16. McMullin MF, Harrison CN, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2019;184(2):176-91.
17. Abdulkarim K, Ridell B, Johansson P, Kutti J, Safai-Kutti S, Andréasson B. The impact of peripheral blood values and bone marrow findings on prognosis for patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Haematol*. 2011;86(2):148-55.
18. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27:1874-81.
19. Alvarez-Larrán A, Bellosillo B, Martínez-Avilés L, Saumell S, Salar A, Abella E, et al. Postpolycythaemic myelofibrosis: frequency and risk factors for this complication in 116 patients. *Br J Haematol*. 2009;146(5):504-9.
20. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. 2010;24(9):1574-9.
21. Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, Finke CM, Rotunno G, Elala Y, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv*. 2016;1(1):21-30.
22. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. 2010;24(9):1574-9.
23. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Grieshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-70.
24. Landolfi R, Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): a randomized trial. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(5):473-8.
25. Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood*. 1997;90(9):3370-7.
26. Gowin K, Jain T, Kosiorek H, Tibes R, Camoriano J, Palmer J, et al. Pegylated interferon alpha-2a is clinically effective and tolerable in myeloproliferative neoplasm patients treated off clinical trial. *Leuk Res*. 2017;54:73-7.
27. Hasselbalch HC, Bjørn ME. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1670.
28. Verstovsek S, Vannucchi AM, Grieshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016;101(7):821-9.
29. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian JJ, Lengfelder E, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;121:4778-81.
30. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Grieshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009;113:4829-33.