

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO Y CLÍNICO DE LAS NEOPLASIAS
MIELOPROLIFERATIVAS CRONICAS CROMOSOMA FILADELFIA
NEGATIVO EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL RAFAEL
ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA DEL AÑO 2011-2016

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado de Especialidades Médicas, para optar por la Especialidad de
Hematología.

CRISTINA ACON SOLANO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2018

DEDICATORIA

A Leo por ser mi apoyo incondicional.

A mis padres, por darme las herramientas necesarias para mi formación.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Richmond por ser parte de mi inspiración y un ejemplo a seguir.

A todos los profesores, por sus enseñanzas durante este tiempo.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar a la Especialidad de Hematología”

Dr.

Decana del Sistema de Estudios de Posgrados.

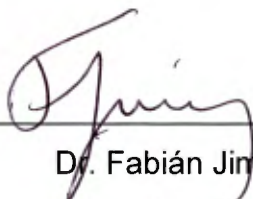


Dr. Juan Enrique Richmond Navarro

Director de Tesis

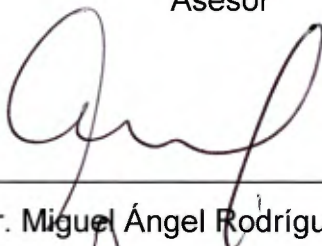
Coordinador Nacional del Posgrado de Hematología

Coordinador Local de Hematología, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia



Dr. Fabián Jiménez.

Asesor



Dr. Miguel Ángel Rodríguez Pineda

Asesor



Cristina Acón Solano

Candidata

iv

RESUMEN

Introducción: las neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo (NMPC Ph-) como lo son la policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP). Son trastornos poco frecuentes en la población mundial y así en nuestro medio. Se estima una incidencia de 2,8 por 100 mil habitantes en PV, 1,5 a 2,4 pacientes por 100 mil habitantes en TE y en el caso de mielofibrosis de 1 por 100 mil habitantes. A pesar de ser una neoplasia crónica existe riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda, transformación a mielofibrosis secundaria y desarrollo de fenómenos trombóticos que complican la evolución y el pronóstico de los pacientes. Por lo cual es necesario establecer nuestro propio perfil epidemiológico, determinar las principales características clínicas y sociodemográficas así como las complicaciones más frecuentes para una valoración más oportuna y definir estrategias terapéuticas a tiempo.

Materiales y métodos: este es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo de corte transversal, en el cual se realizó una revisión de los expedientes de los pacientes registrados con diagnóstico de policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP) según los criterios de la WHO 2008 entre el 1 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2014, con el fin de establecer las características clínicas de la enfermedad y las características sociodemográficas de la población.

Resultados: la población total fue de 59 pacientes, de los cuales 68% eran mujeres, más del 39% con edades por arriba de los 70 años. La mayor parte procedentes de las provincias de San José y Limón. Respecto a las características clínicas, la patología más frecuente fue trombocitemia esencial (TE), seguido por policitemia vera y mielofibrosis primaria. El 90% de los pacientes no presentaron antecedentes trombóticos al diagnóstico. La media de hemoglobina fue 11,0 g/dl, 19,7 g/dl y 14,0 g/dl en MFP, PV y TE respectivamente. La media más alta de plaquetas fue TE con 1.222.189/ul, no existió diferencia significativa con respecto a los leucocitos. En la mayoría la reacción eritroblastica estuvo ausente al igual

que la esplenomegalia y la eritromelalgia la variable menos registrada. En la mayoría de las patologías la mutación del gen *JAK 2* estuvo presente. Solamente un caso evoluciono a mielofibrosis secundaria, ninguno a leucemia aguda y 3 pacientes presentaron complicaciones trombóticas. No se obtuvo información en el 27% de la población para el seguimiento establecido.

Conclusiones: en nuestra población la NMPC Ph negativa más frecuente fue la trombocitemia esencial, predomino el sexo femenino mayor de 70 años. La mutación del gen *JAK2* estuvo presente en la mayoría de la población. Solamente un paciente evoluciono en dos años de seguimiento a mielofibrosis secundario a TE. Se obtuvo un promedio de sobrevida de 6,8 años y sobrevida global de 9 años con tendencia a ser menor en MFP.

INDICE

Contenido	Página
Portada	i
Dedicatoria	ii
Agradecimiento	iii
Hoja de aprobación	iv
Resumen	v
Índice	vii
Índice de cuadros	x
Índice de figuras	xv
Lista de abreviaturas	xvi
1. Introducción	1
1.1 Justificación	1
1.2 Propósito del estudio	1
1.3 Antecedentes	1
Generalidades	1
Epidemiología	2
Policitemia Vera	2
Trombocitemia esencial	2
Mielofibrosis primaria	3

Contenido	Página
Etiopatogenia	4
Presentación clínica	5
Diagnóstico	7
Criterios diagnósticos de la Trombocitemia Esencial según la WHO	9
Criterios diagnósticos de la Mielofibrosis primaria según la WHO	11
Grado de mielofibrosis	12
Progresión a leucemia aguda o mielofibrosis secundaria	13
Criterios diagnósticos para mielofibrosis secundaria a Policetemia vera	13
Criterios diagnósticos para mielofibrosis secundaria a Trombocitemia esencial	14
2. Objetivos	15
2.1 Objetivo general	15
2.2 Objetivos específicos	15
3. Materiales y métodos	16
3.1 Diseño y procedimientos	16
3.2 Análisis estadísticos	17
4. Resultados	18

Contenido	Página
4.1 Características epidemiológicas de la población	19
4.2 Características clínicas de la enfermedad	22
4.3 Características de evolución clínica	30
5. Discusión	37
5.1 Características de la población	37
5.2 Características de la enfermedad	38
5.3 Evolución clínica de los pacientes con NMCP Ph-	41
6. Conclusiones	42
7. Recomendaciones	43
8. Bibliografía	44
Anexos	50

INDICE DE CUADROS

Cuadro	Título	Página
1	Características sociodemográficas de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014.	20
2	Distribución de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico y variables sociodemográficas.	21
3	Distribución de los antecedentes de enfermedad tromboembólica en los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014	24
4	Promedio de hemoglobina, plaquetas y leucocitos de los pacientes con síndromes mieloproliferativos cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico.	25
5	Distribución de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico y presencia de la mutación JAK..	26

Cuadro	Título	Página
6	Características clínicas de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico y presencia de reacción leucoeritroblastica.	27
7	Características clínicas de los pacientes con neoplasias Mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico y presencia de esplenomegalia.	28
8	Características clínicas de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico y presencia de eritromelalgia.	29
9	Evolución clínica de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico y transformación leucémica	30
10	Evolución clínica de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico y mielofibrosis secundaria.	31

Cuadro	Título	Página
11	Evolución clínica de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico y complicaciones trombóticas.	32
12	Promedio de sobrevida de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2016, según diagnóstico.	34

INDICE DE FIGURAS

Figura	Título	Página
1	Distribución anual de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014	19
2	Distribución según diagnóstico de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014	22
3	Distribución de los antecedentes de enfermedad tromboembolica en los pacientes con neoplasias Mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014.	23
4	Seguimiento de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014.	33
5	Sobrevida global de los pacientes con neoplasias Mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2016.	35
6	Sobrevida global de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2016, según diagnóstico.	36

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>ASXL1</i> gen	<i>Additional Sex Combs Like 1, Transcriptional Regulator</i>
BCR-ABL1	Es un gen de fusión que se produce por 2 cromosomas el 9 y 22
BM	Médula ósea
<i>CALR</i>	Gen de la calreticulina
CBL	Casitas B-lineage Lymphoma
EPO	Eritropoyetina
<i>EZH2</i>	<i>Enhancer of zeste homolog 2</i>
F	Fenilalanina por una ()
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocito y macrófago
ICT	Isquemia cerebral transitoria
<i>JAK2</i>	Janus kinase 2
<i>JAK2V617F</i>	Mutación que cambia una guanina por una timidina en el nucleótido 1849 que está localizado en el exón 14 del gen <i>JAK2</i>
<i>JAK-STAT</i>	<i>Vía de señalización que involucra las proteínas JAK y STAT</i>
JH2	Dominio pseudoquinasa
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMC	Leucemia mieloide crónica
LNK	Lymphocyte Adaptor Protein
<i>MPL</i>	<i>Receptor de trombopoyetina</i>
MFP	Mielofibrosis primaria
NMPC Ph-	Neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo
PV	Policitemia vera
SH2	
SNC	Sistema nervioso central
TE	Trombocitemia esencial
<i>TET2</i>	<i>Ten eleven Translocation-2</i>
TPO	Trombopoyetina
V	Valina
WHO	Organización Mundial de la Salud

1. Introducción:

1.1 Justificación:

En nuestro medio existe una importante carencia respecto a estudios que determinen las características epidemiológicas y clínicas en general de la mayoría de las neoplasias hematológicas, sin embargo existe menos información de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo ya que se trata de un diagnóstico infrecuente. Por lo tanto tampoco se cuenta con datos objetivos que documenten la evolución clínica. De esta forma es importante esclarecer las características de nuestra población para realizar conductas terapéuticas oportunas.

1.2 Propósito del estudio:

¿Cuál es el perfil epidemiológico y clínico de las neoplasias Mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia período 2011-2016.?

1.3 Antecedentes:

Generalidades:

Se refiere al grupo de desórdenes clonales de la célula madre hematopoyética, de naturaleza proliferativa, usualmente con medula hiper celular y con elevación de una o más líneas celulares. Presentan curso crónico e insidioso, en algunos casos con una evolución a falla medular y al desarrollo de leucemia mieloide aguda. Se incluirán estas 3 patologías, Trombocitemia esencial, Policitemia Vera, Mielofibrosis primaria. ^{(19) (15) (3)}

Epidemiología:**Policitemia Vera:**

La policitemia vera es la más común de las policitemias primarias. Estudios refieren una tasa de incidencia sub reportada, sin embargo los que presentan series más grandes son los suecos, con la tasa de incidencia más alta de 2-3 por 100.000 por año. La tasa de prevalencia reportada en Estados Unidos es de 44 a 57 por 100 mil por año, mientras que en Europa es de 5 a 30 por 100 mil por año^(1,20).

La prevalencia de PV, es mayor en judíos, americanos y menor proporción en americanos africanos. La incidencia es mayor en los judíos originados en Europa Este y Central. Existe una muy baja incidencia reportada en la población japonesa asociada a diversos factores protectores^(7, 27, 35).

No existe predilección en sexo. La edad promedio de aparición es de 60 años en el 60% de los pacientes, sin embargo se puede presentar en pacientes femeninas de 30 años en un 10% de la población⁽³⁵⁾. Apesar de la predisposicion familiar no existe relación hereditaria⁽³⁵⁾.

Trombocitemia esencial:

Los rangos de incidencia mayor son de 0,38 a 2 por 100 mil habitantes por año. El estudio que ha demostrado una incidencia más alta fue realizado en Francia, reportando una tasa de 2 por 100 mil habitantes por año, muy similar la incidencia de la población suiza de 1,5 /100.000 habitantes⁽⁶⁾ con una prevalencia en Estados Unidos de 38 a 57 por 100 mil habitantes por año y en Europa de 4 a 24 por 100 mil habitantes. Sin embargo son pocos los estudios que reportan prevalencias tanto en Estados Unidos como en Europa⁽²²⁾.

En cuanto a la edad, la mediana de aparición es de 65 a 70 años, se han reportado series que documentan una edad menor, durante la tercera o cuarta década de vida. Existe predilección por género femenino 1,6 mujeres/hombre ⁽²²⁾.

Mielofibrosis primaria:

La incidencia de la MFP se estima 0,1 a 1 caso nuevo por 100.000 habitantes por año. Estudios más recientes en Estados Unidos refieren una incidencia de 1 por 100.000 habitantes por año y una prevalencia de 4 a 6 por 100.000 por año. Ocurre con mayor frecuencia en la sexta y la séptima década de la vida, edad media de presentación 69 años en el Reino Unido y 79 años en Suiza⁽²²⁾. Se estima una mayor incidencia en hombres 0,32 a 0,9/100.000 habitantes por año, con respecto a 0,2 a 0,7/100.000 habitantes por año en mujeres^(7, 22).

Cabe destacar que las diferencias epidemiológicas estimadas para las NMPC Ph-se deben a los cambios en los criterios diagnósticos en el tiempo, limitaciones en el datos de registro, incluyendo fuentes, datos extraviados o sub reportados, además se debe considerar que al ser patologías catalogadas como raras las poblaciones sometidas a estudios usualmente son pequeñas. La patología con una variación mayor en la incidencia es la TE, esto se debe principalmente a problemas con el diagnóstico ya que en el pasado no existían criterios de laboratorios o clínicos para confirmar la presencia de TE, sino se trataba de un diagnóstico de exclusión. Fue hasta el 2005 con el descubrimiento de la mutación Janus kinase 2(*JAK2*) que vino a aclarar las bases de la enfermedad. También durante el transcurso del tiempo los criterios definitorios han evolucionado, dentro de ellos el conteo plaquetario uno de los principales ya que los valores iniciaron en $>600 \times 10^9 \text{ L}$ y actualmente se define por $> 450 \times 10^9 \text{ L}$. ⁽²²⁾

Etiopatogenia:

La presencia de la mutación *JAK2V617F* en las NMP, se considera uno de los principales ejes para el desarrollo de cualquiera de los síndromes mieloproliferativos. Esta mutación consiste en el cambio de una guanina por una timidina en el nucleótido 1849 que está localizado en el exón 14 del gen *JAK2*. Esta alteración resulta en el cambio del aminoácido 617 que en condiciones normales es una valina (V) por una fenilalanina (F). Este aminoácido se localiza en el dominio pseudocinasa JH2 de la proteína *JAK2* que tiene actividad inhibidora sobre el dominio cinasa⁽²⁸⁾. Como consecuencia de la mutación *JAK2V617F*, se produce una activación constitutiva de la proteína *JAK2* en ausencia de la unión del ligando al receptor hematopoyético, que provoca una activación permanente de esta vía de transducción de señales. La proteína *JAK2* que es una cinasa forma parte de la vía de transducción de señales *JAK-STAT* que utilizan los receptores de citocinas tipo I como el receptor de la EPO, G-CSF, GM-CSF o la TPO^(6, 23, 28).

Dicha mutación no es específica de una sola neoplasia mieloproliferativa crónica, se reporta de un 90 - 95% en pacientes con PV, 55% en pacientes con TE y un 65% de los pacientes con MFP^(19, 28).

Se han descrito además otras mutaciones presentes en los casos negativos para *JAK2V617F* como la mutación, en el exón 12 de *JAK2*. Su frecuencia se estima en un 2-3% del total de pacientes con PV. Estas mutaciones consisten en cambios puntuales, deleciones o inserciones que afectan a la zona de unión entre los dominios SH2 y JH2, y producen un efecto similar al de la mutación V617F.⁽²³⁾

Existen otras mutaciones como la del gen *MPL* receptor de la trombopoyetina⁽³³⁾, descrito en pacientes con mutación del *JAK2V617F* negativa portadores de mielofibrosis y también en pacientes con Trombocitemia esencial, no se ha documentado en pacientes con PV⁽¹⁹⁾.

Otras mutaciones relacionadas con la vía de activación del *JAK STAT*, la vía de LNK es un miembro de la familia de proteínas de adaptación las cuales regulan negativamente la activación de *JAK2* disminuyendo la señalización de la trombopoyetina, esta mutación se ha documentado en pacientes con NMPC atípicos. También la proteína CBL reguladora de la señal de transducción en la vía de señalización del *JAK STAT*, degradando el receptor de la eritropoyetina y trombopoyetina. Se describe hasta en un 6% en MF también en PV y TE. ⁽²⁵⁾

Recientemente se ha identificado mutaciones en el gen de la calreticulina (*CALR*). Esta proteína se localiza en el retículo endoplasmático y regula diferentes procesos celulares. Las mutaciones detectadas consisten en deleciones e inserciones que afectan al último exón del gen (el exón 9) y que provocan un truncamiento prematuro de la proteína. Las mutaciones de *CALR* se han descrito en el 50-70% de los pacientes con TE y MFP que no presentan ni mutaciones en *JAK2* ni en el gen *MPL*. ⁽¹⁷⁾

Presentación clínica:

En algunos casos no existe sintomatología, hasta que se documenta anormalidad en los resultados del hemograma, las manifestaciones clínicas están en relación a la producción excesiva de cada tipo de linaje celular⁽³⁾.

En pacientes portadores de Policitemia Vera dentro de la sintomatología principal se encuentra: mareos, fatiga, cefalea, prurito, sudoración excesiva, alteraciones visuales, parestesias, artralgiás, malestar abdominal, pérdida de peso, eventos trombóticos y hemorrágicos^(10,15).

Se presentan tanto eventos trombóticos como hemorrágicos. Los eventos trombóticos son frecuentes, dos tercios ocurren al diagnóstico y la mayoría ocurre durante el seguimiento en los primeros 10 años. Existe alto riesgo de eventos

hemorrágicos y trombóticos en pacientes no tratados. De un 30 – 40% de los pacientes con PV experimentan algún evento hemorrágico (epistaxis, gingivorragia, hematomas, sangrados digestivos o cerebrales). Dos tercios de los pacientes presentan eventos trombóticos arteriales, los más comunes son los eventos cerebrovasculares isquémicos, infartos agudos a miocardio e isquemia cerebral transitoria^(3, 15,33).

Puede ocurrir trombosis en sitios anatómicos inusuales como trombosis de venas esplacnicas, hepáticas, portales, esplénicas, cerebrales, cava o también trombosis intraventricular. El síndrome de Budd Chiari de alta severidad que se presenta de un 10 - 20%^(15, 29).

Los eventos neurológicos se presentan de un 60 a 80% de los pacientes con PV no tratados o poco controlados. Incluyen ICT, infartos cerebrales, hemorragias cerebrales, demencia fluctuante, síndrome confusional y trombosis de los senos venosos⁽²¹⁾.

El prurito generalizado se presenta aproximadamente en un 40% de los diagnosticados con PV el cual es intolerable al contacto con el agua y un factor que influye al empeoramiento es la deficiencia de hierro. Además la eritromelalgia, la cual se caracteriza por la sensación dolorosa quemante en las falanges digitales, empeora con el aumento de temperatura y mejora con el frío se observa en el 29% de los pacientes^(26, 33).

Al referirnos de la TE, los eventos trombóticos suceden de un 10 a un 22% y los eventos hemorrágicos de un 3 a 37% al diagnóstico. Durante el seguimiento medio de 11 años, se presentan de un 8 a un 31%, los eventos trombóticos y los hemorrágicos de un 8 a 14%^(9, 11).

Los síntomas vasomotores secundarios a las alteraciones microvasculares se reportan de un 13 a 40%, que incluyen cefalea, eritromelalgia, sincopes, parestesias acrales, alteraciones visuales, angina de pecho atípico, livido reticularis^(11, 30).

En cuanto a la mielofibrosis primaria, el síntoma principal es la fatiga extrema que ocurre de un 50 -70%, síntomas asociados a la esplenomegalia se describen de un 25-50%, y un menor porcentaje de 5-20% síntomas asociados al hipermetabolismo, algunos al diagnóstico se encuentran asintomáticos aproximadamente de 15-30%. Se destaca la esplenomegalia en el 90% de los pacientes y la hepatomegalia en el 40 al 70%^(36, 37).

Además se describe hipertensión pulmonar asociada a una sobrevida disminuida, prurito se presenta en un 16%. Los fenómenos tromboticos arterial o venosos, tienen una incidencia de aproximadamente 2 por 100 pacientes /año. Focos de hematopoyesis extramedular existe en casi todos los órganos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, infiltración urinaria, gastrointestinal, pulmonar y en SNC y afección periférica. Menos ocasional la afección en piel^(2, 13, 14, 18, 34).

Diagnóstico:

Los criterios diagnósticos de PV según la clasificación de las neoplasias hematológicas de la WHO 2008^{(1) (33)}.

Para el diagnóstico se requieren los 2 criterios mayores, o la presencia del primer criterio mayor y 2 criterios.

Criterios mayores:

1. Hemoglobina >18,5 g/dL en hombres.
Hemoglobina >16,5 g/dL en mujeres.
O aumento de la masa de globulos rojos. *
2. Presencia de la mutación JAK2V617F u otra mutación activadora de JAK2, como la del exón 12.

Criterios menores:

1. Biopsia de médula ósea que demuestre una hiper celularidad trilineal (panmielosis), para la edad del paciente, con proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica. Con megacariocitos maduros pleomorficos (diferencias en tamaño).
2. Eritropoyetina sérica por debajo del valor de referencia normal.
3. Formacion de colonia eritroide in vitro.

*Hemoglobina o hematocrito > Percentil 99 del rango de referencia específico de método por edad, sexo, altitud de residencia

o hemoglobina >17 g/dL en hombres, 15 g/dL en mujeres si está asociado con un aumento documentado y sostenido de al menos 2 g/dL del valor de referencia de una persona que no se puede atribuir a la corrección de la deficiencia de hierro

o elevada masa de glóbulos rojos? 25% por encima del valor promedio predicho normal.

Criterios diagnósticos de la Trombocitemia Esencial según la WHO 2008⁽¹⁾.

Requiere todos los cuatro criterios.

Criterios:

1. Trombocitosis persistente $\geq 450 \times 10^9/L$. *
2. Biopsia de médula ósea con predominio de megacariocitos maduros y de gran tamaño, con hiperlobulación de núcleos. Sin incremento significativo o desviación a la izquierda de la granulopoyesis o de la eritropoyesis.
3. No cumplir criterios de la WHO para LMC BCR ABL + §, PV †, MFP ‡, síndromes mielodisplásicos II u otras neoplasias mieloides.
4. Demostración de *JAK2 V617F*, o de otro marcador clonal, o en ausencia de *JAK2V617F*, no evidencia de trombocitosis reactiva ¶.

ET indica trombocitemia esencial; BM, médula ósea; WHO organización mundial de la salud, LMC, leucemia mieloide crónica y MFP, mielofibrosis primaria.

* Sostenido durante el proceso de evaluación.

† Requiere la falla de terapia de reemplazo con hierro que aumente el nivel de hemoglobina en rango de policitemia vera en presencia de ferritina sérica disminuida. Exclusión de policitemia vera se basa en los niveles de hemoglobina y hematocrito y la masa de glóbulos rojos no es requerida.

‡ Requiere la ausencia de fibrosis reticulina relevante, fibrosis de colágeno, leucoeritroblastosis sanguínea, o médula hiper celular acompañada de morfología de megacariocitos típica de mielofibrosis primaria megacariocitos pequeños a grandes con una relación núcleo / citoplasma aberrante, hipercromática, bulosos, o núcleos plegados irregularmente y agrupamiento denso.

§ Requiere la ausencia de BCR-ABL1.

II Requiere la ausencia de diseritropoyesis y disgranulopoyesis.

Las causas de la trombocitosis reactiva incluyen deficiencia de hierro, esplenectomía, cirugía, infección, inflamación, enfermedad del tejido conectivo, cáncer metastásico y trastornos linfoproliferativos. Sin embargo, la presencia de una condición asociada con la trombocitosis reactiva no excluye la posibilidad de ET si se cumplen otros criterios.

Criterios diagnósticos de Mielofibrosis primaria según la WHO 2008⁽¹⁾.

Diagnóstico requiere cumplir todos los 3 criterios mayores y 2 criterios menores.

<p>Criterios mayores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Biopsia medular con proliferación de megacariocitos atípicos*, acompañados de fibrosis reticulínica y/o colágena, o en ausencia de fibrosis reticulínica significativa, los cambios de los megacariocitos deben estar acompañados de aumento en la celularidad de la medula ósea, caracterizada por proliferación granulocítica y por en ocasiones disminución de eritropoyesis (ejemplo. Enfermedad en fase prefibrotica celular) 2. No cumplir criterios de la WHO para policitemia vera†, leucemia mieloide crónica‡ BCR ABL +, síndromes mielodisplásicos§ o neoplasias mieloides. 3. Demostración de JAK2 V617F, MPL, u otro marcador clonal en ausencia de los marcadores clonales anteriores, sin evidencia de fibrosis medular secundaria a infección, trastorno autoinmune u otras enfermedades crónicas afección inflamatoria, leucemia de células peludas u otra neoplasia linfoide, malignidad metastásica o mielopatías tóxicas (crónicas) II.
<p>Criterios menores:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia no atribuida a otra comorbilidad. ¶ 2. Esplenomegalia palpable. ¶ 3. Aumento del nivel de lactatodeshidrogenasa sérica. ¶ 4. Leucoeritroblastosis. ¶

*Megacariocitos de pequeños a grandes con una relación núcleo / citoplasma aberrante y núcleos hipercromáticos, bulbosos o plegados irregularmente y agrupamiento denso.

† Requiere el fracaso de la terapia de reemplazo con hierro aumente el nivel de hemoglobina en el rango de policitemia vera en presencia de ferritina sérica disminuida. Exclusión de policitemia vera se basa en los niveles de hemoglobina y hematocrito. Masa de glóbulos rojos no es requerida.

‡ Requiere la ausencia de BCR-ABL1.

§Requiere la ausencia de diseritropoyesis y disgranulopoyesis.

|| Debe señalarse que los pacientes con afecciones asociadas a mielofibrosis reactiva no son inmunes a mielofibrosis primaria, y el diagnóstico debe ser considerado en tales casos si se cumplen otros criterios.

¶ El grado de anormalidad podría estar limítrofe o marcado.

Grado de mielofibrosis. (1)

MF 0	Biopsia de medula ósea normal.
MF 1	Perdida de la red de reticulina con muchas intersecciones especialmente en áreas perivasculares.
MF2	Reticulina aumentada, difusa e intensa. Con intersecciones extensas ocasionalmente con paquetes de fibras delgadas la mayoría con colágeno y o osteoesclerosis focal.
MF 3	Reticulina densa y difusa con intersecciones extensas y paquete de fibras de colágeno usualmente con osteoesclerosis.

Progresión a leucemia aguda o mielofibrosis secundaria:

El proceso de transformación leucémica tiene una importancia clínica relevante tanto para el tratamiento como para el pronóstico del paciente.

Muchos estudios sugieren que la presencia de alteraciones genéticas como *TET2*, *EZH2* y *ASXL1* aumenta el riesgo de LMA secundaria. La presencia de mutaciones en *TP53* en pacientes con NMPC Ph- está estrechamente relacionado con progresión a LMA. En modelos animales se ha descrito que la pérdida de *TP53* conlleva acelerar la mutación del *JAK 2* y su evolución a LMA.

Se describe un riesgo de transformación a mielofibrosis de un 12 a 21%, a leucemia aguda de un 7% en 20 años en los pacientes con PV, puede ocurrir transformación leucémica en un 5 al 20% en pacientes con MFP. La transformación en pacientes con trombocitemia esencial es muy baja en los primeros 10 años, 2% para leucemia y menos del 5% para mielofibrosis secundaria, sin embargo, existe un aumento conforme avanza la enfermedad.

(4, 5, 8, 12, 16, 24, 31)

Criterios diagnósticos para mielofibrosis secundaria a policitemia vera⁽¹⁾:

Criterios requeridos: (A)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico previo de policitemia vera según la WHO. 2. Fibrosis medular grado 2-3 (escala de 0 a 3) o grado 3-4 (escala de 0 a 4).
Criterios adicionales se requieren ≥ 2 (B)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia o disminución mantenida de flebotomías (en ausencia de tratamiento citorreductor) o de tratamiento citorreductor para la eritrocitosis. 2. Síndrome leucoeritroblástico. 3. Aumento de la esplenomegalia palpable > 5 cm del valor basal o esplenomegalia palpable de nueva aparición.

4. Aparición de más de uno de los siguientes tres síntomas constitucionales**.

***Grado 2-3 fibrosis:** red de fibra difusa, a menudo gruesa sin evidencia de colagenización (tinción con tricrómico negativo) o red difusa de fibra gruesa con áreas de colagenización (tinción tricrómica positiva). **Grado 3-4 fibrosis:** difuso y aumento denso de la reticulina con extensas intersecciones, ocasionalmente con solo haces focales de colágeno y / o osteosclerosis focal o difusa y aumento denso de reticulina con extensas intersecciones con haces gruesos de colágeno, a menudo asociados con osteosclerosis significativa.

**Pérdida de peso > 10% en 6 meses, sudación nocturna, fiebre no explicada > 37,5°C

Criterios diagnosticos para mielofibrosis secundaria a Trombocitemia esencial⁽¹⁾:

Criterios requeridos: (A)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnostico previo de TE 2. Fibrosis medular
Criterios adicionales se requieren ≥ 2 (B)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Anemia o disminución mantenida de flebotomías (en ausencia de tratamiento citorreductor) o de tratamiento citorreductor para la eritrocitosis. 2. Síndrome leucoeritroblástico. 3. Aumento de la esplenomegalia palpable > 5 cm del valor basal o esplenomegalia palpable de nueva aparición. 4. Aparición de más de uno de los siguientes tres síntomas constitucionales**.

* **Grado 2-3 fibrosis:** red de fibra difusa, a menudo gruesa sin evidencia de colagenización (tinción con tricrómico negativo) o red difusa de fibra gruesa con áreas de colagenización (tinción tricrómica positiva). **Grado 3-4 fibrosis:** difuso y aumento denso de la reticulina con extensas intersecciones, ocasionalmente con solo haces focales de colágeno y/o osteosclerosis focal o difusa y aumento denso de reticulina con extensas intersecciones con haces gruesos de colágeno, a menudo asociados con osteosclerosis significativa.

**Pérdida de peso > 10% en 6 meses, sudación nocturna, fiebre no explicada > 37,5°C

Es por ende, que existe un aumento de las neoplasias hematológicas en la población mundial y en nuestro país no es la excepción por lo cual es de suma importancia reconocer la epidemiología local y el impacto de las complicaciones en nuestra población.

2 Objetivos:

2.1 Objetivo general:

- Describir la población diagnosticada con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia período 2011- 2014.

2.2 Objetivos específicos:

- Determinar las características sociodemográficas de la población diagnosticada.

- Identificar las características clínicas más frecuentemente asociada de la población diagnosticada con NMPC Ph (-).
- Describir la evolución clínica de los pacientes diagnosticados.

3. Materiales y métodos:

3.1 Diseño y procedimientos:

Este es un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal. Se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes registrados con diagnósticos de síndrome mieloproliferativo crónico cromosoma Filadelfia negativo entre el 1 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2014.

Se utilizó la información obtenida con el instrumento de recolección de datos diseñado para tal efecto (Ver anexo 1) no se hizo cálculo de muestra sino que se consideró todos los pacientes con diagnóstico de NMPC Ph - según criterios de inclusión detallados a continuación:

Criterios de inclusión:

Se incluirán a todos los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de NMPC Ph(-) del 2011 al 2014, que cuenten con una biopsia, aspirado de medula ósea hemograma y examen físico compatible con dicho diagnóstico según criterios de la WHO 2008.

Criterios de exclusión:

Pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión establecidos anteriormente.

Se organizó los pacientes según diagnóstico, variables clínicas (antecedentes de enfermedad tromboembólica, valores de hemograma, presencia o no de reacción leucoeritroblástica, esplenomegalia y eritromelalgia además de detección de la mutación *JAK2*) y variables sociodemográficas (genero, edad y procedencia).

Una vez obtenidos los datos se dio seguimiento por 2 años para documentar complicaciones trombóticas, evolución a leucemia mieloide aguda o mielofibrosis secundaria.

Este protocolo fue aprobado en el Comité Ético científico del Hospital Dr. Raúl Blanco Cervantes en la sesión número 31- 2017, con el número de protocolo CEC 12-2017.

3.2 Análisis estadístico:

Las técnicas estadísticas utilizadas para el análisis de la información incluyen métodos de estadística descriptiva y estadística analítica como figuras y medidas de resumen.

Para las variables sociodemográficas se utilizó estadística descriptiva, mientras que para las variables clínicas además de la estadística descriptiva se aplicó análisis de varianza.

Por ultimo para las variables de sobrevivida global se trazaron curvas de Kaplan-Meier.

4. Resultados

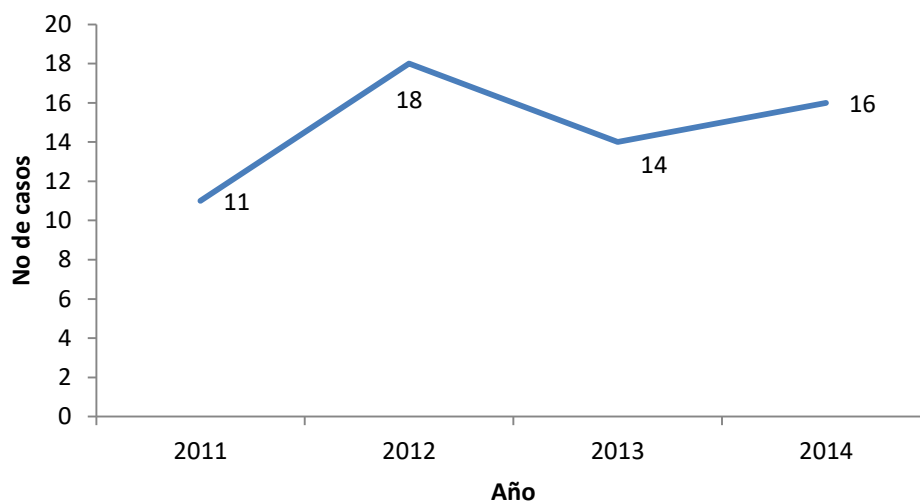
Se obtuvo una lista inicial de pacientes a los cuales se les había solicitado el estudio del gen *JAK2* en sospecha de neoplasia mieloproliferativa o como diagnóstico diferencial, facilitada por el Dr. Carlos Santamaría del Laboratorio de Biología molecular del Hospital Nacional de Niños, se identificaron un total de 209 pacientes. Tras la solicitud al servicio de archivo del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia se recuperaron 185 expedientes mientras que 24 expedientes no pudieron revisarse ya que se encontraban extraviados. De los 185 recuperados, 126 no cumplían con los criterios de inclusión, por dos razones principales:

1. La prueba del gen *JAK 2* se solicitó para realizar diagnóstico diferencial con otras patologías.
2. Presentaban el diagnóstico de NMPC Ph – pero realizado en años diferentes al periodo establecido en los criterios de inclusión, sin embargo ya que la prueba inicio su implementación aproximadamente en el año 2010 se solicitaba en citas de seguimiento en consulta externa.

Con lo anterior se obtuvo una muestra final de 59 pacientes a partir de los cuales se generaron los datos detallados a continuación.

4.1 Características epidemiológicas de la población:

Figura 1. Distribución anual de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014.



Fuente: Base de datos

Como se observa en el figura 1, del total de la población diagnostica el pico máximo se alcanzó en el año 2012 con un total de 18 pacientes, el año 2011 fue el año con menos cantidad de pacientes diagnosticados solamente 11, posteriormente en el año 2013 se documentaron 14 pacientes seguido por 16 pacientes en el año 2014.

Cuadro 1. Características sociodemográficas de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014.

Variable	Cantidad (n=59)	%
Genero		
Femenino	40	68
Masculino	19	32
Grupo de edad		
< 40 años	6	10
40 a 49 años	4	7
50 a 59 años	11	19
60 a 69 años	15	25
≥ 70 años	23	39
Mediana de edad en años (IQR*)	62	(54-75)
Procedencia		
Cartago	4	%
Heredia	1	2
Limón	6	10
San José	48	81

*IQR: rango intercuartil

Fuente: Base de datos

Del grupo total de 59 pacientes estudiados, predominó el sexo femenino más del 60% mayores de 60 años, con una mediana de edad de 62 años, y con respecto a la distribución geográfica, la mayoría provenientes de la provincia de San José.

Cuadro 2. Distribución de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico y variables sociodemográficas.

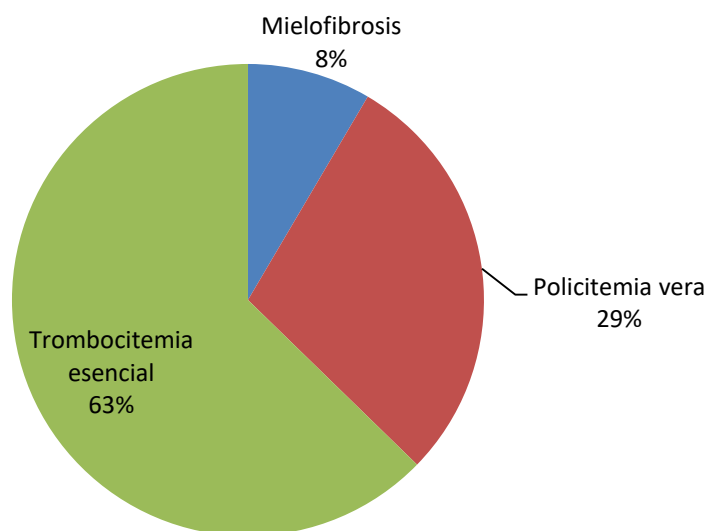
Variable	Mielofibrosis		Policitemia vera		Trombocitemia esencial	
	N	%	n	%	n	%
Genero						
Femenino	3	60,0	9	52,9	28	75,7
Masculino	2	40,0	8	47,1	9	24,3
Grupo de edad						
< 40 años	0	0,0	0	0,0	6	16,2
40 a 49 años	1	20,0	0	0,0	3	8,1
50 a 59 años	1	20,0	5	29,4	5	13,5
60 a 69 años	1	20,0	5	29,4	9	24,3
≥ 70 años	2	40,0	7	41,2	14	37,8

Fuente: Base de datos

De acuerdo con la edad de los pacientes los resultados fueron distribuidos en periodos de edad de 10 años, de los 5 pacientes con diagnóstico de mielofibrosis primaria, predominó el sexo femenino, 3 se encontraban entre los 40 a 69 años, y los 2 restantes eran mayores de 70 años. Con respecto a los 17 pacientes portadores de policitemia vera, predominó también el sexo femenino y la mayoría se encontraba entre los 50 a los 69 años de edad. De igual forma en el caso de trombocitemia esencial el sexo femenino también predominó en 28 de los 37 pacientes diagnosticados y fueron mayores de 70 años.

4.2 Características clínicas de la enfermedad:

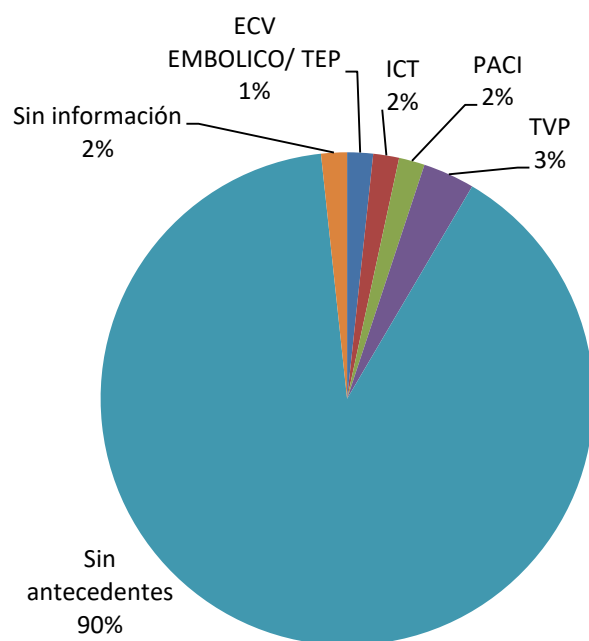
Figura 2. Distribución según diagnóstico de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014.



Fuente: Base de datos.

El diagnóstico más frecuente en la población estudiada fue trombocitemia esencial con un 63%, seguido por policitemia vera 29% y por último mielofibrosis primaria solamente en un 8% de la población.

Figura 3. Distribución de los antecedentes de enfermedad tromboembólica en los pacientes con neoplasias Mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014.



Fuente: Base de datos

El 90% de la población no presentó ningún antecedente al momento de realizar el diagnóstico y solo un 2% no se encontró información durante la revisión de los expedientes clínicos.

Cuadro 3. Distribución de los antecedentes de enfermedad tromboembólica en los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014

Diagnóstico	Antecedentes de eventos tromboembólicos							
	Si		No		No dato		Total general	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mielofibrosis	1	20,0	4	80,0	0	0,0	5	100
Policitemia vera	1	5,9	16	94,1	0	0,0	17	100
Trombocitemia esencial	3	8,1	33	89,2	1	2,7	37	100

Fuente: Base de datos

Cinco pacientes presentaron antecedentes de enfermedad tromboembólica, 3 con diagnóstico de trombocitemia esencial, uno de mielofibrosis primaria y uno de policitemia vera.

Cuadro 4. Promedio de hemoglobina, plaquetas y leucocitos de los pacientes con síndromes mieloproliferativos cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico.

Diagnóstico	Media	IC95%	Valor de p
Hemoglobina			
Mielofibrosis	11,0	6,5	15,5
Policitemia vera	19,7	18,6	20,8
Trombocitemia			< 0,001
esencial	14,0	13,3	14,7
Total	15,4	14,4	16,3
Plaquetas			
Mielofibrosis	166.800	11.402	322.198
Policitemia vera	494.294	403.028	585.560
Trombocitemia			0,032
esencial	1.222.189	756.597	1.687.782
Total	923.017	616.836	1.229.198
Leucocitos			
Mielofibrosis	9.038	1.483	16.593
Policitemia vera	11.945	9.104	14.785
Trombocitemia			0,670
esencial	11.625	9.309	13.940
Total	11.498	9.819	13.176

Fuente: Base de datos

Como se observa, se establecen diferencias estadísticamente significativas en la hemoglobina de los pacientes con policitemia vera con respecto a las otras 2

patologías y en el conteo plaquetario de los pacientes portadores de TE con respecto a las otras 2 neoplasias. A diferencia en el conteo de leucocitos, que no presenta diferencia significativas.

Cuadro 5. Distribución de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico y presencia de la mutación JAK.

Diagnóstico	Mutación JAK				Total	
	Ausente		Presente		general	
	N	%	n	%	n	%
Mielofibrosis	2	40	3	60	5	100
Policitemia vera	0	0	17	100	17	100
Trombocitemia esencial	14	38	23	62	37	100

Fuente: Base de datos

En la mayoría de la población de las tres neoplasias, la mutación del *JAK* estuvo presente. Solamente en 38% de los pacientes con diagnóstico de trombocitemia esencial estuvo ausente y en el 40% de pacientes portadores de mielofibrosis primaria. En el 100% de la población con policitemia vera la mutación de *JAK* estuvo presente.

Cuadro 6. Características clínicas de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico y presencia de reacción leucoeritroblastica.

Diagnóstico	Reacción leucoeritroblastica						Total general	
	Ausente		Presente		No datos		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Mielofibrosis	3	60,0	2	40,0	0	0,0	5	100
Policitemia vera	15	88,2	1	5,9	1	5,9	17	100
Trombocitemia esencial	37	100	0	0,0	0	0,0	37	100

Fuente: Base de datos

Con respecto a la reacción leucoeritroblastica, fue la variable más documentada en los expedientes clínicos, sin embargo ausente en la mayoría de la población de las 3 neoplasias.

Cuadro 7. Características clínicas de los pacientes con neoplasias Mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico y presencia de esplenomegalia.

Diagnóstico	Esplenomegalia							
	Ausente		Presente		No dato		Total general	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mielofibrosis	2	40,0	3	60,0	0	0,0	5	100
Policitemia vera	11	64,7	1	5,9	5	29,4	17	100
Trombocitemia esencial	23	62,2	7	18,9	7	18,9	37	100

Fuente: Base de datos

La esplenomegalia se detectó con mayor frecuencia, en los pacientes con trombocitemia esencial para un total de 7 en los cuales estuvo presente y en 3 de los pacientes con mielofibrosis primaria. En la mayoría de pacientes con policitemia vera estuvo ausente.

Cuadro 8. Características clínicas de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico y presencia de eritromelalgia.

Diagnóstico	Eritromelalgia							
	Ausente		Presente		No dato		Total general	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Mielofibrosis	0	0,0	0	0,0	5	100	5	100
Policitemia vera	4	23,5	3	17,6	10	58,8	17	100
Trombocitemia esencial	6	16,2	3	8,1	28	75,7	37	100

Fuente: Base de datos

En cuanto a la eritromelalgia fue la variable menos documentada en los expedientes clínicos. Estuvo presente en 3 pacientes portadores de policitemia vera y en 3 pacientes con diagnóstico de trombocitemia esencial.

4.3 Características de evolución clínica:

Cuadro 9. Evolución clínica de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico y transformación leucémica.

Diagnóstico	Transformación leucémica						Total general	
	Si		No		No dato		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Mielofibrosis	0	0,0	3	60,0	2	40,0	5	100
Policitemia vera	0	0,0	12	70,6	5	29,4	17	100
Trombocitemia esencial	0	0,0	28	75,7	9	24,3	37	100

Fuente: Base de datos

Ninguno de los pacientes que completo el seguimiento presento transformación leucémica.

Cuadro 10. Evolución clínica de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico y mielofibrosis secundaria.

Diagnóstico	Mielofibrosis secundaria						Total general	
	Si		No		No dato		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Policitemia vera	0	0,0	12	70,6	5	29,4	17	100
Trombocitemia esencial	1	2,7	27	73,0	9	24,3	37	100

Fuente: Base de datos

De los pacientes con eventual evolución a mielofibrosis secundaria, solo en un caso con diagnóstico de trombocitemia esencial fue positivo. Ninguno de los pacientes con policitemia vera presentó transformación.

Cuadro 11. Evolución clínica de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014, según diagnóstico y complicaciones trombóticas.

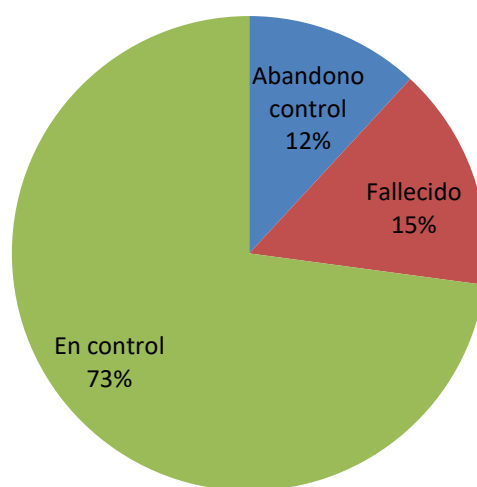
Diagnóstico	Complicaciones trombóticas						Total general	
	Si		No		No dato		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Mielofibrosis	0	0,0	3	60,0	2	40,0	5	100
Policitemia vera*	3	17,6	9	52,9	5	29,4	17	100
Trombocitemia esencial	0	0,0	28	75,7	9	24,3	37	100

*1 paciente presento tromboflebitis y 2 pacientes trombosis venosa profunda.

Fuente: Base de datos

Las complicaciones trombóticas solo se presentaron en 3 pacientes portadores de policitemia vera.

Figura 4. Seguimiento de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2014.



Fuente: Base de datos

La mayoría de la población completo el seguimiento establecido. Las dos razones principales para no continuar el seguimiento fueron abandono del control y fallecimiento.

Cuadro 12. Promedio de sobrevida de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2016, según diagnóstico.

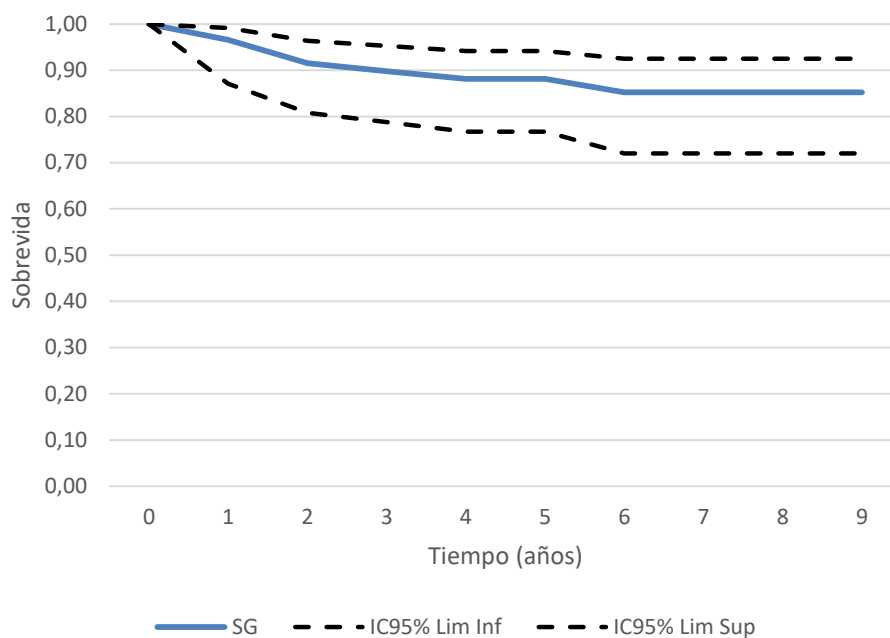
Diagnóstico	Promedio*	IC95%	
Mielofibrosis	5,2	3,0	7,4
Policitemia vera	7,0	6,7	7,2
Trombocitemia esencial	6,6	5,9	7,3
Total general	6,8	6,2	7,3

*promedio en años

Fuente: Base de datos

No se pudo calcular la mediana de sobrevida, ya que más del 80% de la población vivió más del periodo de seguimiento establecido de dos años, por lo cual se realiza solamente el cálculo del promedio de sobrevida. Del total de la población solo el 20% falleció.

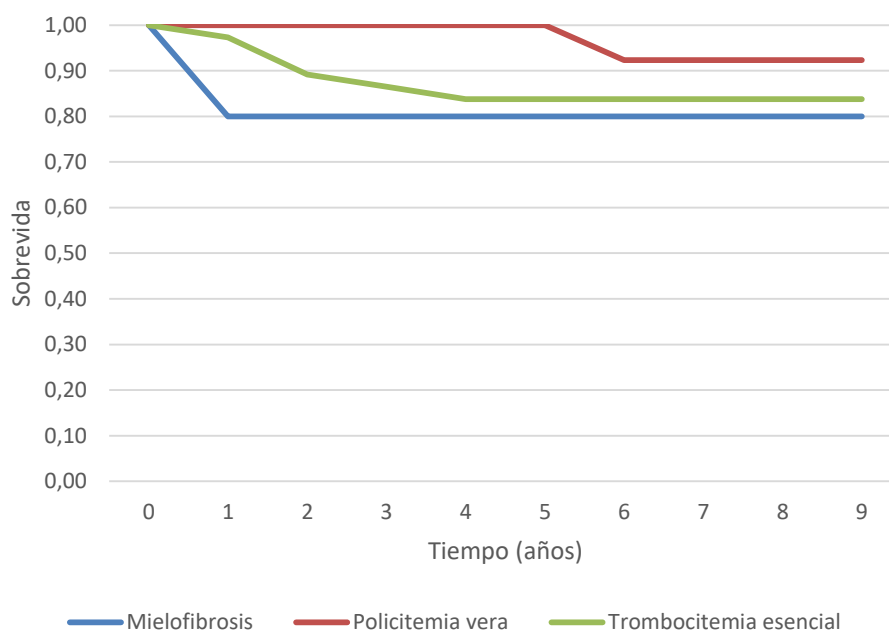
Figura 5. Sobrevida global de los pacientes con neoplasias Mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2016.



Fuente: Base de datos

La sobrevida global fue de 9 años, tiene un comportamiento estable durante la mayoría del tiempo superior al 70%.

Figura 6. Sobrevida global de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo, en el Servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia del año 2011-2016, según diagnóstico.



Fuente: Base de datos

Se observa una tendencia de sobrevida menor en la MFP, pero sin lograr obtener diferencias significativas.

5. Discusión:

5.1 Características de la población:

Existe un pico máximo de 18 pacientes diagnosticados con NMPC Ph- en el año 2012, la menor cantidad de pacientes diagnosticados fue de 11, durante el año 2011 (Figura 1). De la población estudiada la mayor parte correspondió a mujeres en un 68% y en edad mayor de 70 años (Cuadro 1).

En el cuadro 2, se evidencia la distribución por género y edad según patología. En trombocitemia esencial, predominó el género femenino de más de siete décadas. Al igual que en policitemia vera y mielofibrosis primaria que el sexo femenino tuvo predilección. En el caso de policitemia vera predominó los pacientes entre los 50 y 69 años y en mielofibrosis primaria la mayoría de la población se encontró entre los 40 y 69 años.

Estos datos corresponden a la literatura mundial, la edad promedio descrita de aparición de estas patologías se encuentran entre los 60-70 años ^(7,35), la mediana de edad de nuestra población fue de 62 años (Cuadro 1). Con respecto al género, en PV no existe predilección ⁽³⁵⁾, a diferencia de MFP que existe un leve predominio en hombres ^(7,22) y en el caso de la TE la mayoría corresponde al género femenino⁽⁶⁾.

En cuanto a la procedencia, tomando en cuenta el área de atracción del Hospital Calderón Guardia no es de sorprender que la mayoría de la población sea proveniente de la provincia de San José, con respecto al resto de provincias incluidas no hay aumento significativo en la distribución sin embargo actualmente no se cuenta en el Registro de Tumores con un dato de la incidencia de NMPC Ph- por provincias para establecer comparaciones. Es importante destacar que en el estudio se utilizó una población delimitada lo cual puede conferir sesgo. Llama la atención también que existe representación de provincias que no se encuentran

dentro del área de atracción del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia como Heredia. Cartago a pesar de encontrarse en el área de atracción cuenta con hematólogo para diagnosticar y dar seguimiento a estos pacientes por lo cual no deberían de existir pacientes provenientes de esta provincia.

5.2 Características de la enfermedad:

Con respecto a la figura 2 distribución de la población según diagnóstico se observan los siguientes resultados TE 63%, PV 28% y MFP 8%. Según la literatura mundial de las NMPC Ph- la PV es la que presenta una incidencia y prevalencia mayor, seguido por TE y por último MFP. No obstante se debe destacar que existen diferencias epidemiológicas principalmente por datos subregistrados, poblaciones pequeñas, y la más importante modificaciones en los criterios diagnósticos en el tiempo, la NMPC Ph- más afectada es la TE ya que antes era un diagnóstico de exclusión y la variable diagnóstica principal que es conteo plaquetario ha tenido cambios, inicialmente se incluían pacientes con plaquetas más de $600 \times 10^9/L$ según criterios WHO 2001, posteriormente ese conteo disminuyó a $450 \times 10^9/L$ de forma persistente además de la inclusión de mutaciones en *JAK 2*, *CALR* y *MPL* en siguientes actualizaciones WHO 2008 y 2016⁽²²⁾. Con lo anterior se podría justificar porque en nuestra población de estudio la TE fue la NMPC Ph- más frecuente.

Es importante dejar en claro que dentro de los criterios diagnósticos mayores está la biopsia de médula ósea, sin embargo en la mayoría de los pacientes no se realizó y se estableció el diagnóstico con los criterios disponibles en el expediente clínico, ya que si nos apegábamos estrictamente a los criterios de la WHO la población se hubiera reducido en cantidad sin obtener una muestra significativa.

En la figura 3, se observa que en cuanto a los antecedentes trombóticos/hemorrágicos de las NMPC Ph- el 90% de la población no presento ningún evento. En cuanto a la distribución por diagnóstico según el cuadro 3, de los 5 pacientes con antecedentes 2 presentaron fenómenos trombóticos, 2 evento cerebro vasculares (ECV) y 1 un ECV secundario a embolismo. Así mismo 3 pacientes eran portadores de TE, uno con diagnóstico de MFP y otro de PV. Es importante destacar que de todos los expedientes revisados solo de uno no se obtuvo información. De acuerdo a la literatura mundial, de las NMPC Ph- la PV y la TE son las que presentan al diagnóstico más eventos trombóticos, de un 10-15% en PV y en el caso de TE la cifra es muy similar de un 10-22%, no así en el caso de MFP que se describe una incidencia de 2 por 100 mil habitantes ^(9,11, 35).

Con respecto a los conteos en hemograma según el cuadro 4, se obtuvo una media de hemoglobina en MFP 11,0g/dl, PV 19,7 g/dl y en TE 14,0 g/dl esperable que la patología con nivel más alto de hemoglobina fuera PV y con nivel menor MFP. En el caso de las plaquetas la media más alta fue en TE con 1.222.189/ul, posteriormente PV y por último MFP con 166.800/ul. No existió una diferencia significativa en los valores de leucocitos. Es difícil establecer comparación con la población mundial ya que lo que se encuentra definido con claridad son los criterios diagnósticos mayores y menores es así como se define en PV hemoglobina >18,5 g/dL en hombres, y en mujeres >16.5 g/dL, y en TE una trombocitosis persistente de $450 \times 10^9/\text{ul}^{(1)}$.

De las 3 variables, leucoeritroblastosis, esplenomegalia y eritromelalgia. De acuerdo al cuadro 6 la reacción leucoeritroblastica fue la más documentada en los expedientes revisados estuvo ausente en el 93% de la población y presente solo en 3 pacientes, 2 de los cuales tenían el diagnóstico de MFP y dicha variable está incluida dentro de los criterios menores ⁽⁵⁾ y el paciente restante con diagnóstico de PV, sin embargo no cumplía con criterios de mielofibrosis secundaria a PV. En el caso de la esplenomegalia como se observa en el cuadro 7 estuvo ausente en la

mayoría de la población con policitemia vera para un total de 11 pacientes y en el caso de TE ausente para 23 pacientes. A diferencia de MFP la cual estuvo presente en 3 de los 5 pacientes diagnosticados, lo cual está dentro de los criterios para su diagnóstico ⁽¹⁾. Llama la atención que no se logró recolectar la información necesaria en el 20% de la población ni tampoco en el 73% con respecto a la eritromelalgia, esta última fue la variable más omitida en los expedientes clínicos de acuerdo al cuadro 8, según la literatura está presente en el 29% de los pacientes con PV y del 13-40% en TE ^(9,11,26,33), lo cual no es depreciable y se debería de considerar en la valoración diaria de nuestros pacientes. Lo que nos hace un llamado a tener un mejor control del expediente clínico y ser más acuciosos en nuestro examen físico. Dicha variable solo se manifestó en seis pacientes tres para TE y tres para PV.

La mutación del *JAK 2* fue descrita como mecanismo primordial en la etiopatogenia de los NMPC Ph- en el año 2005 luego se incluyó dentro de los criterios diagnósticos de la WHO en actualizaciones posteriores ⁽²²⁾. Aproximadamente en el año 2010 fue introducida en el país por el Laboratorio de Biología Molecular del Hospital Nacional de Niños a cargo del Dr. Carlos Santamaría posteriormente se ha incluido en panel diagnóstico la mutación en el gen de la Calreticulina también descrito en la fisiopatología de la enfermedad ⁽²²⁾ pero ante la disponibilidad en su momento de solo el *JAK 2* como herramienta diagnóstica se decidió utilizar el mismo e incluir pacientes desde el año 2011 donde la prueba se encontraba más estandarizada.

Como se observa en el cuadro 5 la mutación *JAK 2* estuvo presente en la mayoría de la población de las 3 neoplasias, en un 100% para PV, un 62% para TE y un 60% para MFP. Nuestros resultados no se alejan de la literatura, ya que se reporta mutado el gen *JAK2* en el 90-95% en PV, 55% en TE y en MFP hasta un 65% ^(19, 28).

5.3 Evolución clínica de los pacientes con NMPC Ph-

Se realizó un seguimiento de 2 años del 1° de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2016, según cuadro 9 ninguno de los pacientes presentó evolución a leucemia mieloide aguda, solo uno progresó a mielofibrosis secundaria con un diagnóstico inicial de TE en el año 2014 como se observa en el cuadro 10 y de acuerdo al cuadro 11 solo tres pacientes sufrieron complicaciones trombóticas, de los cuales dos tuvieron trombosis venosa profunda y uno tromboflebitis, todos con un diagnóstico de PV. Sin embargo es difícil establecer comparaciones con la población mundial ya que el seguimiento de la población en la literatura por lo general es de más de 10 años.

No se logró el seguimiento en 16 pacientes por dos razones principales abandono en el control 7 pacientes y 9 pacientes fallecidos según el gráfico 4.

Se obtuvo un promedio de supervivencia total de 6,8 años, la supervivencia global fue de 9 años, con una tendencia a ser menor en los pacientes con MFP (Figuras 5 y 6) según la literatura la supervivencia global promedio de los tres trastornos es mayor a 10 años, la única que puede presentar una supervivencia global menor es la MFP que dependerá de la clasificación pronóstica DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System Plus tool.) ^(7,22) sin embargo lo anterior no lo contempla el estudio actual.

6. Conclusiones:

- Se obtuvo un total de 59 pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos WHO 2008 para neoplasias mieloproliferativas cromosoma Filadelfia negativo. La mayoría de pacientes fueron diagnosticados durante el año 2012.
- La mayoría de pacientes diagnosticados como NMPC Ph- en el servicio de Hematología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia eran mujeres mayores de 70 años, provenientes de la provincia de San José.
- El diagnóstico más frecuente de la población en estudio fue trombocitemia esencial, en la mayoría no existió antecedentes trombóticos ni hemorrágicos, la reacción leucoeritroblastica fue la variable clínica más reportada en los expedientes clínicos y la eritromelalgia la menos indagada durante la historia clínica. El gen de *JAK 2* mutado predominó en la población de las tres NMPC Ph-.
- El seguimiento establecido de dos años se completó en el 73% de la población. Ningún paciente progresó a leucemia mieloide aguda secundaria. Solo un paciente evolucionó a mielofibrosis secundario a trombocitemia esencial. Tres pacientes presentaron complicaciones trombóticas. El fallo al seguimiento se atribuyó a dos razones principales fallecimiento y abandono del control. Se documentó una supervivencia global de 9 años.

7. Recomendaciones

- Realizar un estudio prospectivo que permita una mejor recolección de datos y disminuya sesgos, mediante hoja de recolección de datos con los criterios diagnósticos iniciales.
- Mejorar el manejo del expediente clínico, indagando sobre hallazgos relevantes de la evolución clínica y la exploración física.
- Estandarizar métodos diagnósticos para lograr realizar estudios comparativos a futuro.

8. Bibliografias

1. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M, Le Beau M et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20):2391-2405.
2. Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, Vannucchi A, Guglielmelli P, Antonioli E et al. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood*. 2009; 115(4):778-782.
3. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood*. 2013; 122(13):2176-2184.
4. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Ruggeri M et al. Survival and Disease Progression in Essential Thrombocythemia Are Significantly Influenced by Accurate Morphologic Diagnosis: An International Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(23):3179-3184.
5. Bjorkholm M, Derolf A, Hultcrantz M, Kristinsson S, Ekstrand C, Goldin L et al. Treatment-Related Risk Factors for Transformation to Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Myeloproliferative Neoplasms. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(17):2410-2415.
6. Brière J. Essential thrombocythemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007; 2(1):3.
7. Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer J*. 2015; 5(11):e366.

8. Cervantes F, Tassies D, Salgado C, Rovira M, Pereira A, Rozman C. Acute Transformation in Nonleukemic Chronic Myeloproliferative Disorders: Actuarial Probability and Main Characteristics in a Series of 218 Patients. *Acta Haematologica*. 2009; 85(3):124-127.
9. Colombi M, Radaelli F, Zocchi L, Maiolo A. Thrombotic and hemorrhagic complications in essential thrombocythemia. A retrospective study of 103 patients. *Cancer*. 1991; 67(11):2926-2930.
10. Emanuel R, Dueck A, Geyer H, Kiladjian J, Slot S, Zweegman S et al. Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(33):4098-4103.
11. Fenaux P, Simon M, Caulier M, Lai J, Goudemand J, Bauters F. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer*. 1990; 66(3):549-556.
12. Gangat N, Wolanskyj A, McClure R, Li C, Schwager S, Wu W et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. *Leukemia*. 2006; 21(2):270-276
13. García-Manero G, Schuster S, Patrick H, Martinez J. Pulmonary hypertension in patients with myelofibrosis secondary to myeloproliferative diseases. *American Journal of Hematology*. 1999; 60(2):130-135.

14. Georgiades C, Neyman E, Francis I, Sneider M, Fishman E. Typical and Atypical Presentations of Extramedullary Hemopoiesis. *American Journal of Roentgenology*. 2002; 179(5):1239-1243.
15. Geyer H., Mesa R. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how?. *Blood*. 2014; 124(24):3529-3537.
16. Gruppo Italiano Studio Policitemia*. Polycythemia Vera: The Natural History of 1213 Patients Followed for 20 Years. *Annals of Internal Medicine*. 1995; 123(9):656.
17. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan A, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic J et al. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(25):2379-2390.
18. Koch C, Li C, Mesa R, Tefferi A. Nonhepatosplenic Extramedullary Hematopoiesis: Associated Diseases, Pathology, Clinical Course, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2003;78(10):1223-1233.
19. Mesa R, Miller C, Thyne M, Mangan J, Goldberger S, Fazal S et al. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC Cancer*. 2016; 16(1).
20. Mehta J, Wang H, Iqbal S, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leukemia & Lymphoma*. 2013; 55(3):595-600.
21. Michiels J, Van Genderen P, Jansen P, Koudstaal P. Atypical Transient Ischemic Attacks in Thrombocythemia of Various Myeloproliferative Disorders. *Leukemia & Lymphoma*. 1996; 22(sup1):65-70.

22. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa R. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *European Journal of Haematology*. 2014; 92(4):289-297.
23. Nangalia J, Green T. The evolving genomic landscape of myeloproliferative neoplasms. *Hematology*. 2014; 2014(1):287-296.
24. Noor S, Tan W, Wilding G, Ford L, Barcos M, Sait S et al. Myeloid blastic transformation of myeloproliferative neoplasms—A review of 112 cases. *Leukemia Research*. 2011; 35(5):608-613.
25. Pardanani A, Levine R, Lasho T, Pikman Y, Mesa R, Wadleigh M et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood*. 2006; 108(10):3472-3476.
26. Saini K, Patnaik M, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *European Journal of Clinical Investigation*. 2010; 40(9):828-834.
27. Scott L, Tong W, Levine R, Scott M, Beer P, Stratton M et al. JAK2 Exon 12 Mutations in Polycythemia Vera and Idiopathic Erythrocytosis. *New England Journal of Medicine*. 2007; 356(5):459-468.
28. Skoda R, Duek A, Grisouard J. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Experimental Hematology*. 2015; 43(8):599-608.
29. Stefano V, Teofili L, Leone G, Michiels J. Spontaneous Erythroid Colony Formation as the Clue to an Underlying Myeloproliferative Disorder in Patients with Budd-Chiari Syndrome or Portal Vein Thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1997; 23(05):411-418.

30. Tefferi A, Fonseca R, Pereira D, Hoagland H. A Long-term Retrospective Study of Young Women With Essential Thrombocythemia. *Mayo Clinic Proceedings*. 2001; 76(1):22-28.
31. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson D, Finke C, Wassie E, Pieri L et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014; 124(16):2507-2513.
32. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi A, Rodeghiero F et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013; 27(9):1874-1881.
33. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka H, Barbui T, Hanson C et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007; 110(4):1092-1097.
34. Vaa B, Wolanskyj A, Roeker L, Pardanani A, Lasho T, Finke C et al. Pruritus in primary myelofibrosis: Clinical and laboratory correlates. *American Journal of Hematology*. 2011; 87(2):136-138.
35. Vannucchi A. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2014; 124(22):3212-3220.

36. Visani G, Finelli C, Castelli U, Petti M, Ricci P, Vianelli N et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *British Journal of Haematology*. 1990; 75(1):4-9.

37. Wanless I, Peterson P, Das A, Boitnott J, Moore G, Bernier V. Hepatic vascular disease and portal hypertension in polycythemia vera and agnogenic myeloid metaplasia: A clinicopathological study of 145 patients examined at autopsy. *Hepatology*. 1990; 12(5):1166-1174.

Plaquetas:

450.000 /L a 1.000.000/L

>1.000.000

Leucocitos:

<5000

5000 a 10.000

10.000 a 20.000

20.000 a 30.000

30.000 a 40.000

> 50.000

- Reacción leucoeritroblastica: presente ~~ausente~~
- Esplenomegalia: presente ~~ausente~~
- Eritromelalgia: ~~presente~~ ~~ausente~~
- Mutación JAK2V617F: ~~presente~~ ~~ausente~~

3. Complicaciones:

- Transformación leucémica: Si No
- Transformación a mielofibrosis secundaria: Si No
- Complicaciones tromboticas. Si No