Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Philadelphia Negativas: Caracterización clínica y epidemiológica

Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Uruguay 2013-2024

Ciclo Metodología Científica II

Grupo: 56

Investigadores: Br. Albernaz, Diego[1]; Br. Berrutti, Maira[1]; Br. Garcia, Adriana[1]; Br. Hekimian, Pablo[1]; Br. Luengo, Silvia[1]; Br. Luzardo, Cristian[1].

Orientadores: Prof. Agda. Dra. Stevenazzi[2], Mariana; Prof. Agda. Dra. Riva, Eloisa[2].

Institución: Cátedra de Hematología del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

1: Ciclo Metodología Científica II 2024 - Facultad de Medicina, UdelaR

2: Cátedra de Hematología, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela

Montevideo, Noviembre, 2024

ÍNDICE

1. RESUMEN.....3
2. ABSTRACT.....4
3. GRAPHICAL ABSTRACT.....5
4. INTRODUCCIÓN.....6
5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....12
6. METODOLOGÍA.....12
7. RESULTADOS.....13
8. DISCUSIÓN.....21
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....27
10. AGRADECIMIENTOS.....29
11. ANEXOS.....30

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

FIGURA 1. FLUJOGRAMA POBLACIONAL.....14
TABLA I. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....15
FIGURA 2. EDAD AL DIAGNÓSTICO.....15
TABLA II. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....16
TABLA III. CARACTERÍSTICAS PARACLÍNICAS.....17
FIGURA 3. ESTADO MUTACIONAL.....18
TABLA IV. COMORBILIDADES.....18
TABLA V. SEGUIMIENTO TE.....19
TABLA VI. SEGUIMIENTO PV.....20
TABLA VII. LOGRO DE METAS.....20
TABLA VIII. COMPLICACIONES EVOLUTIVAS.....21

TABLA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACV	Accidente cerebrovascular
Alo TPH	Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos
BMO	Biopsia de médula ósea
CALR	Mutación de calreticulina
CI	Cardiopatía isquémica
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System
DM	Diabetes Mellitus
HTA	Hipertensión arterial
IPSET	International Prognostic Score for Essential Thrombocythemia
R-IPSET	Revised International Prognostic Score for Essential Thrombocythemia
IPSS	International Prognostic Scoring System
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
MFP	Mielofibrosis Primaria
MFS	Mielofibrosis Secundaria
MMII	Miembros inferiores
MPL	Mutación del receptor de trombopoyetina
NGS	Next Generation Sequency
NMCPN	Neoplasia Mieloproliferativa Crónica Philadelphia Negativa
PV	Policitemia Vera
TA	Trombosis arterial
TE	Trombocitemia Esencial
TV	Trombosis venosa
TVP	Trombosis venosa profunda
SVWA	Síndrome de Von Willebrand adquirido

1. RESUMEN

Las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Philadelphia Negativas (NMCPN) son trastornos hematopoyéticos caracterizados por proliferación de células sanguíneas en ausencia del cromosoma Philadelphia. Las tres entidades que las conforman son Trombocitemia Esencial (TE), Policitemia Vera (PV) y Mielofibrosis Primaria (MFP). Este estudio observacional descriptivo retrospectivo se realizó en la Unidad Académica de Hematología del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela de la UdelaR Uruguay, abarcando a los pacientes portadores de NMCPN asistidos entre 2013 y 2024, con el objetivo de conocer sus características clínico-epidemiológicas.

La investigación incluyó a 38 pacientes, de los cuales el 60% fueron diagnosticados como TE, 32% PV y 8% MFP.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 64,5 años, con un predominio del sexo femenino. En términos de presentación clínica, el 50% de los casos fueron hallazgos incidentales.

Las pruebas moleculares mostraron una alta frecuencia de la mutación JAK2-V617F, mientras que las mutaciones CALR y MPL fueron menos comunes.

Se observó un mayor número de caracterizaciones moleculares y biopsias de médula ósea realizadas que en otras caracterizaciones.

En cuanto al tratamiento, la mayoría de los pacientes con TE o PV recibieron terapia de primera línea con Acido Acetilsalicílico e Hidroxiurea.

Los resultados de este estudio sugieren que la presentación clínica y el manejo de las NMCPN en nuestro medio son comparables a los reportados en la literatura internacional. Se plantea que este análisis es pionero en nuestro país y que brinda una base para futuras investigaciones, ayudando a mejorar la comprensión de estas patologías en el contexto local.

Palabras Clave: trombocitemia esencial, policitemia vera, mielofibrosis primaria, neoplasia mieloproliferativa, filadelfia negativo

2. ABSTRACT

Philadelphia-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms (PNCMN) are hematopoietic disorders characterized by blood cells proliferation in absence of Philadelphia chromosome.

The three entities that compose it are Essential Thrombocythemia (ET), Polycythemia Vera (PV) and Primary Myelofibrosis (PMF). This retrospective descriptive observational study was performed in Cátedra de Hematología del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Uruguay, encompassing all patients carrying PNCMN assisted between 2013 and 2024, with the objective of recognizing its clinical-epidemiological characteristics.

The research included 38 patients, from which 60% were diagnosed with ET, 32% with PV and 8% with MFP.

Median diagnostic age was 64,5 years, with a female predominance. In terms of clinical presentation, 50% of cases were incidental findings.

Molecular tests showed a high prevalence of JAK2-V617F mutation, with CALR and MPL mutations being less common.

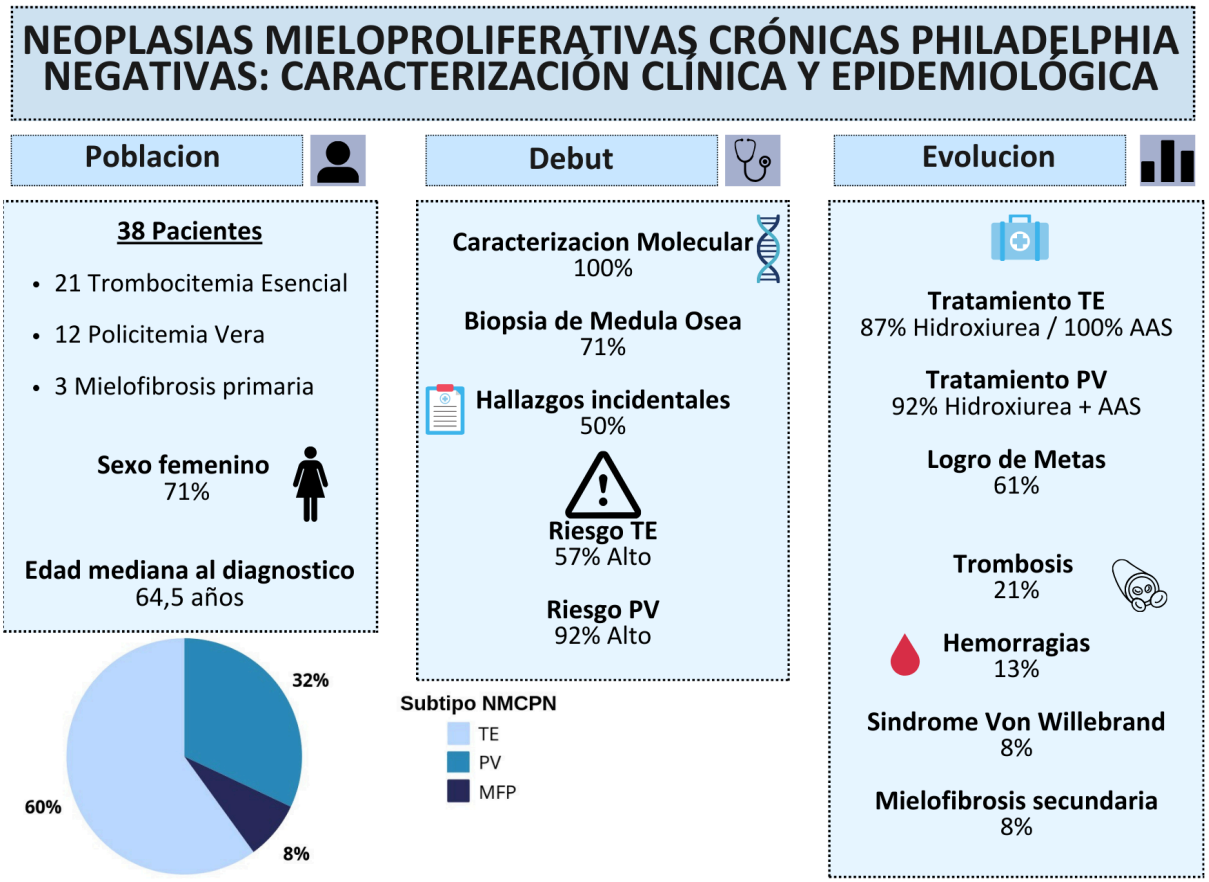
A higher number of molecular characterizations and realized bone marrow biopsies was found compared to other characterizations.

In regards to treatment, most ET and PV patients received acetylsalicylic acid and hydroxyurea as first line therapy.

The results from this study suggest that NMCPN clinical presentation and management in our setting are comparable to those reported in international literature. This analysis is posed as a pioneer in the country and provides a foundation for future research, helping to improve the understanding of these diseases in the local context.

Key words: essential thrombocythemia, polycythemia vera, primary myelofibrosis, myeloproliferative neoplasms, philadelphia negative

3. GRAPHICAL ABSTRACT



4. INTRODUCCIÓN

Generalidades: El concepto de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Philadelphia Negativas (NMCPN) refiere a un grupo heterogéneo de trastornos hematopoyéticos clonales que se expresan por la sobreproducción de una o más series de células hematopoyéticas diferenciadas. La característica que separa a este conjunto de patologías de las demás neoplasias mieloides es que no presentan el gen de fusión BCR::ABL1, conocido como cromosoma Philadelphia. (1) Las 3 entidades principales que componen las NMCPN son: La **Trombocitemia Esencial** (TE) se caracteriza por afectar la línea celular megacariopoyética generando trombocitosis y aumento de megacariocitos en la médula ósea, la **Policitemia Vera** (PV) tiene como característica principal la eritrocitosis y la **Mielofibrosis Primaria** (MFP) se caracteriza por afectación predominantemente megacariocítica, fibrosis medular y hematopoyesis extramedular. (2-3-4-5)

La incidencia de las NMCPN varía según el subtipo específico. La incidencia anual cada 100.000 personas para PV es de 0,5 a 4,0, para TE entre 1,1 y 2,0 y en caso de MFP es de aproximadamente 0,3 a 2,0. Una caracterización realizada en Chile en el año 2021 encontró que la mayor prevalencia se dio en la TE, seguido de la PV y MFP y describió que los tres trastornos se presentan principalmente entre la sexta y séptima década de vida. Por otro lado, un metaanálisis identificó las incidencia en el orden de 1,03 cada 100.000 personas para TE, 0,84 para PV y 0,47 para MFP, categorizando a la TE como la NMCPN de mayor incidencia y a la MFP como la de menor. (6-7-8)

Patogenia: Las NMCPN se asocian a la presencia de mutaciones *driver* o conductoras. La principal mutación es JAK2-V617F (que ocurre en el exón 14) presente en más del 95% de los pacientes con PV y 60% con TE y MFP, 1 a 3% de los individuos con PV negativos para mutación JAK2-V617F presentan una mutación JAK2-exón 12. Mutaciones del receptor de trombopoyetina (MPL) se dan en un 5% a 8% de los pacientes con TE y MFP y mutaciones de calreticulina del exón 9 (CALR) en un 20% a 25% de las TE y MFP. Cuando hay ausencia de dichas mutaciones se denomina triple negativo, presente de forma ocasional en pacientes con PV y entre el 10% y el 15% en TE y MFP. La búsqueda de estas

mutaciones es de mucha importancia cuando hay sospecha de una NMCPN. El algoritmo diagnóstico según el tipo de NMPCPN consiste en solicitar en primera instancia la mutación JAK2-V617F y en caso de ser negativa, continuar con las otras mutaciones, JAK 2-Exón 12 si se plantea PV, y si se sospecha TE o MFP se debe testear CALR y luego MPL, por frecuencia. Se especifica con detalle en la sección de diagnóstico los criterios y estudios a realizar e interpretación para concluir tipo de NMPCPN. (8-9)
En los últimos años ha cobrado importancia en MFP el estudio molecular con Next Generation Sequencing (NGS). Este permite detectar variantes somáticas poco comunes, y se utiliza para apoyar el diagnóstico, la clasificación y la elección de medidas terapéuticas. (9-10)

Clínica: Estas patologías se presentan clínicamente con diferentes signos y síntomas de forma variable; algunos inespecíficos, como hipertensión arterial, cefalea, mareos, fatigabilidad, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, plenitud precoz y esplenomegalia de grado variable, etc. En caso de PV se puede observar prurito acuagénico y rubicundez, y eritromelalgia sobre todo en TE. Por otra parte, presentan un riesgo elevado a desarrollar trombosis y/o hemorragias. Tanto la trombosis como la hemorragia, pueden ser manifestaciones iniciales. Un metanálisis evidenció que al momento del diagnóstico, la prevalencia de trombosis en estos pacientes fue del 20% y la prevalencia de hemorragia fue del 6,2%, fundamentalmente para TE y PV. La trombosis arterial (TA) tiene una prevalencia superior que la trombosis venosa (TV). Se destacan los accidentes cerebrovasculares (ACV) y la trombosis venosa profunda (TVP), a veces en sitios inusuales (sector esplácnico, etc). Por otro lado, el sangrado suele ser mucocutáneo o gastrointestinal, en relación al síndrome de Von Willebrand adquirido (SVWA) fundamentalmente en pacientes con trombocitosis extrema. (11-12)

Una amplia proporción de individuos portadores de NMCPN son asintomáticos durante muchos años y el diagnóstico se realiza como hallazgo incidental al estudiar otras patologías o durante exámenes de rutina. (8)

Las NMCPN presentan además otras complicaciones como lo son el desarrollo de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) como evolución más temida, el síndrome de von

Willebrand adquirido (SVWA) anteriormente mencionado, y en PV o TE la posibilidad de evolucionar a mielofibrosis secundaria (MFS). La LMA secundaria a una NMCPN se presenta con características moleculares y morfológicas diferentes a las de una LMA de nuevo (*novo*). El riesgo de progresión en 10 años es de 10-20% para MFP y de 1-2,3% para PV y TE. Por otro lado, la PV presenta un riesgo de progresión a MFS en 10 años de 4,9 a 6%, mientras que la TE presenta un riesgo de 0,8 a 4,9%. (13-14-15)

Sobre la posibilidad de presentarse con SVWA un estudio realizado en Corea arrojó como resultados que al diagnóstico de la NMCPN este síndrome se presenta en 31,3%, estos eran en su mayoría pacientes diagnosticados con TE, seguido por MFP y PV. (16)

Diagnóstico: En cuanto al diagnóstico se deben utilizar criterios mayores y menores según se plantean en las guías internacionales, para la PV se consideran como criterios mayores una Hemoglobina >16,5 g/dL en hombres, 16,0 g/dL en mujeres, o un hematocrito > 49% en hombres o > 48% en mujeres, biopsia de médula ósea (BMO) con hipercelularidad trilineal para la edad del paciente, con proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica, presencia de mutación JAK2-V617F u otra mutación activadora de JAK2. Como criterio menor está la dosificación de eritropoyetina sérica por debajo del valor de referencia. Para el diagnóstico se requiere la presencia de tres criterios mayores o los dos primeros criterios mayores junto al criterio menor. (17-18)

El diagnóstico de TE incluye criterios mayores, conformados por la trombocitosis persistente ≥ 450.000 plaquetas/µL, BMO con predominio de megacariocitos maduros, de gran tamaño con núcleo hiperlobulados y sin desviación significativa a la izquierda en la eritropoyesis, mutación presente de JAK2-V617F, CALR o MPL, y que no haya evidencia de PV, MFP u otra neoplasia mieloide. Como criterio menor, la presencia de un marcador clonal o ausencia de evidencia de trombosis reactiva. Se requiere el cumplimiento de cuatro criterios mayores o de tres mayores y uno menor. (17-18)

Para el diagnóstico de MFP se utilizan como criterios mayores la presencia de una BMO con proliferación megacariocítica atípica, con un incremento de la

celularidad medular ajustada según la edad, proliferación granulocítica y con disminución de la eritropoyesis, que no se cumpla con los criterios de la OMS para síndromes mielodisplásicos y otras neoplasias mieloides, demostración de mutación JAK2, CALR o MPL, o en ausencia de estas mutaciones presencia de otro marcador clonal. Como criterios menores, la presencia de anemia no atribuible a comorbilidad, leucocitosis ≥ 11x10 leucocitos/μL, esplenomegalia palpable o aumento del nivel de lactato deshidrogenasa sérica por encima del valor de referencia. El diagnóstico requiere la presencia de los criterios mayores y al menos de un criterio menor. La BMO es un componente integral del proceso diagnóstico. Idealmente debe tomarse al diagnóstico para asegurarse clasificar correctamente al paciente, aunque puede realizarse poco después de diagnosticada la patología, siendo fundamental que sea previo al inicio del tratamiento. Es importante evaluar la celularidad y distribución de las diferentes líneas hematopoyéticas. A su vez, debe estadificar el grado de fibrosis, clasificandolo en MF-0 si corresponde a una muestra de médula ósea normal, MF-1 si existe una laxa red de reticulina, MF-2 si la red de reticulina es difusa y densa y está acompañada de focos de fibras correspondientes a colágeno u osteosclerosis focal, y MF-3 si la red de reticulina tiene múltiples intersecciones con fibras de colágeno, generalmente acompañadas de osteosclerosis. (17-18)

Estratificación de riesgo:

La PV se estratifica en bajo y alto riesgo siguiendo dos criterios: edad ≥ 60 e historial de trombosis. De cumplirse uno o ambos criterios el paciente se clasifica como riesgo alto para el desarrollo de eventos trombóticos.

Para estratificar el riesgo de la TE se utilizan el International Prognostic Score for Essential Thrombocythemia (IPSET) y su versión revisada (R-IPSET). Estos scores evalúan el riesgo de los pacientes de presentar un evento trombótico en el año. Estos scores abarcan cuatro factores: historia previa de eventos trombóticos, presencia de mutación JAK2-V617F, edad > 60 años y la presencia de algún factor de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y/o tabaquismo activo. Estos scores dividen a los portadores en diferentes categorías. En el caso del score R-IPSET, se clasifica a los pacientes en riesgo muy bajo cuando se trata de pacientes de 60 años o menos sin mutación JAK2-V617F y sin antecedentes de trombosis, bajo cuando pacientes de 60 años o menos presentan mutación JAK2-V617F pero no

antecedentes de trombosis, intermedio si son mayores de 60 sin mutación JAK2-V617F ni antecedentes de trombosis, y alto cuando pacientes mayores de 60 años presentan la mutación JAK2-V617F o antecedentes de eventos trombóticos sin importar la edad.

Para evaluar el riesgo de la MFP se utilizan diferentes scores como el International Prognostic Scoring System (IPSS), que evalúa los síntomas, y el Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) o su versión refinada DIPSS-Plus, que evalúan el pronóstico. El score DIPSS tiene en cuenta como factores la edad mayor a 65 años, la presencia de síntomas constitucionales, los valores de hemoglobina superiores 10 g/dL, un recuento de leucocitos de 25 x 10^3/ml y mieloblastos en sangre superiores a 1%. Cada una de estas características suma un punto excepto la hemoglobina elevada, que suma 2, y clasifica a los pacientes de modo que un puntaje de 0 clasifica como riesgo bajo, un puntaje de 1 clasifica a los pacientes como intermedio-1, un puntaje de 2 o 3 los clasifica como riesgo intermedio-2, y un puntaje de 4 o más los clasifica como riesgo alto. Estos scores, en conjunto con el NGS, son importantes a la hora de tomar la decisión terapéutica y evaluar la posibilidad de realizar un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (Alo TPH). (10-17)

Tratamiento: Las 3 entidades que componen las NMCPN tienen tratamientos y objetivos terapéuticos diferentes. El tratamiento de la PV para pacientes clasificados como bajo riesgo está comprendido por flebotomías (o de disponer, eritroaféresis) y Ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas de 100 mg vía oral al día. En caso de mala tolerancia, terapia ineficaz o pacientes clasificados como alto riesgo se considera la terapia citorreductora (con fármacos como Hidroxiurea/HU o Interferón/IFN α2a). El objetivo del tratamiento es mantener el hematocrito por debajo del 45% y prevenir eventos trombóticos.

Para la TE, la terapéutica se divide según la clasificación de riesgo del paciente. En los pacientes de muy bajo riesgo con factores de riesgo cardiovascular y bajo riesgo se utiliza AAS a dosis bajas. En los pacientes de riesgo intermedio además del tratamiento con AAS, se utiliza terapia citorreductora (HU). Los pacientes clasificados como alto riesgo que hayan presentado TV reciben terapia con anticoagulantes. En caso de SVWA se contraindica el uso AAS hasta la resolución de este fenómeno. Otra opción terapéutica es la plaquetoféresis en casos seleccionados. El objetivo terapéutico es prevenir eventos trombóticos y

mantener el conteo de plaquetas dentro de los valores de normalidad (<400.000 plaquetas/μL).
Finalmente, la MFP presenta opciones terapéuticas limitadas y diversas, el único tratamiento potencialmente curativo es el Alo TPH, pero no todos los pacientes son considerados potenciales candidatos. Para los pacientes no candidatos o guiado por la clínica, el tratamiento se basa en el alivio sintomático y mejorar la calidad de vida. Las opciones terapéuticas incluyen inhibidores de la vía JAK/STAT (como Ruxolitinib, Fedratinib o Pacritinib) o terapia citorreductora con HU en caso que predomine la esplenomegalia sintomática. Para el manejo de la anemia, las opciones incluyen el uso de Eritropoyetina, Danazol y Lenalidomida o Talidomida con Prednisona.
A modo general la HU es la terapia citorreductora de elección, teniendo una eficacia demostrada en la prevención de complicaciones cardiovasculares, en la evolución a MFP y en el tratamiento de la esplenomegalia. Sin embargo, su uso prolongado está asociado a resistencia, intolerancia y toxicidad. Es en este contexto en que entran en juego las terapias de segunda línea, como el Anagrelide (un inhibidor plaquetario, utilizado como alternativa en el tratamiento de TE y MFP). (18-19-20-21-22-23)

Con respecto a la expectativa de vida, un estudio realizado en China y publicado en 2023 estimó un tiempo medio de supervivencia de 20 años para los pacientes diagnosticados con PV, 24 años para los diagnosticados con ET y 12 años para los diagnosticados con MFP. (24)

Justificación: La importancia de este proyecto de investigación radicó en que Uruguay no cuenta con datos epidemiológicos respecto a las características de las NMCPN. Conocer los datos locales, al menos de un centro de referencia como es el Hospital de Clínicas, sobre estas patologías es de profunda importancia para comprender los aspectos clínicos, diagnósticos, terapéuticos y evolutivos en nuestro medio. Este proyecto permitirá que a futuro se realicen comparativas con datos internacionales y de ser posible poder generar un registro global.

Los datos que se recabaron en este estudio serán de utilidad para su uso asistencial y en el desarrollo de investigaciones futuras.

5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo general

Conocer aspectos clínicos y epidemiológicos de las NMCPN de los pacientes asistidos en el servicio de Hematología del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela entre 2013 y 2024.

Objetivos específicos

1- Describir características demo-epidemiológicas.
2- Estudiar la caracterización clínico molecular.
3- Conocer modalidades de tratamiento.
4- Analizar complicaciones evolutivas.

6. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo que consistió en la elaboración de una base de datos con información recabada de las historias clínicas de los pacientes y a partir de estos se describió a la población. La muestra estudiada abarcó a toda la población mayor de 18 años portadora de una NMCPN que recibió asistencia y/o seguimiento en la Cátedra de Hematología del Hospital de Clínicas entre abril del 2013 y abril del 2024. Estos pacientes se encontraban ingresados en una base de datos realizada por la Cátedra de Hematología que abarcaba a la población asistida por una NMCPN. Se excluyó de la muestra a los pacientes fallecidos registrados en la base de datos, a los que no fue posible contactar para solicitar consentimiento y a quienes no contaban con diagnóstico.

La investigación contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación del Hospital de Clínicas. Con la finalidad de proteger a los participantes sujetos de la investigación, el estudio fue llevado a cabo considerando el decreto 158/019 que regula la investigación con seres humanos en el Uruguay.

También se respetó el derecho a la protección de datos personales según la Ley N° 18.331.

Se solicitó consentimiento telefónico para acceder a la historia clínica de los pacientes para la investigación y para formar parte de la nueva base de datos. Se explicó que, si así lo deseaban, podían participar únicamente de la investigación y que sus datos serian descartados una vez terminada.

Para el logro de metas, se consideraron los valores de paraclínica correspondientes y la ausencia de eventos trombóticos durante el último año para PV y TE, mientras que para MFP se tuvo en cuenta la mejoría de los síntomas relacionados anemia y a las manifestaciones clínicas (esplenomegalia, leucocitosis, trombocitosis y síntomas constitucionales como astenia y adelgazamiento). Los pacientes que no se encontraban en seguimiento al momento de la realización del estudio fueron catalogados de forma negativa en el logro de metas, dado que el control y seguimiento evolutivo es uno de los objetivos asistenciales.

Análisis estadístico:

Las variables cuantitativas se presentan numéricamente número total (n) y/o medias con desvíos estándar, o mediana y rango. Se representó gráficamente con boxplots.

Las variables cualitativas se presentan mediante tablas de distribución donde se indica el números de casos (n) y frecuencia relativa porcentual (%). Los porcentajes se redondearon a su número entero más cercano. Gráficamente se presentan mediante gráficos circulares.

La lista de variables consideradas, con su tipo y valores de referencia, se encuentra en el *Anexo I. Variables consideradas en el registro.*

Se comparó la incidencia de trombosis en la evolución y el subtipo de NMCPN, la edad al diagnóstico, la presencia de comorbilidades cardiovasculares y el tipo de mutación mediante prueba t de student para variables cuantitativas o test de chi cuadrado para cualitativas.

Los datos se recolectaron mediante una máscara en Excel. Para su análisis se utilizó el software JASP. (25)

7. RESULTADOS

Población de estudio: Se constataron 61 pacientes en la base de datos de NMCPN de la Unidad Académica de Hematología del Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". 30 pacientes diagnosticados como TE, 18 PV y 10 MFP. Se excluyeron 3 pacientes porque no contaban con diagnóstico cierto, 13 fallecidos al momento de iniciar la investigación (5 TE, 3 PV y 5 MFP) y 7 que no respondieron al ser contactados para solicitar el consentimiento informado (2 TE, 3 PV y 2 MFP)**. (Figura 1)**

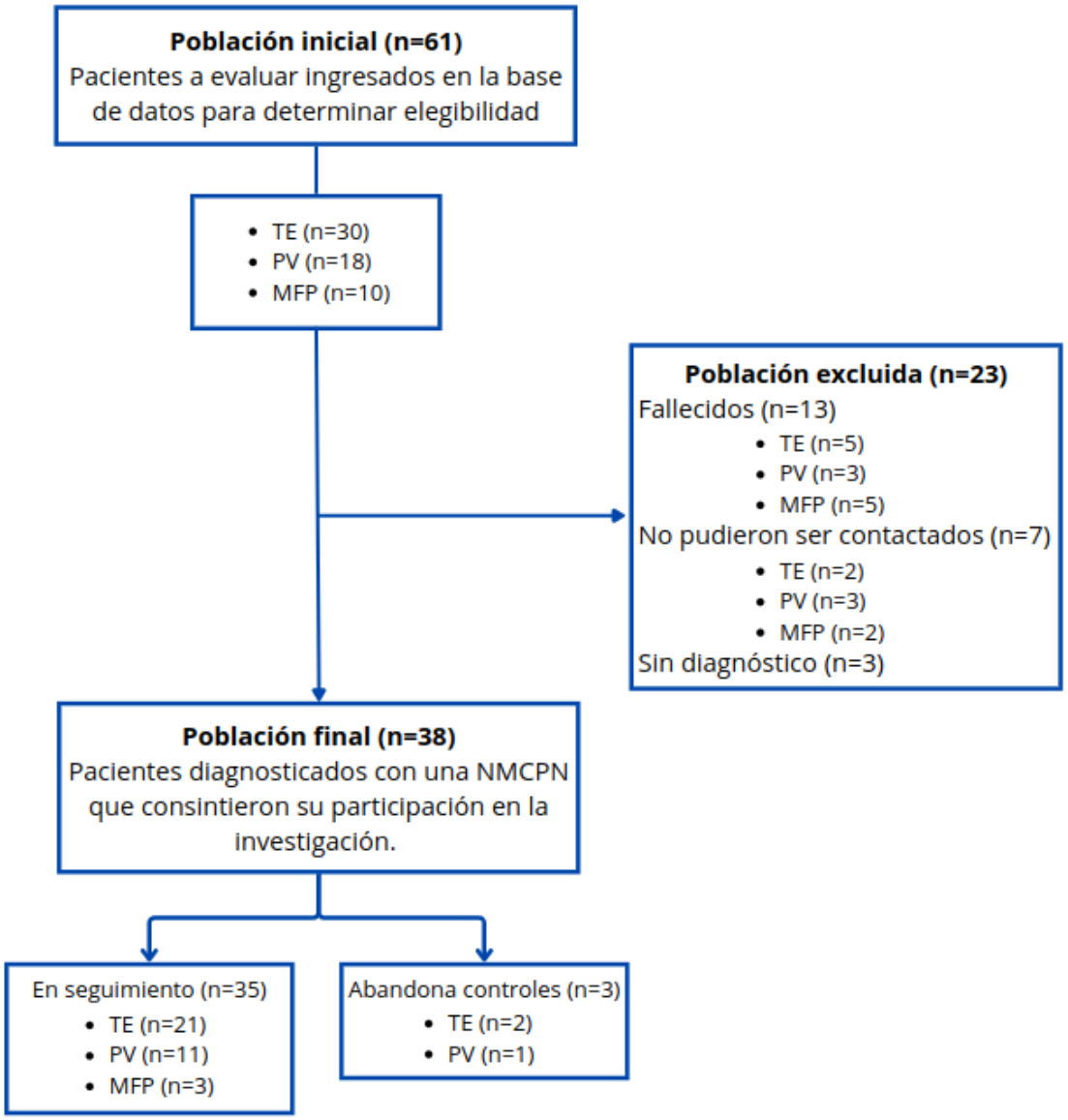


Figura 1. Flujograma poblacional

Características demográficas: La población estudiada consistió en 38 pacientes, 60% diagnosticados como TE, 32% PV y 8% MFP.

Un 71% de la poblacion de sexo femenino, 63% radicada en Montevideo. La mediana de edad al diagnóstico fue de 64,5 (rango 18 a 85 años), el paciente más joven fue diagnosticado con TE a los 18 años y el más anciano con MFP a los 85. **(Tabla I, Figura 2)**

Tabla I. Características demográficas

Patologías n (%)	TE n: 23 (60%)	PV n: 12 (32%)	MFP n: 3 (8%)	Total n: 38 (100%)
Edad actual (años) Mediana	62 (24,00)	76 (14,75)	78 (9,50)	68.5 (22,50)
Edad al diagnóstico (años) Mediana	51 (24,50)	68,5 (10,00)	76 (8,50)	64,5 (25,25)
Sexo % Femenino/ Masculino (n)	83% (19) / 17% (4)	67% (8) / 33% (4)	0% (0) / 100% (3)	71% (27) / 29% (11)
Residencia - % Montevideo / Interior (n)	61% (14) / 39% (9)	75% (9) / 25% (3)	33% (1) / 67% (2)	63% (24) / 37% (14)
Caracterización molecular - % Si / No (n)	100% (23) / 0% (0)	100% (12) / 0% (0)	100% (3) / 0% (0)	100% (38) / 0% (0)

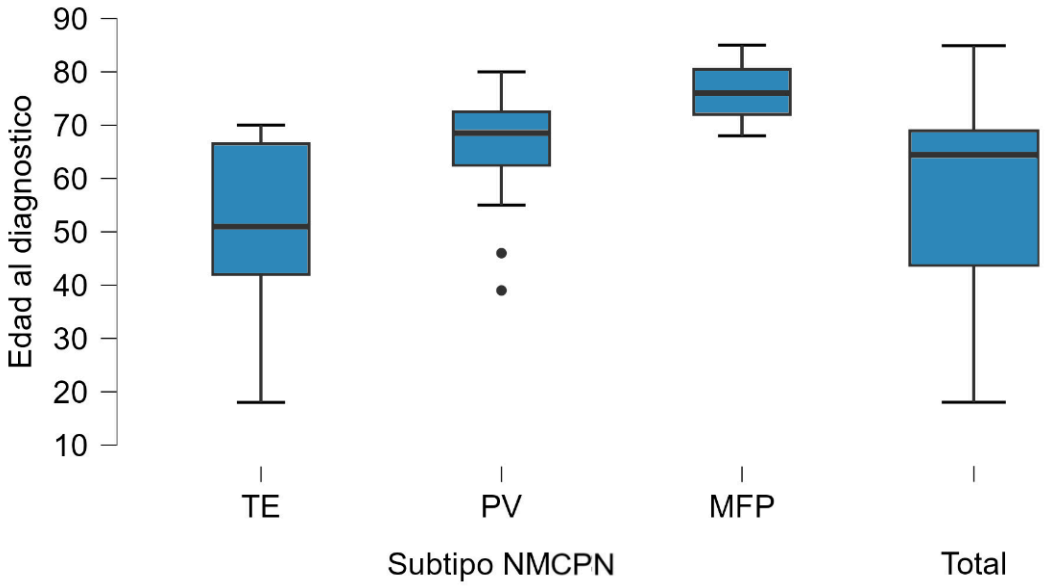


Figura 2. Edad al diagnóstico

Características clínicas: El diagnóstico en un 50% de los pacientes se dio como hallazgo incidental en exámenes de rutina (11 TE, 6 PV y 2 MFP), 26% consultaron por trombosis (6 TE y 4 PV), 16% por síntomas variables (4 TE, 1 PV y 1 MFP) y 3% por hemorragias (1 TE). Se desconoce el motivo de consulta del 5% (1 TE y 1 PV).

Del total de pacientes, 21% tuvieron antecedentes de trombosis arterial peri diagnóstico (5 TE y 3 PV), 13% de trombosis venosa (3 TE y 2 PV) y 5 % de

hemorragia (1 TE y 1 PV). Una paciente con PV presentó trombosis venosa y arterial.

A pesar del antecedente de trombosis, 3 pacientes fueron diagnosticados a partir de un hallazgo incidental, no sospechando una NMCPN al momento de la trombosis (2 TE y 1 PV).

El 18% de las TE, 8% PV y 33% de las MFP consultaron por otra sintomatología, por ejemplo síndrome poliglobúlico o síndrome funcional anémico.

Al diagnóstico, 34% de los pacientes presentaron esplenomegalia de grado variable (100% en MFP, 67% en PV y 9% en TE). **(Tabla II)**

Tabla II. *Características clínicas*

	TE % (n)	PV % (n)	MFP % (n)	Total % (n)
Motivo de consulta				
Hallazgo incidental	48% (11)	50% (6)	67% (2)	50% (19)
Trombosis	26% (6)	34% (4)	0% (0)	26% (10)
Síntomas	18% (4)	8% (1)	33% (1)	16% (6)
Hemorragia	4% (1)	0% (0)	0% (0)	3% (1)
Desconocido	4% (1)	8% (1)	0% (0)	5% (2)
Trombosis arterial peridiagnóstico	22% (5)	25% (3)	0% (0)	21% (8)
Coronaria	13% (3)	8% (1)	0% (0)	11% (4)
Cerebral	4% (1)	0% (0)	0% (0)	3% (1)
Múltiple	0% (0)	8% (1)	0% (0)	3% (1)
Otros sitios	4% (1)	8% (1)	0% (0)	5% (2)
Trombosis venosa peridiagnóstico	13% (3)	17% (2)	0% (0)	13% (5)
Profunda en sitio inusual	13% (3)	8% (1)	0% (0)	11% (4)
Múltiple	0% (0)	8% (1)	0% (0)	3% (1)
Hemorragia peridiagnóstico	4% (1)	8% (1)	0% (0)	5% (2)
Esplenomegalia al debut	9% (2)	67% (8)	100% (3)	34% (13)

De los datos paraclínicos, se destaca que la media de hematocrito fue 57.84% (Desvío Estándar/DE 8.33) en pacientes diagnosticados con PV y la media de hemoglobina fue 18.89 g/dL (DE 2.54).

La media de plaquetas en TE fue 883.904 células $x10^3$/µL (DE 269.576).

En los pacientes diagnosticados con MFP el hematocrito tuvo una media de 35.73% (DE 6.31) y una hemoglobina de 11.00 g/dL (DE 2.51). En estos pacientes los leucocitos tuvieron una media de 12.426 células/µL (DE 7.055,60).

Se le realizó BMO a 71% de los pacientes.

El 57% de los pacientes diagnosticados con TE presentó hipercelularidad. Este número fue de 33% para PV y de 10% para MFP. **(Tabla III)**

Tabla III. Características paraclínicas

	TE % (n)	**PV % (n)**	**MFP % (n)**	**Total % (n)**
	TE Media (DE)	**PV Media (DE)**	**MFP Media (DE)**	**Total Media (DE)**
Hematocrito (%)	41,85 (5,73)	57,84 (8,33)	35,73 (6,31)	46,62 (10,51)
Hemoglobina (g/dL)	13,48 (1,86)	18,89 (2,54)	11,00 (2,51)	15,01 (3,50)
Leucocitos (célula/µL)	11.014,50 (6.804,04)	10.699,10 (2.592,18)	12.426,00 (7.055,60)	11.037,48 (5.649,94)
Plaquetas (célula x10^3/µL)	883.904 (269.576)	426.545 (128.028)	251.333 (90.179)	685.942 (332.697)
BMO	83% (19)	42% (5)	100% (3)	71% (27)
Grado de fibrosis				
0	61% (14)	42% (5)	0% (0)	50% (19)
1	9% (2)	0% (0)	0% (0)	5% (2)
2	9% (2)	0% (0)	33% (1)	8% (3)
3	4% (1)	0% (0)	67% (2)	8% (3)
Hipercelularidad - % Si (n)	57% (13)	33% (4)	100% (3)	53% (20)

JAK2-V617F fue la mutación más común, el 100% de los pacientes diagnosticados con PV fueron positivos, mientras que para los diagnosticados con TE la mutación apareció en el 52% de los casos. La mutación CALR apareció en 30% de los pacientes diagnosticados con TE, mientras que 18% fueron catalogados como triple negativos.

Los pacientes diagnosticados con MFP presentaron en igual proporción las 3 mutaciones. **(Figura 3)**

Además, se encontró que a 2 de los pacientes MFP se les realizó NGS (que evidenció mutaciones en MPL y JAK2-V617F, y otros genes que contribuyen a la patología como SRSF2, TET2 y SF3B1).

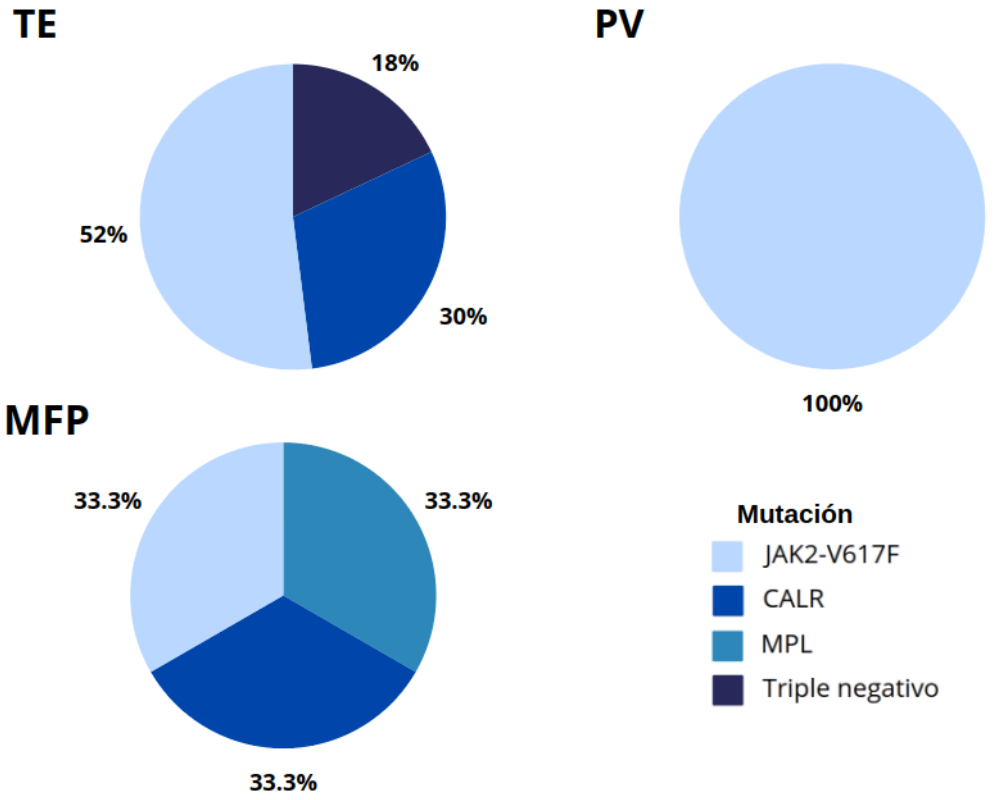


Figura 3. Estado mutacional

En cuanto a las comorbilidades, la más frecuente fue la HTA con una incidencia del 43% para los pacientes diagnosticados con TE, 75% para los diagnosticados con PV y 67% para los diagnosticados con MFP. El 55% del total de los pacientes presentaron HTA. Otras comorbilidades encontradas frecuentemente fueron tabaquismo (29%), dislipemia (24%), cardiopatía isquémica (18%) y DM (11%). Se encontraron otras comorbilidades de frecuencia variable en la población, como hipotiroidismo, enolismo, asma, EPOC, osteoporosis, Alzheimer, etc. **(Tabla IV)**

Tabla IV. Comorbilidades

	TE % (n)	PV % (n)	MFP % (n)	Total % (n)
HTA	43% (10)	75% (9)	67% (2)	55% (21)
Tabaquismo	30% (7)	33% (4)	0% (0)	29% (11)
Dislipemia	17% (4)	33% (4)	33% (1)	24% (9)
CI	13% (3)	25% (3)	33% (1)	18% (7)
DM	4% (1)	25% (3)	0% (0)	11% (4)
Otras	83% (19)	92% (11)	100% (3)	87% (33)

Riesgo y tratamiento según patología:

Trombocitemia esencial: el 13% fue de riesgo muy bajo, 13% bajo, 17% intermedio y 57% muy alto. Al debut, 82% de los pacientes fueron tratados con Hidroxiurea y AAS. El 9% de los pacientes no recibió tratamiento y no se cuenta con los datos de tratamiento al debut de 9% de los pacientes.

Como tratamiento de primera línea el 100% de los pacientes recibió AAS, 87% de los pacientes recibió Hidroxiurea en algún momento de su tratamiento, y 13% recibió Interferón 2a. **(Tabla V)**

Tabla V. Seguimiento TE

R-IPSET	**Muy bajo % (n)**	**Bajo % (n)**	**Intermedio % (n)**	**Alto % (n)**
	13% (3)	13% (3)	17% (4)	57% (13)
Tratamiento al debut	**No**		**Si**	
AAS	9% (2)		82% (19)	
Hidroxiurea	9% (2)		82% (19)	
Interferon 2a	91%(21)		0% (0)	
Plaquetaféresis	91% (21)		0% (0)	
Sin datos		9% (2)		
Tratamiento de primera línea	**No**		**Si**	
AAS	0% (0)		100% (23)	
Hidroxiurea	13% (3)		87% (20)	
Interferon 2a	87% (20)		13% (3)	
Plaquetaféresis	96% (22)		4% (1)	
Requiere tratamiento de segunda línea	**No**		**Si**	
	96% (22)		4% (1)	

Policitemia Vera: Presentaron en su mayoría un riesgo alto para el desarrollo de trombosis. Al debut, 83% de los pacientes recibieron flebotomías o eritroaferesis, 42% recibieron Hidroxiurea y 33% AAS. No se contaron con los datos de tratamiento al debut de uno de los pacientes. En cuanto al tratamiento de primera línea, 92% de los pacientes recibieron Hidroxiurea, 92% recibieron AAS y 75% flebotomías o eritroaferesis. **(Tabla VI)**

Tabla VI. Seguimiento PV

Riesgo de trombosis	**Bajo % (n)**	**Alto % (n)**
	8% (1)	92% (11)
Tratamiento al debut	**No % (n)**	**Si % (n)**
AAS	58% (7)	33% (4)
Hidroxiurea	50% (6)	42% (5)
Flebotomías/Eritroaféresis	8% (1)	83% (10)
Sin datos	8% (1)	
Tratamiento de primera línea	**No % (n)**	**Si % (n)**
AAS	8% (1)	92% (11)
Hidroxiurea	8% (1)	92% (11)
Flebotomías/Eritroaféresis	25% (3)	75% (9)
Requiere tratamiento de segunda línea	**No % (n)**	**Si % (n)**
	92% (11)	8% (1)

Mielofibrosis primaria: Un paciente fue catalogado como riesgo intermedio 1 y otro como riesgo intermedio 2. No se contó con los datos necesarios para categorizar al tercer paciente. Respecto al tratamiento, un paciente fue tratado con Hidroxiurea, Ruxolitinib, Lenalidomida/Prednisona, Talidomida/Prednisona, Eritropoyetina y recibió transfusiones de GR. Otro recibió Hidroxiurea y Eritropoyetina. Finalmente, el último no recibió tratamiento. Ningún paciente fue esplenectomizado ni se consideró candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

Metas. Al momento de recabar los datos, el 52% de los pacientes diagnosticados con TE cumplían con las metas terapéuticas, para PV esta cifra alcanzaba al 67% de los pacientes. En MFP el 100% de los pacientes alcanzaron las metas terapéuticas (según tratamiento). **(Tabla VII)**

Tabla VII. Logro de metas

Alcanza metas terapéuticas	**TE % (n)**	**PV % (n)**	**MFP % (n)**	**Total % (n)**
No	48% (11)	33% (4)	0% (0)	39% (15)

Abandona controles	4% (1)	17% (2)	-	8% (3)
Mala adherencia al tratamiento	9% (2)	17% (2)	-	11% (4)
Seguimiento y adherencia al tratamiento adecuados	9% (2)	0% (0)	-	5% (2)
Se desconoce adherencia al tratamiento	26% (6)	0% (0)	-	16% (6)
Si	52% (12)	67% (8)	100% (3)	61% (23)

Complicaciones: La complicación más frecuente tras la instauración del tratamiento fue la aparición de TV, con una incidencia de 18% en la población total. Se desarrolló un solo episodio de TA en una TE. En cuanto a las hemorragias, aparecieron en el 13% de los pacientes, siendo además la única complicación en aparecer en pacientes diagnosticados con MFP.

El 13% de los pacientes diagnosticados con TE presentaron SVWA en la evolución, mientras que otro 13% evolucionó a MFS. **(Tabla VIII)**

Tabla VIII. Complicaciones evolutivas

	TE % (n)	**PV % (n)**	**MFP % (n)**	**Total % (n)**
Trombosis venosa	17% (4)	25% (3)	0% (0)	18% (7)
Profunda en MMII	4% (1)	8% (1)	0% (0)	5% (2)
Profunda en sitios inusuales	9% (2)	0% (0)	0% (0)	5% (2)
Superficial en MMMI	4% (1)	17% (2)	0% (0)	8% (3)
Trombosis arterial	4% (1)	0% (0)	0% (0)	3% (1)
Cerebral	4% (1)	0% (0)	0% (0)	3% (1)
Hemorragias	9% (2)	17% (2)	33% (1)	13% (5)
Sd. VW adquirido	13% (3)	0% (0)	0% (0)	8% (3)
MFS	13% (3)	0% (0)	0% (0)	8% (3)
LMA	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)

8. DISCUSIÓN

Las NMCPN son un grupo de neoplasias hematológicas poco frecuentes relacionadas con hiperproducción de células hematopoyéticas diferenciadas en la médula ósea. La literatura expresa similitudes y diferencias entre las 3 entidades

que las componen, por lo que su análisis debe realizarse tanto de forma general como por subtipo.

Respecto a la incidencia, la TE fue la patología más frecuente, componiendo el 60% de la muestra, seguido de PV con un 32% y MFP con un 8%. *Salles et al* (26) describen una incidencia de 47,6% para TE, 27,5% para PV, 21,2% para MFP y 3,65% como no clasificadas. Esto ordena las patologías de la misma forma pero con porcentajes de incidencia diferentes. Si incluyéramos en la muestra a los pacientes excluidos alcanzariamos valores similares (49% para TE, 29,5% para PV, 16,5% para MFP y 5% no clasificadas).

La relacion por sexo encontrada fue de 71% para el sexo femenino contra 29% para el sexo masculino llegando a una relacion 2,22:1, esto es concordante por lo descripto en la literatura, con un predominio del sexo femenino de relacion 1,94:1. Por otro lado, la edad al diagnóstico tuvo una mediana de 64,5 años, consistente con la descripción clásica de que estas patologías se presentan con mayor frecuencia entre la sexta y séptima década de vida. Se ha descrito una mediana de edad al diagnóstico menor, de 59 años (26), mientras que *Valladares et al* (7) describe una mediana mayor, de 69 años.

Un tercio (34%) de los pacientes presentó TA y/o TV pre diagnóstico. La incidencia de TA fue superior a la de TV. En total, 26% de los pacientes tuvieron como motivo de consulta un evento trombótico, mientras que 2 pacientes ya se encontraban en seguimiento por hallazgo de plaquetas elevadas. Esto podría adjudicarse a presentaciones de difícil diagnóstico, falta de seguimiento por parte de los pacientes y ausencia de sospecha clínica por parte del personal de salud.

Salles et al (26) también describen una mayor incidencia de TA frente a TV pero con una incidencia de eventos trombóticos superior (41%) y que el 50% de estos eventos se dieron en el año previo al diagnóstico. A pesar de esto, refieren que su cohorte tiene una incidencia de eventos trombóticos superior a la descrita por otros autores, como *Enblom et al* (25%) y *Abdulkarim et al* (36%).

En relación a la PV, se constató en un mismo paciente 1 episodio de trombosis arterial coronaria y 3 episodios de trombosis venosa múltiple (2 trombosis venosa en miembro inferior y 1 trombosis en vena esplénica).

Las características paraclínicas al debut encontradas para la TE son consistentes, con hiperplaquetosis, mientras que en PV se evidencio eritrocitosis. *Salles et al*

(26) describen medias de paraclínica al debut concordantes para TE y PV, pero en MFP describe valores más altos de plaquetas (370.000 x 10^3/µL) y más bajos de leucocitos (8.200/µL). Esta diferencia puede atribuirse al tamaño pequeño de la muestra para este subtipo por lo que sería de esperar que una muestra más grande tuviera resultados similares a la literatura.

Respecto a la BMO, fue realizada en el 83% de los pacientes con TE, 42% de los pacientes con PV y 100% de los pacientes con MFP. *Valladares et al (7)* presentan para Chile un 34,8% de BMO realizadas para TE, 25% para PV y 56,8% para MFP. Podría argumentarse que en nuestro medio estos valores son más altos debido a que nuestra institución es un centro universitario donde el acceso a estudio BMO es posible y definido como prioritario.

Todos los pacientes tuvieron caracterización molecular, lo cual probablemente se debe a que nuestra institución es universitaria y presenta amplia disponibilidad de estudios moleculares. En comparativa, otras poblaciones describen que no se realizó CALR ni MPL a 11% de los pacientes JAK2 V617F negativos (26) e incluso casos en que no se realiza caracterización molecular (7).
La mutación más frecuente fue JAK2-V617F en el 100% de los casos de PV, 52% en TE y 33% en MFP. CALR en 30% de los pacientes diagnosticados con TE y 33% con MFP. MPL en el 33% de los pacientes diagnosticados con MFP. Finalmente, el 18% de los pacientes diagnosticados con TE fueron catalogados como triple negativos. No se encontró mutaciones JAK2-exón 12, lo cual es consistente con una presentación muy baja en la literatura y que la muestra fue 100% para JAK2 exón 14. *Salles et al* (26) describe 3 mutaciones JAK2-exon 12 en una muestra de 334 pacientes. La literatura describe resultados similares para TE y PV, con JAK2-V617F en el 50 a 60% de las TE y 97% de las PV, CALR en el 20 a 25% de las TE y un 10% de TE que son triple negativas.
Para MFP la literatura describe una presentación diferente, con un 60% de mutaciones JAK2-V617F, 20% de CALR y 5% de MPL, con 10-15% de triples negativos. Las diferencias para este subtipo pueden atribuirse nuevamente al tamaño de la muestra. (2-3-5-25)
Se destaca además la realización de NGS en nuestro medio, el cual en ocasiones es de importancia para definir estrategias asistenciales.

Respecto a las comorbilidades que se engloban como factores de riesgo cardiovascular, la HTA se posiciona en primer lugar incidiendo en un 55% de la muestra. El 60% de la población presenta al menos una comorbilidad, mientras que el 37% presenta múltiples comorbilidades. *Valladares et al* presenta datos similares, con 67% de la muestra presentando al menos una comorbilidad y siendo la HTA la más frecuente con 63% de incidencia. (7)

Mediante el score de riesgo R-IPSET se clasificó a las TE en un 13% de riesgo muy bajo, 13% bajo, 17% intermedio y 57% muy alto, similar a lo reportado por Salles et al. (26)
Al debut, 82% de los pacientes fueron tratados con Hidroxiurea y AAS. El 9% de los pacientes no recibió tratamiento y no se cuenta con los datos de tratamiento al debut de 9% de los pacientes. Como tratamiento de primera línea el 100% de los pacientes recibió AAS, 87% de los pacientes recibió Hidroxiurea en algún momento de su tratamiento, mientras que sólo 13% (2 pacientes) recibió Interferón 2a debido a deseo concepcional o peoria sintomática.
Un solo paciente fue tratado con plaquetaféresis, y posteriormente tratamiento de segunda línea con Anagrelide debido a refractariedad al tratamiento con Hidroxiurea. Estos datos se muestran acordes a las prácticas de tratamiento para TE. (3)

Respecto a PV, se clasificó al 92% de los pacientes como riesgo de trombosis alto. El tratamiento al debut consistió en flebotomías/eritroaféresis para el 83% de la población, Hidroxiurea para el 42% y AAS para el 33% de la población. Todos los pacientes recibieron al menos uno de los tratamientos.
En cuanto al tratamiento de primera línea, 92% de los pacientes recibieron Hidroxiurea en algún momento, 92% de los pacientes recibieron AAS y 75% flebotomías o eritroaferesis. Solo una paciente no recibió Hidroxiurea debido a negativa del paciente, y otra paciente no recibió AAS debido a alergia, recibiendo Clopidogrel como alternativa. Las prácticas terapéuticas descritas en nuestra población son acordes a las recomendaciones internacionales. (2)

Al momento de recabar los datos, el 52% de los pacientes diagnosticados con TE cumplían con las metas terapéuticas definidas, para PV esta cifra alcanzaba al 67% de los pacientes y en MFP el 100% de los pacientes alcanzaron las metas

terapéuticas. Los metas terapéuticas definidas por subtipo de NMCPN se encuentran en el apartado *Anexo II. Definiciones*.

Para TE, 48% de los pacientes que no alcanzan las metas terapéuticas se divide en: un paciente que suspende el tratamiento debido a intolerancia al AAS y toxicidad hematológica a la Hidroxiurea y que no instauró tratamiento de segunda línea, un paciente que abandona controles, 6 pacientes de quienes se desconoce la adherencia al tratamiento y 2 pacientes que refieren buena adherencia al tratamiento.

Para PV, 33% de los pacientes no alcanzan las metas terapéuticas. Se encontró que, de estos 4 pacientes, 2 presentan mala adherencia y 2 abandonaron controles.

Sobre el desarrollo de trombosis en la evolución, se encontró que solo dos de los pacientes que presentaron eventos trombóticos en la evolución, habían presentado eventos trombóticos peridiagnostico, por lo que no se puede hallar una correlación entre estos fenómenos. Hubo una mayor incidencia de trombosis venosa qué arterial, opuesto a lo ocurrido en el periodo peridiagnóstico.

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre el desarrollo de trombosis en la evolución y subtipo de NMCPN (p 0,63) la edad al diagnóstico (p 0,41), la presencia de comorbilidades cardiovasculares (p 0,19) ni el tipo de mutación (p 0,94). Esto concuerda con la planteado por *Salles et al* (25), aunque describen una leve correlación entre la edad menor a 60 años y el desarrollo de trombosis en la evolución (p 0,09) que no encontramos en nuestra población, donde la mayor incidencia de trombosis en la evolución se da en mayores de 60 pero sin significancia estadística (p 0,11).

En la evolución 13% de los pacientes presentaron hemorragias, número superior al descrito por *Salles et al* (5,3%). Al igual que en su investigación, no se encontró diferencias en la incidencia de hemorragia según subtipo de NMCPN.

El SDVW adquirido y la MFS se presentaron como complicación en 8% de la muestra para cada uno, apareciendo como complicación evolutiva exclusivamente en TE. *Salles et al* (26) describe una incidencia similar para MFS (7%) pero con incidencia equitativa entre TE y PV. Por otro lado, *Song et al (16)* describe una incidencia muy superior para SDVW adquirido, de 31,3% de los pacientes. Las diferencias encontradas podrían adjudicarse a que toda la población de su investigación fue estudiada en búsqueda de SDVW adquirido,

mientras que en nuestro medio solo se estudia frente a sospecha clínica o un nivel de plaquetas superior a 1.000.000 $x10^3/\mu L$.

En nuestra investigación, ningún paciente desarrolló LMA. La literatura habla de cifras de progresión en 10 años bajas en PV y TE, y de 10 a 20% en MFP. Sugiere además una alta mortalidad. (15) Teniendo esto en cuenta, podría explicarse la ausencia de LMA en nuestra muestra debido al bajo porcentaje de MFP y a la exclusión de pacientes fallecidos.

Conclusiones y perspectivas

Se encontró que la forma de presentación de estas patologías en nuestro medio es similar a la reportada por la literatura. El principal origen de los diagnósticos está vinculado a hallazgos incidentales derivados de exámenes de paraclínica, lo que es coherente con una amplia proporción de individuos que pueden estar asintomáticos por largos periodos de tiempo. La mutación JAK2-V617F fue la mutación más frecuente en los casos de TE y PV, consistente con lo reportado en la literatura.

Las modalidades de tratamiento fueron acordes con las indicaciones clínicas descritas en las pautas locales e internacionales y la mayoría de los pacientes alcanzó las metas terapéuticas, según cada patología.

Teniendo en cuenta la correcta implementación de las opciones terapéuticas y el acceso a terapias de segunda línea en caso de ser necesario, la adherencia al tratamiento se presenta como un área en la que los profesionales de la salud deben intentar influir durante la consulta clínica dado que su modificación de esta llevaría a que una mayor proporción de pacientes logren sus objetivos terapéuticos.

Respecto a las complicaciones o posibles evoluciones, no se encontraron casos de LMA, la incidencia de SDVW adquirido fue bajo, si bien se evidenció casos de episodios de hemorragias superior a lo que se describe en la literatura. El desarrollo de trombosis fue similar al esperado sin correlación estadística con los parámetros comparados.

Finalmente, es importante remarcar que este estudio es una gran oportunidad para continuar estudiando las NMCPN en nuestro medio, con la posibilidad de añadir otros centros de referencia a futuras investigaciones, lo cual permitirá caracterizar mejor estas patologías en el Uruguay.

A conocimiento de los investigadores, este es el primer trabajo realizado en nuestro país que busca caracterizar globalmente las NMCPN. Mediante los datos recabados será posible continuar estudiando y ampliando la información obtenida para conseguir una representación casi total de estas patologías en nuestro medio, teniendo en cuenta la baja incidencia de estas y el tamaño poblacional de Uruguay.

Limitaciones: Los datos de los pacientes que habían sido asistidos en otra institución previo a su diagnóstico fueron incompletos. A su vez, algunas historias clínicas no contaban con el registro de todos los datos relevantes para nuestra investigación. La exclusión de los pacientes fallecidos limita el alcance de la investigación y los datos que se pueden extraer de esta, en particular con respecto a la sobrevida y causas de mortalidad.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Sarmento M, Ponte S, Monteiro MJ, Moura Z. Symptomatic burden amongst myeloproliferative neoplasm patients: mpn-10 prospective assessment in a portuguese cohort. Onco.news. 2021 Dec 4;(43):26–37.

2- Barranco-Lampón G, Martínez-Castro R, Arana-Luna L, Álvarez-Vera JL, Rojas-Castillejos F, Peñaloza-Ramírez R, et al. Polycythemia vera. Vol. 158, Gaceta Medica de Mexico. Academia Nacional de Medicina; 2022. p. 11–6.

3- Barranco-Lampón G, Martínez-Castro R, Arana-Luna L, Álvarez-Vera JL, Rojas-Castillejos F, Peñaloza-Ramírez R, et al. Trombocitemia esencial. Vol. 158, Gaceta Medica de Mexico. Academia Nacional de Medicina; 2022. p. 17–25.

4- Masarova L, Verstovsek S. The Evolving Understanding of Prognosis in Post-Essential Thrombocythemia Myelofibrosis and Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis vs Primary Myelofibrosis. Vol. 17, Clinical Advances in Hematology & Oncology; 2019.

5- Barranco-Lampón G, Martínez-Castro R, Arana-Luna L, Álvarez-Vera JL, Rojas-Castillejos F, Peñaloza-Ramírez R, et al. Myelofibrosis: diagnosis and treatment. Vol. 158, Gaceta Medica de Mexico. Academia Nacional de Medicina; 2022. p. 26–37.

6- Shallis RM, Zeidan AM, Wang R, Podoltsev NA. Epidemiology of the Philadelphia Chromosome-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms. Vol. 35, Hematology/Oncology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2021. p. 177–89.

7- Valladares Ximena, Benavente Rafael, Rojas Christine, Peña Camila, Valenzuela Rodrigo, Monardes Virginia et al . Características clínicas y epidemiológicas de las neoplasias mieloproliferativas Philadelphia negativas en el sistema público de salud de Chile. Rev. Méd. Chile. 2021; 149(11): 1532-1538.

8- Titmarsh GJ, Duncombe AS, Mcmullin MF, O'Rorke M, Mesa R, de Vocht F, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. American Journal of Hematology. 2014;89(6):581–7.

9- Vannucchi, A. , Guglielmelli, P. Molecular prognostication in MPN in 2022. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 225; 2022.

10- Mina AA, Stein B. Next-Generation Sequencing in Myeloproliferative Neoplasms: Is This Indicated in All Patients? Curr Hematol Malig Rep. 2019 Jun;14(3):137-144.

11- Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: Revised management recommendations from European LeukemiaNet. Vol. 32, Leukemia. Nature Publishing Group; 2018. p. 1057–69.

12- Thapa, B., Fazal, S., Parsi, M., & Rogers, H. J. Myeloproliferative Neoplasms. In *Stat Pearls*. StatPearls Publishing; 2023

13- Rungjirajittranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P, Siritanaratkul N, Ruchutrakool T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. BMC Cancer; 2019 Feb 28;19(1).

14- Baumeister J, Chatain N, Sofias AM, Lammers T, Koschmieder S. Progression of myeloproliferative neoplasms (MPN): Diagnostic and therapeutic perspectives. Cells; 2021 Dec 1;10(12).

15- Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: A literature review of incidence and risk factors. Vol. 5, Blood Cancer Journal. Nature Publishing Group; 2015.

16- Song IC, Kang S, Lee MW, Ryu H, Lee HJ, Yun HJ, et al. Acquired von willebrand syndrome in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm. Blood Research; 2023 Mar 1;58(1):42–50.

17- Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. 3er edición. 2020

18- Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, Gianelli U, Gangat N, Vannucchi AM, et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: myeloproliferative neoplasms. Vol. 98, American Journal of Hematology. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 166–79.

19- Gerds AT, Gotlib J, Ali H, Bose P, Dunbar A, Elshoury A, et al. Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2022 Sep 1;20(9):1033–62.

20- Yoon SY, Won JH. Novel therapeutic strategies for essential thrombocythemia/polycythemia vera. Blood Research. 2023 Apr 1;58:S83–9.

21- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Vol. 34, Leukemia. Springer Nature; 2020. p. 966–84.

22- Unidad Académica de Hematología Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina UDELAR. Algoritmos de tratamiento de patología hemato-oncológica. 2022. p 48-53

23- Mahmud M, Vasireddy S, Gowin K, Amaraneni A. Myeloproliferative Neoplasms: Contemporary Review and Molecular Landscape. Vol. 24, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.

24- Zhang Y, Han Y, Teng G, Du C, Gao S, Yuan W, et al. Incidence and risk factors for second malignancies among patients with myeloproliferative neoplasms. Cancer Medicine. 2023 Apr 1;12(8):9236–46.

25- JASP Team (2024). JASP (Version 0.19.0).[Computer software].

26- Seguro FS, Teixeira LLC, da Rosa LI, da Silva WF, Nardinelli L, Bendit I, et al. Risk factors and incidence of thrombosis in a Brazilian cohort of patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2020 May 1;49(4):667–72.

10. AGRADECIMIENTOS

El equipo de investigación agradece:
A las orientadoras, Dra. Mariana Stevenazzi y Dra. Eloisa Riva por su apoyo y disponibilidad durante el transcurso de la investigación.
Al equipo de la Cátedra de Hematología, por su buena disposición.
A Zaida y Alan, por su apoyo al grupo de investigación.

11. ANEXOS

1.VARIABLES CONSIDERADAS EN EL REGISTRO

DATOS DEMOGRÁFICOS		
VARIABLES	**TIPO**	**VALORES**
Subtipo de NMCPN	Cualitativa nominal	Policitemia Vera (PV) / Trombocitemia esencial (TE) / Mielofibrosis primaria (MFP)
Sexo biológico	Cualitativa nominal	Masculino / Femenino
Edad	Cuantitativa discreta	0 - 99 (Años)
Edad al diagnóstico	Cuantitativa discreta	0 - 99 (Años)
Residencia	Cualitativa nominal	Departamentos *
*Artigas, Salto, Canelones, Cerro Largo, Colonia, Durazno, Flores, Florida, Lavalleja, Maldonado, Montevideo, Paysandu, Río Negro, Rivera, Rocha, San José, Soriano, Tacuarembo, Treinta y Tres.		

ESTADO MUTACIONAL		
VARIABLES	**TIPO**	**VALORES**
Caracterización molecular	Cualitativa	Si / No
JAK2-V617F	Cualitativa nominal	Positivo / Negativo / No se realiza
CALR	Cualitativa nominal	Positivo / Negativo / No se realiza
MPL	Cualitativa nominal	Positivo / Negativo / No se realiza
Triple negativo	Cualitativa nominal	Si / No

COMORBILIDADES		
VARIABLES	**TIPO**	**VALORES**
Hipertensión arterial	Cualitativa nominal	Si / No
Diabetes mellitus	Cualitativa nominal	Si / No
Dislipemia	Cualitativa nominal	Si / No
Tabaquismo	Cualitativa nominal	Si / No
Cardiopatía isquémica	Cualitativa nominal	Si / No
Insuficiencia cardíaca	Cualitativa nominal	Si / No
Otras *	Cualitativa nominal	Si / No
*Asma, EPOC, Hipotiroidismo, Hipertiroidismo, etc.		

ANTECEDENTES		
VARIABLES	**TIPO**	**VALORES**
Trombosis arterial	Cualitativa nominal	Cerebral / Coronaria / Pulmonar/ Otros sitios / No
Trombosis venosa	Cualitativa nominal	Superficial / Profunda en MMII / Profunda en sitio inusual (cerebro, tórax, abdomen, etc) / No
Hemorragias	Cualitativa nominal	Mucoso / Cutáneo / Gastrointestinal / Otras (urinaria, genital, cerebral, etc).

CARACTERÍSTICAS AL DEBUT		
VARIABLES	**TIPO**	**VALORES**
Motivo de consulta	Cualitativa nominal	Síntomas* / Trombosis / Hemorragia / Hallazgo incidental / Desconocido
Esplenomegalia	Cualitativa nominal	Si / No / Desconocido
Hematocrito	Cuantitativa continua	%
Hemoglobina	Cuantitativa continua	g/dL
Leucocitos	Cuantitativa continua	célula/µL
Plaquetas	Cuantitativa continua	célula $x10^3$/µL
ECOG	Cualitativa ordinal	0 / 1 / 2 / 3 / 4
BMO	Cualitativa nominal	Si / No
BMO - Grado de fibrosis	Cualitativa ordinal	0 / 1 / 2 / 3 / No se realiza
BMO - Hipercelularidad	Cualitativa nominal	Si / No /No se realiza
*Rubicundez facial, prurito acuagénico, eritromelalgia, plenitud precoz, síntomas constitucionales, entre otros.		

SCORE DE RIESGO		
VARIABLES	**TIPO**	**VALORES**
POLICITEMIA VERA		
Riesgo desarrollo de trombosis	Cualitativa nominal	Bajo / Alto / Sin dato
TROMBOCITEMIA ESENCIAL		
R-IPSET	Cualitativa nominal	Muy bajo / Bajo / Intermedio / Alto / Sin dato
IPSET	Cualitativa nominal	Bajo / Intermedio / Alto / Sin dato
MIELOFIBROSIS PRIMARIA		
DIPSS	Cualitativa nominal	Bajo / Intermedio-1 / Intermedio-2 / Alto / Sin dato

TRATAMIENTO POLICITEMIA VERA		
VARIABLES	**TIPO**	**VALORES**
Tratamiento al debut		
Flebotomía/Eritroaféresis	Cualitativa nominal	Si / No
AAS	Cualitativa nominal	Si / No
Hidroxiurea	Cualitativa nominal	Si / No
Tratamiento de primera línea		
Flebotomía	Cualitativa nominal	Si / No
AAS	Cualitativa nominal	Si / No
Hidroxiurea	Cualitativa nominal	Si / No
Tratamiento de segunda línea	Cualitativa nominal	Si/No
Logro de metas	Cualitativa nominal	Si / No / Desconocido

TRATAMIENTO TROMBOCITEMIA ESENCIAL		
VARIABLES	**TIPO**	**VALORES**
Tratamiento al debut		
AAS	Cualitativa nominal	Si / No
Hidroxiurea	Cualitativa nominal	Si / No
Interferon 2a	Cualitativa nominal	Si / No
Plaquetoféresis	Cualitativa nominal	Si / No
Tratamiento de primera línea		
AAS	Cualitativa nominal	Si / No
Hidroxiurea	Cualitativa nominal	Si / No
Interferon 2a	Cualitativa nominal	Si / No
Plaquetoféresis	Cualitativa nominal	Si / No
Tratamiento de segunda línea	Cualitativa nominal	Si/No
Logro de metas	Cualitativa nominal	Si / No / Desconocido

TRATAMIENTO MIELOFIBROSIS PRIMARIA		
VARIABLES	**TIPO**	**VALORES**
Síntomas constitucionales y/o esplenomegalia		
Hidroxiurea	Cualitativa nominal	Si / No
Ruxolitinib	Cualitativa nominal	Si / No
Esplenectomía	Cualitativa nominal	Si/No
Anemia		
Eritropoyetina	Cualitativa nominal	Si / No
Talidomida + Prednisona	Cualitativa nominal	Si / No
Lenalidomida + Prednisona	Cualitativa nominal	Si / No
Danazol	Cualitativa nominal	Si / No
Transfusiones GR	Cualitativa nominal	Si / No
Curativo		
Alo TPH	Cualitativa nominal	Si / No
Logro de metas	Cualitativa nominal	Si / No

COMPLICACIONES		
VARIABLES	**TIPO**	**VALORES**
Trombosis arterial	Cualitativa nominal	Cerebral / Coronaria / Pulmonar/ Otros / No
Trombosis venosa	Cualitativa nominal	Superficial / Profunda en MMII / Profunda en sitio inusual* / No
Hemorragia	Cualitativa nominal	Si / No
SDVW adquirido	Cualitativa nominal	Si / No
LMA	Cualitativa nominal	Si / No
Tiempo transcurrido de diagnóstico inicial a LMA	Cuantitativa discreta	0-99 (Años)
MFS	Cualitativa nominal	Si / No
Tiempo transcurrido de diagnóstico inicial a MFS	Cuantitativa discreta	0-99 (Años)
*Cerebro, tórax, abdomen, otros.		

2.DEFINICIONES

Accidente cerebrovascular	Producto de la interrupción del flujo sanguíneo en una parte del cerebro.
Anemia	Disminución de la hemoglobina por debajo de 13 g/dL en hombres y 12 g/dL en mujeres.
Biopsia de médula ósea	Procedimiento que permite extraer y analizar la médula ósea.
Células hematopoyéticas	Células que se obtienen a partir de la proliferación y diferenciación de las células madre hematopoyéticas.
Diabetes mellitus	Niveles de azúcar en sangre anormalmente elevados.
Dislipemia	Trastornos en los lípidos en sangre, dado por hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia.
Eritrocitosis	Aumento de la masa de eritrocitos por encima de parámetros normales.
Esplenomegalia	Agrandamiento patológico del bazo.
Hipertensión arterial	Elevación de los niveles de presión arterial.
Hematopoyesis extramedular	Producción de células precursoras sanguíneas fuera de la médula ósea.
Hematocrito	Porcentaje de glóbulos rojos en la sangre.
Hemoglobina	Proteína en los glóbulos rojos que transporta oxígeno.
Hemorragia	Extravasación de sangre del lecho vascular dentro y/o fuera del organismo.
Leucocitos	Célula sanguínea que forma parte del sistema inmunitario, ayuda a combatir infecciones.
Leucocitosis	Glóbulos blancos en sangre por encima de 11.000 células/μL.
Megacariocitos	Células grandes de la médula ósea que mediante fragmentación de su citoplasma dan origen a las plaquetas.
Metas terapéuticas MFP	Corrección de anemia y manifestaciones clínicas (esplenomegalia, leucocitosis, trombocitosis y síntomas constitucionales).
Metas terapéuticas PV	Hematocrito por debajo de 45% y ausencia de eventos trombóticos en el último año.
Metas terapéuticas TE	Plaquetas por debajo de 600.000 células x 10^3/μL y ausencia de eventos trombóticos en el último año.
Mielofibrosis	Formación de tejido fibroso excesivo en la médula ósea con reemplazo de células hematopoyéticas y hematopoyesis extramedular consiguiente.

Trombocitosis	Plaquetas en sangre por encima de 600.000 células x 10^3/µL
Trombosis	Formación de un coágulo de sangre en un vaso sanguíneo.
Plaquetas	Célula sanguínea que desempeña un papel fundamental en el proceso de coagulación.
Periodo peridiagnóstico	Abarca desde el año previo a la primer sospecha diagnóstica hasta la instauración del tratamiento