

Sobre policitemia vera

Image



Image



Sobre policitemia vera

La **policitemia vera (PV)** es una **neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) Filadelfia-negativa** caracterizada por la proliferación clonal de hematíes, leucocitos y plaquetas. En su manifestación más típica, la PV se caracteriza por una eritrocitosis asociada de forma variable a leucocitosis y trombocitosis.

La PV se origina por la **mutación en la célula madre hematopoyética**, afectando a las pluripotenciales, lo que conduce a un crecimiento anormal de células progenitoras que llegan a ser capaces de formar colonias eritroides in vitro en ausencia de eritropoyetina exógena (EPO).



- Fisiopatología e incidencia
- Diagnóstico y pronóstico
- Sintomatología y manifestaciones clínicas
- Tratamiento
- Riesgo trombótico en PV



Fisiopatología e incidencia

Bases fisiopatológicas

Bases fisiopatológicas y cambios celulares en la PV

El descubrimiento de la mutación JAK2V617F y su incidencia elevada en PV supuso un gran avance en la patogénesis de las NMPs, conduciendo a la demostración que la enfermedad era causada por una alteración de la regulación de la vía JAK-STAT.

Más del 95% de los pacientes de PV presentan la mutación **JAK2V61F**

La evolución de la PV se puede dividir en tres fases:

- **Fase pre-policitémica.** Fase prodrómica caracterizada por una eritrocitosis en los límites altos de la normalidad o leve.
- **Fase policitémica.** Esta fase se caracteriza por un aumento significativo del recuento de glóbulos rojos, aunque los principales síntomas a nivel de sangre periférica y médula ósea son atribuibles tanto a la proliferación efectiva de los linajes eritroide, como granulocítico y megacariocítico.
- **Fase post-policitémica.** En este estadio de la enfermedad la eritropoyesis disminuye progresivamente. En consecuencia, la masa de glóbulos rojos se normaliza y luego disminuye y el bazo incrementa aún más su tamaño. Normalmente estos cambios se acompañan de alteraciones relacionadas a nivel de la médula ósea. Las citopenias, incluyendo la anemia, se asocian a la hematopoyesis ineficaz, la fibrosis de la médula ósea, la hematopoyesis extramedular y la esplenomegalia. El patrón de progresión de la enfermedad más común (se da en hasta el 10% de pacientes en 10 años) es la MF post-PV con metaplasia mieloide.

Referencias:

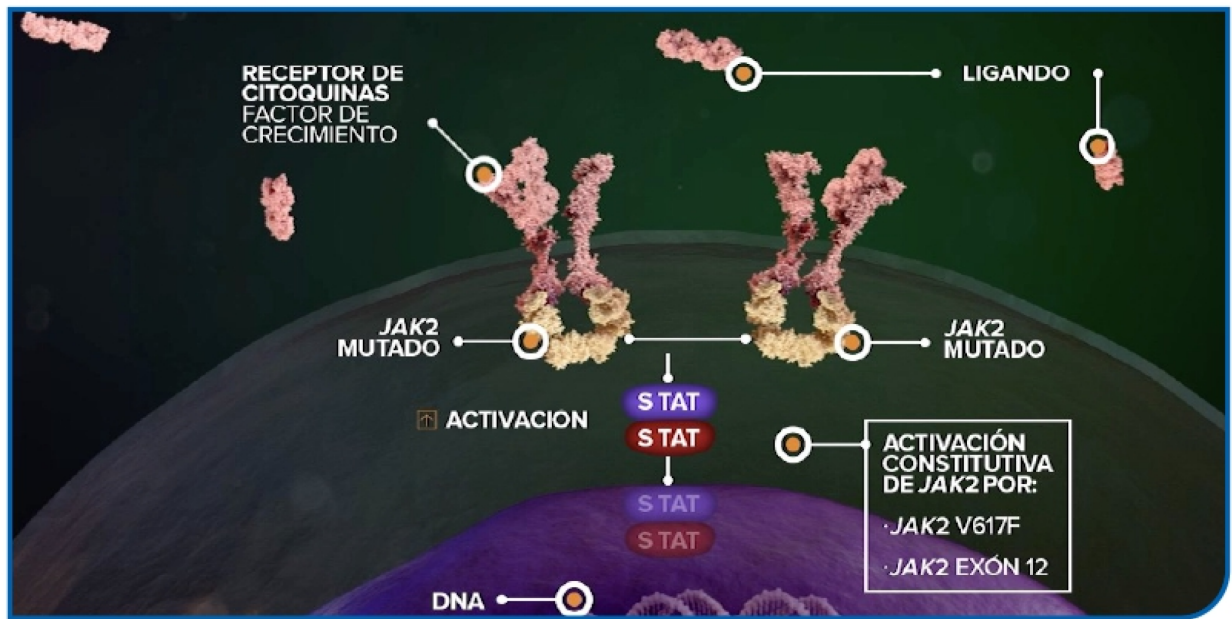
1. Levine RL, et al. Nat Rev Cancer. 2007;7:673-83.
2. Michiels JJ, et al. World J Hematol 2015; 4(3): 16-53
3. Gianelli U et al. Mod Pathol. 2012 Sep;25(9):1193-202.

Bases moleculares

El desarrollo normal de las células sanguíneas está mediado por vías dependientes de JAK2, vía común de los receptores de eritropoyetina, trombopoyetina y el factor estimulante de granulocitos. En la policitemia vera, se produce una desregulación de esta vía de señalización JAK/STAT, aumentando la proliferación celular y haciendo que la estimulación sea independiente de la unión de los ligandos. La mutación principal es la JAK2V617F V617F en el exón 14 (95% de los casos) y por diferentes mutaciones en el exón 12 (4% de los casos) del gen JAK2.

Image

En torno al 98% de los pacientes con PV presentan una mutación driver en el gen JAK^2



Adaptado Levine RL, et al. 2007.

Con una menor frecuencia, algunos pacientes pueden presentar mutaciones driver en TET2, DNMT3a o ASXL1. El uso de secuenciación masiva ha permitido identificar y describir numerosas alteraciones implicadas en la patogénesis de PV como las que afectan a LNK o SOCS.

Epidemiología

La PV puede darse en todas las poblaciones y grupos de edad. La mediana de edad en el momento del diagnóstico se sitúa entre los 60 años y la mediana de supervivencia global de los pacientes es de 14,1 años, si bien en pacientes mayores de 65 años y/o con trombosis previa se reduce a 8.3 años.

En la Unión Europea, se estima que la incidencia de la PV está entre 0,4 y 2,8 casos nuevos por cada 100.000 habitantes al año.

Referencias:

1. Levine RL et al.. Nat Rev Cancer. 2007 Sep;7(9):673-83.
2. Regimbeau, M. et al. Genes 2022, 13, 637.
3. Grinfield et al. N Engl J Med. 2018 Oct 11;379(15):1416-1430.

Diagnóstico y pronóstico

Diagnóstico

El **diagnóstico de la PV** se realiza actualmente de acuerdo con los criterios revisados en 2017 por la OMS.

Está indicado el estudio para confirmar/descartar la existencia de una policitemia vera cuando el hematocrito es > 0.48 l/l en mujeres y > 0.51 l/l en hombres. El incremento en el número de hematíes, la microcitosis, la ferropenia y la coexistencia de leucocitosis y trombocitosis apoyan la sospecha de policitemia vera. En pacientes con historia de trombosis el estudio debe realizarse sin demora.

Los criterios de la OMS para el diagnóstico de la PV incluyen 3 criterios mayores y 1

criterio menor, exigiendo la presencia de todos los criterios mayores, o los dos primeros y el criterio menor.

Image

Criterios de la OMS 2017 para el diagnóstico de la PV

Criterios mayores

1. Hemoglobina > 16,5 g/dL en hombres, > 16,0 g/dL en mujeres ó Hematocrito >49% en hombres/ Hematocrito >48% en mujeres o masa eritrocitaria aumentada*.
2. Biopsia de médula ósea que demuestre una hiper celularidad trilineal (panmielosis), para la edad del paciente, con proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica.
3. Presencia de la mutación JAK2 V617F u otra mutación activadora de JAK2, como las del exón 12.

Criterios menores

1. Eritropoyetina sérica por debajo del valor de referencia normal.

*Elevación de la masa eritrocitaria mayor del 25% del límite superior de la normalidad.

**El criterio número 2 (biopsia de médula ósea) puede no ser necesario en caso de eritrocitos absolutos mantenidos definidos como niveles de hemoglobina > 18,5g/dL en hombres (hematocrito 55,5%) ó > 16,5 g/dL en mujeres (hematocrito 49,5%) en caso de estar presentes el criterio 3 y el criterio menor. Sin embargo, la presencia de mielofibrosis (presente hasta en el 20% de pacientes) puede ser detectada únicamente mediante la realización de una biopsia de médula ósea; pudiendo estos hallazgos estar relacionado con una mayor rapidez de progresión a mielofibrosis establecida (MF post-PV).

Respecto a los criterios mayores, el volumen de eritrocitos se suele estimar en la práctica clínica habitual a partir de los valores de hemoglobina.

La **mutación JAK2V617F u otras mutaciones del gen JAK2** (exón 12) están aceptadas de forma general como marcadores presentes en prácticamente todos los pacientes con PV.

La **biopsia de médula ósea** cuando la Hb < 185 g/l en el hombre o < 165 g/l en la mujer **puede ser especialmente útil** para distinguir la PV de la MF secundaria y de otras NMPs.

Los niveles bajos en la eritropoyetina sérica (<4 mU/mL) se detectan en aproximadamente el 85% de pacientes con PV, mientras que el resto presenta valores normales.

Pincha aquí para **descargar los criterios diagnósticos de la PV** vigentes en el momento actual:

Image



Referencias:

1. Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. 3ª Edición, 2020, Gemfin.
2. Tefferi A, Barbui T. Am J Hematol. 2015;90:162-73.
3. Moulard O, et al. Eur J Haematol. 2014;92(4):289-97.
4. Arber DA, et al.. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405.
5. Tefferi A. et al Leukemia 2013 Sep;27(9):1874-81

Pronóstico

Las complicaciones trombóticas y hemorrágicas constituyen la principal causa de morbi-mortalidad en los pacientes con policitemia vera. Por este motivo, el objetivo principal del tratamiento es la prevención de los eventos cardiovasculares trombóticos y hemorrágicos, sin incrementar el riesgo de transformación. La estratificación clásica del riesgo trombótico en PV se basa en la edad y en la historia de trombosis.

Image

Estratificación del riesgo en policitemia vera

Factor de riesgo	Grupo de riesgo
Edad < 60 años y no historia de trombosis	Bajo
Edad ≥ 60 años y/o historia de trombosis	Alto

Según las recomendaciones vigentes, la presencia de cualquiera de estos factores de riesgo representa indicación de tratamiento citorreductor.

Más recientemente se ha propuesto un modelo pronóstico de PV en función de la edad, leucocitosis e historial de trombosis venosa que permite identificar 3 grupos dependiendo de su riesgo:

Image

Factor de riesgo	Puntuación
Edad ≥ 67 años	5
Edad 57 – 66 años	2
Leucocitosis ≥ $15 \times 10^9/L$	1
Trombocitosis venosa previa	1

Bajo riesgo (puntuación 0; mediana de supervivencia 28 años).

Riesgo intermedio (puntuación 1 ó 2; mediana supervivencia 19 años).

Alto riesgo (puntuación ≥ 3; mediana supervivencia 11 años).

Respecto a los factores de riesgo leucémico:

- Edad avanzada
- Leucocitosis
- Anomalías en el cariotipo

La carga alélica de JAK2V617F >50% se asocia a mayor riesgo de progresión a mielofibrosis. Más recientemente, se han descrito variantes/mutaciones en genes distintos a JAK2 (ASXL1, SRSF2, e IDH2) que tienen un impacto en la supervivencia global y supervivencia libre de progresión (a mielofibrosis o leucemia).

Referencias:

1. Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. 3ª Edición, 2020, Gemfin.
2. Tefferi A, Barbui T. Am J Hematol. 2015;90:162-73.
3. Moulard O, et al. Eur J Haematol. 2014;92(4):289-97.
4. Arber DA, et al.. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405.
5. Tefferi A. et al Leukemia 2013 Sep;27(9):1874-81.

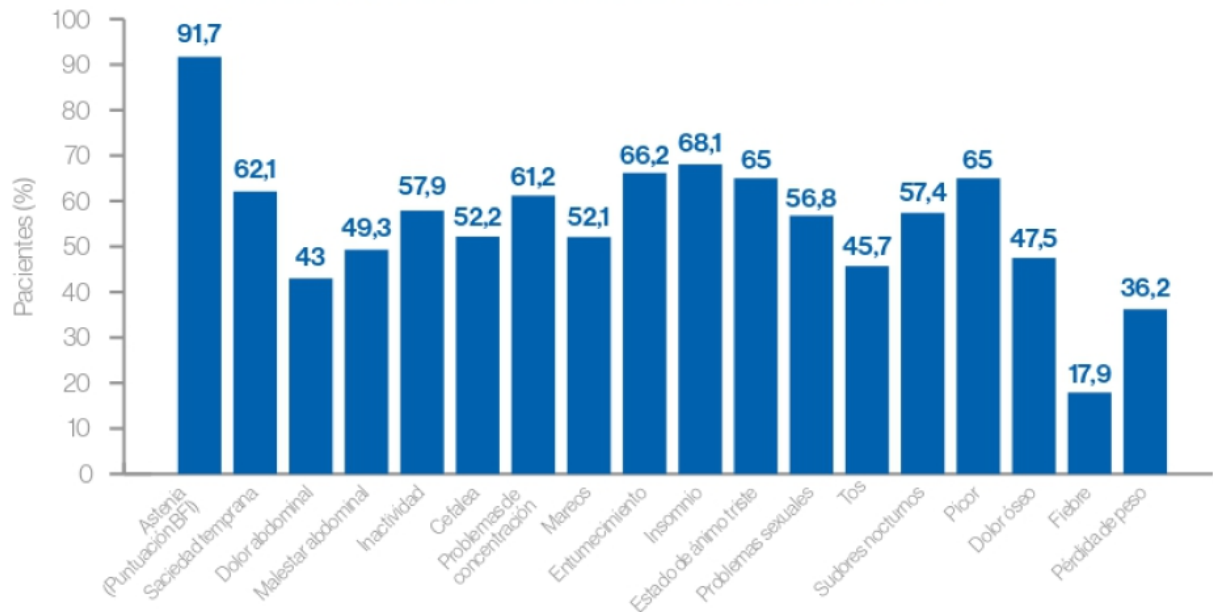
Sintomatología y manifestaciones clínicas

Los síntomas asociados a la PV son **frecuentes y clínicamente significativos**. De forma general, se distinguen síntomas constitucionales o generales de las NMPs, síntomas microvasculares y complicaciones macrovasculares.

En el momento del diagnóstico, **la carga sintomática en pacientes con PV es comparable a la de pacientes con MFP o mieloma múltiple**.

Image

Síntomas y carga sintomática en pacientes con PV



Adaptado Scherber et al. 2011.

Los principales síntomas de PV están relacionados con anomalías provocadas por la elevada masa de eritrocitos, aunque pueden ocurrir independientemente de los valores sanguíneos, duración de la enfermedad y el tratamiento mielosupresor.

La aparición de prurito y astenia se encuentran entre los síntomas más habituales y graves de la PV. El prurito, especialmente después de un baño o ducha, se atribuye a hipersensibilidad a la degranulación de mastocitos y basófilos, con la liberación de histamina, factores fibrinolíticos, prostaglandinas o interleuquina-3.

Algunos pacientes con PV reportan síntomas constitucionales como: **dolor de cabeza, debilidad, fiebre, molestias abdominales, sudoración nocturna, dolor óseo, saciedad temprana, inactividad, caquexia y problemas de concentración.**

Estos síntomas asociados son provocados por un incremento en la producción de citoquinas inflamatorias derivado de la activación anómala de la vía JAK-STAT.

Los **síntomas gastrointestinales**, como dispepsia no ulcerosa por úlcera gástrica, también son comunes en PV.

La **escala de síntomas** validada **MPN-10** es una herramienta útil para **evaluar la evolución de los síntomas en el paciente de PV**, calculando una suma total en base a la puntuación que el paciente ha asignado a cada síntoma individual.

En un estudio reciente, la reducción de síntomas fue el objetivo más importante para los pacientes de PV. Siendo la fatiga/cansancio los síntomas que más querían remediar.

Fenómenos trombóticos y hemorrágicos

Las **complicaciones trombohemorrágicas** son la **principal causa de morbilidad y mortalidad en PV** en su historia natural.

La causa de la trombosis en PV es la **producción anómala de células sanguíneas que resulta en un incremento de la viscosidad sanguínea, junto con las anomalías cuantitativas y cualitativas observadas a nivel de plaquetas y leucocitos y el estado inflamatorio.**

El aumento de la viscosidad de la sangre en casos con hematocritos más elevados y un volumen sanguíneo en el rango normal, altera el flujo sanguíneo y reduce el

transporte de oxígeno.

El aumento del volumen sanguíneo por eritrocitosis amplía el lecho vascular, disminuye la resistencia periférica y aumenta el gasto cardíaco. Además, provoca que el flujo sanguíneo sea axial, con un flujo central de glóbulos rojos circulantes que se desliza sobre una capa periférica de plasma lubricante.

La mutación de JAK2 produce una sobreestimulación de la vía, lo que conduce a un aumento de la proliferación celular. Esta mutación provoca que la estimulación de la vía sea independiente de la unión de los factores a su receptor y por tanto esté activa en presencia o ausencia de los ligandos. La consecuencia de esta hiperestimulación, entre otras, es la **hipercoagulabilidad, provocada por hiperviscosidad celular, cambios en los factores del endotelio y en la adhesión y función celular.**

Image

Flujo sanguíneo en valores normales de HTC (<45%)



Image

Flujo sanguíneo en valores altos de HTC ($\geq 45\%$)



El aumento del HTC se relaciona con la hiperviscosidad de la sangre.

Referencias:

1. Levine RL, et al. Nat Rev Cancer. 2007 Sep;7(9):673-83.
2. Lodish H, et al. Molecular Cell Biology. 6th ed. New York, NY: W. H. Freeman; 2008.
3. Vardiman JW, et al. Blood. 2009 Jul 30;114(5):937-51.
4. Stuart BJ, Viera AJ. Am Fam Physician. 2004 May 1;69(9):2139-44.
5. Hensley B, et al. Expert Opin Pharmacother. 2013 Apr;14(5):609-17.
6. Swerdlow SH, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008.
7. Spivak J. N Engl J Med. 2004 Jan 8;350(2):99-101.
8. Falanga A, et al. Blood. 2000;96:7.
9. Alvarez-Larrán A, et al. Br J Haematol. 2004;124:329-35.
10. Arellano-Rodrigo E, et al. Haematologica. 2006;169:75.
11. Falanga A, et al. Exp Hematol. 2007;35:702-11.
12. Alvarez-Larrán A, et al. Ann Hematol. 2008;87:269-76.
13. Torregrosa JM, et al. Br J Haematol. 2016 Mar;172(5):813-5.
14. Guy A, et al. Leukemia. 2019;33:2544-8.
15. Jensen MK, et al. Br J Haematol. 2000;110:116-24.
16. Arellano-Rodrigo E, et al. Am J Hematol. 2008;84:102-8.
17. Charpentier A, et al. Haematologica. 2016;101:e365-8.
18. Trappenburg MC, et al. Haematologica. 2009;94:911-8.
19. Tong D, et al. Ann Hematol. 2018;97:605-16.
20. Barbui T, Falanga A. Thromb Res. 2016 Apr;140 Suppl 1:S71-5.
21. Falanga A, Marchetti M. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012:571-81.
22. Zawrotniak M, Rapala-Kozik M. Acta Biochim Pol. 2013;60(3):277-84. Epub 2013 Jul 1.
23. Gordeuk VR, et al. Haematologica. 2019 Apr;104(4):653-658.
24. Lodish H et al. Molecular Cell Biology. 6th ed. New York, NY: W. H. Freeman; 2008.
25. Levine RL, et al. Nat Rev Cancer. 2007 Sep;7(9):673-83.
26. Perner F, et al. Cells. 2019 Aug 8;8(8):854.

Esplenomegalia

La esplenomegalia está **presente de un 35%-45% de los pacientes con PV. Numerosos síntomas clínicos derivan de la esplenomegalia, incluyendo dolor abdominal, saciedad temprana, disnea, tos o infarto esplénico.**

Es de destacar que la esplenomegalia se ha relacionado con la PV no controlada, debido a su asociación a un mayor riesgo a transformación a MF.

Manifestaciones neurológicas

Algunos pacientes sufren síntomas derivados de alteraciones microcirculatorias, que son causadas por la **obstrucción de la circulación sanguínea a través de vasos sanguíneos pequeños. Estos síntomas incluyen eritromelalgia, dolor de cabeza, mareos, alteraciones visuales y auditivas, fenómenos de tipo Raynaud o tromboflebitis superficial, parestesia y accidente isquémico transitorio.**

Transformación a MF secundaria o a leucemia aguda mieloblástica

La transformación en leucemia aguda mieloblástica o síndromes mielodisplásicos (LAM/SMD) es una de las posibles evoluciones de la PV. Sin embargo, es más probable la transformación a MF secundaria. **Después de más de 10 años de tratamiento, un 10% de pacientes desarrollan MF secundaria con esplenomegalia y citopenia, mientras que hasta un 6% de pacientes evolucionan a LAM.**

Referencias:

1. Swerdlow SH, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008. 2. Chou YS, et al. Eur J Haematol. 2013;90:228-236. 3. Tefferi A, et al. Leukemia. 2013;27:1874-1881. 4. Luo EJ, Levitt L. Hosp Physician. 2008;44:3. 5. Bhat, Vivek, et al. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 31.1 (2022): 106167. 6. Levine RL, et al. Nat Rev Cancer. 2007;7:673-83. 7. Lodish H, et al. Molecular Cell Biology. 6th ed. New York, NY, USA: W. H. Freeman & Co Ltd; 2008. 8. McMullin MF, et al. Br J Haematol. 2016;172(3):337-49.

Objetivos del tratamiento

El objetivo principal del tratamiento de la policitemia vera es la prevención de los eventos cardiovasculares trombóticos y hemorrágicos, sin incrementar el riesgo de transformación a mielofibrosis (~10% a los 10 años) o leucemia aguda (~5% a los 10 años) ni el desarrollo de neoplasias sólidas secundarias (~20%).

Estudios observacionales clásicos y un estudio aleatorizado han demostrado que el riesgo de muerte por evento cardiovascular o trombosis es menor en los pacientes que mantienen un hematocrito por debajo del 45% (incidencia 3,91 veces menor vs. hematocrito de entre 45% y 50%), por lo que este debe ser el objetivo de tratamiento cualquiera que sea la modalidad terapéutica seleccionada.

El **tratamiento inicial depende del riesgo de estratificación del paciente**, siendo los factores de riesgo más relevantes la edad (>60 años) y la historia previa de trombosis.

Image

Categoría de riesgo	Variables de riesgo	Tratamiento
Bajo	Edad <60; sin historial de trombosis	Flebotomía y corrección de los riesgos CV y aspirina
Alto	Edad <60 y/o historial de trombosis	Citorreducción y corrección de los riesgos CV; aspirina; más/menos flebotomía

Según las **guías vigentes de la ELN**, todos los pacientes con PV deben ser manejados con **flebotomías para mantener un hematocrito <45% y tratados con ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas**.

La **citorreducción está indicada para pacientes de alto riesgo** (mayores de 60 años y/o trombosis previa) y en algunas situaciones concretas si el paciente es de bajo riesgo:

- Hemorragia grave.
- Trombocitosis intensa ($> 1-500 \times 10^9/L$).
- Esplenomegalia dolorosa.
- Sintomatología microvascular que no se controla con antiagregantes.
- Síntomas constitucionales.
- Prurito acuagénico intenso que no responde a antihistamínicos.
- Requerimientos frecuentes de flebotomías (> 10 en un año) o mala tolerancia.

- Leucocitosis marcada ($>15 \times 10^9/L$).
- Empeoramiento del hematocrito tras la administración de hierro.

El objetivo principal del tratamiento de la PV es prevenir las complicaciones trombohemorrágicas sin incrementar el riesgo de transformación. Mantener un hematocrito por debajo de 45% debe ser el objetivo de tratamiento cualquiera que sea la modalidad terapéutica.

Referencias:

1. Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. 3ª Edición, 2020, Gemfin.
2. Barbui T, Leukemia. 2018 May;32(5):1057-1069.

Tratamiento farmacológico

Antiagregación

El AAS sigue siendo la terapia estándar para la antiagregación en PV.

El AAS bloquea la síntesis de tromboxano del ácido araquidónico de las plaquetas a través de la acetilación irreversible y la inhibición de la ciclooxigenasa, una enzima clave en la síntesis de prostaglandina y tromboxano. Esta supresión dura la vida útil de una plaqueta.

El estudio ECLAP demostró que el AAS a dosis bajas puede prevenir de manera segura las complicaciones trombóticas en pacientes de PV. Por este motivo su uso está recomienda en todos los pacientes salvo contraindicación.

Según las recomendaciones vigentes, todos los pacientes de PV deben ser tratados con AAS a dosis bajas salvo contraindicación médica.

Flebotomía

Es el tratamiento de elección para mantener el hematocrito $<45\%$ en pacientes de bajo riesgo. Consiste en la extracción de 450 ml de sangre venosa (300 ml, en pacientes de edad avanzada o con cardiopatía) una o dos veces por semana hasta obtener un hematocrito $\leq 42\%$ (mujeres) o $\leq 45\%$ (hombres). La pauta de mantenimiento se adaptará a las necesidades del paciente (en caso de mala tolerancia o elevada frecuencia de flebotomías, se considerará tratamiento citorreductor). Alternativamente, se puede utilizar la eritroaféresis.

En ocasiones, la ferropenia resultante puede dar lugar a una trombocitosis reactiva. En el caso de desarrollo de síntomas graves por ferropenia se aconseja suplementar con hierro oral siempre con un control estrecho del hematocrito (máximo 4 semanas).

Hidroxiurea (HU)

La HU se utiliza comúnmente en pacientes con PV que requieren terapia citorreductora.

La dosis inicial es de 500-1000 mg/día vía oral, con titulación posterior para normalizar el hematocrito, el recuento de plaquetas y de leucocitos y la esplenomegalia, sin provocar leucopenia.

Alrededor de un 11% desarrolla resistencia a HU, debido a la aparición de citopenias que obligan a ajustar la dosis del fármaco o a la falta de eficacia a la dosis óptima consensuada por la ELN (2g al día durante 3 meses).

Un 13% tiene que suspender la HU por intolerancia (las úlceras maleolares u orales son la causa más frecuente).

Aproximadamente, el 25% de los pacientes desarrollan resistencia o intolerancia a HU.

Criterios de resistencia/intolerancia a la hidroxiurea

Los pacientes que cumplan cualquiera de los siguientes criterios durante el tratamiento con hidroxiurea, son candidatos a tratamiento de segunda línea:

Image

Definición modificada de resistencia/intolerancia a hidroxiurea en pacientes con PV

1. **Necesidad de flebotomías** para mantener el **hematocrito < 45%** tras 3 meses de hidroxiurea (HU) a 2 g por día, o máxima dosis tolerada (MDT)*, o.
2. **Mieloproliferación incontrolada**, p. ej. Plaquetas > 400x10⁹/L y/o glóbulos blancos > 10x10⁹/L tras 3 meses de HU ≥ 2 g/día o MDT,* o.
3. **Fallo en la reducción de > 50% de la esplenomegalia palpable** (>10cm desde el reborde costal) o fallo en **aliviar el total de síntomas** relacionados con la esplenomegalia tras 3 meses de HU ≥ 2 g/día o MDT,* o
4. **Neutrófilos < 1x10⁹/L o plaquetas < 100x10⁹/L o hemoglobina < 100g/L** a la dosis mínima de HU requerida para obtener una respuesta hematológica clínica parcial o completa, o
5. ***Fallo en el control de los síntomas** relacionados con la enfermedad (incluyendo pero no limitado a los síntomas relacionados con la esplenomegalia), o
6. ***Trombosis o hemorragia** relacionada con la enfermedad a pesar de la terapia
7. Presencia de **úlceras en piernas u otras toxicidades extrahematológicas** relacionadas con la HU inaceptables, como manifestaciones mucocutáneas, síntomas gastrointestinales, neumonía o *fiebre a cualquier dosis de HU

Modificado de Barosi, et al. 2010.

McMullin MF, et al. Br J Haematol 2016;172:337-49.

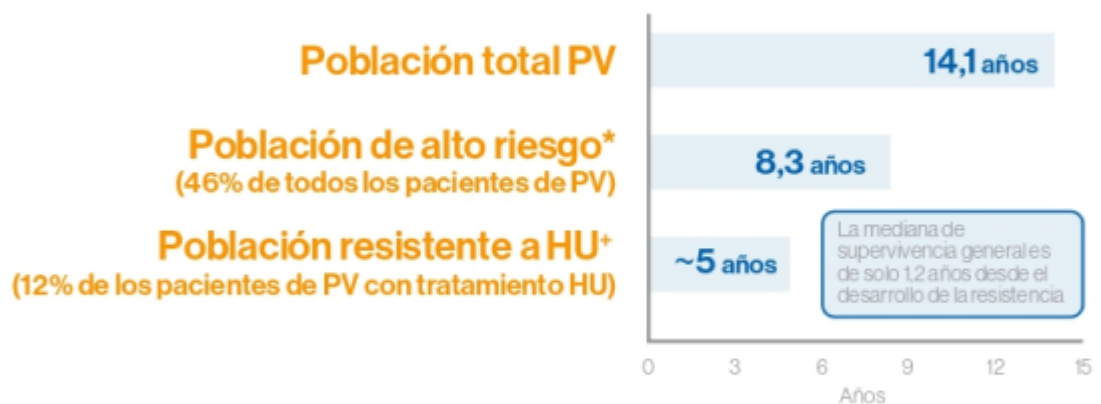
PV: policitemia vera.

Se ha observado resistencia o intolerancia a HU en el 11% y el 13% de los pacientes, respectivamente. La resistencia a la hidroxiurea se ha asociado con menor supervivencia y mayor riesgo de trombosis y transformación a mielofibrosis y/o leucemia aguda.

Image

- El pronóstico de algunos subgrupos de pacientes de PV es considerablemente más reducido¹²

Mediana de supervivencia global por subgrupo PV



*Alto riesgo se define como edad ≥ 65 años o presencia eventos trombóticos anteriores. HR=111 (95% CI, 6.3-196).

*HR= 5.6 (95% CI, 2.7-11.9).

HR: Hazard Ratio.

Tefleri A. Am J Hematol. 2013;88(6):507-16. 1. Tefleri A, et al. Leukemia. 2013;27(9):1874-81. 2. Álvarez-Larrán A, et al. Blood. 2012; 119(6):1363-9.

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; HU: hidroxiurea; PV: policitemia vera.

Por su parte, la intolerancia tiene un impacto importante sobre la calidad de vida de los pacientes con PV. Es importante hacer una reevaluación de la enfermedad, siempre teniendo en cuenta las características generales del paciente (edad, comorbilidades, factores de riesgo...).

Interferón

Estudios en fase II que incluyeron un reducido número de pacientes han mostrado que el interferón alfa-2a pegilado consigue un 70-95% de respuestas hematológicas completas, así como un notable número de respuestas moleculares, todo ello acompañado de una baja tasa de complicaciones trombóticas y adecuada tolerancia.

Existe una nueva formulación de interferón pegilado (ropeginterferon) que permite una dosificación bisemanal.

El interferón está contraindicado en pacientes con antecedente de enfermedad autoinmune o enfermedades psiquiátricas graves (depresión mayor, trastorno bipolar, esquizofrenia).

Referencias:

1. Stegelmann F, et al. Leukemia 2021.
2. Álvarez-Larrán A, et al. Br J Haematol. 2016;172(5):786-93.
3. Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. 3ª Edición, 2020, Gemfin .
4. Barbui T, et al. Leukemia. 2018

Riesgo trombótico en policitemia vera



VIDEO

¿Sabías que...?

Mide tus conocimientos en trombosis con estas cinco vídeo cápsulas

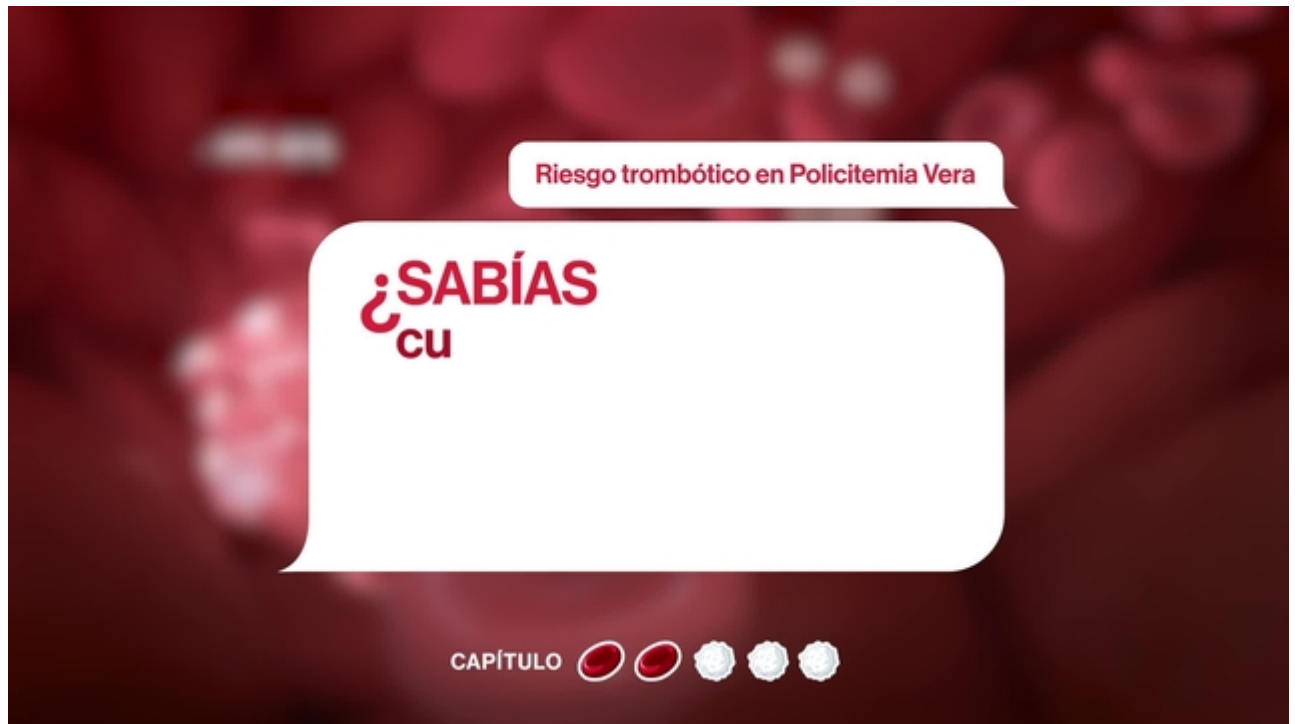
Capítulo 1: Mortalidad en PV



VIDEO

La principal causa de morbi-mortalidad en policitemia vera son los eventos trombóticos. Aproximadamente el 40% de los pacientes con PV sufren un evento trombótico a lo largo de su enfermedad. Más de 1 de cada 3 muertes se asocian a dichos eventos.

Capítulo 2: Impacto HTC > 45%



VIDEO

Un hematocrito igual o superior a 45%, provoca un aumento en la viscosidad sanguínea y una alteración de la hemodinámica natural. Los hematíes se agrupan en el centro de la luz del vaso y marginan al lecho vascular a las otras células, ocasionando un cambio del flujo hemodinámico, de lineal a turbulento.

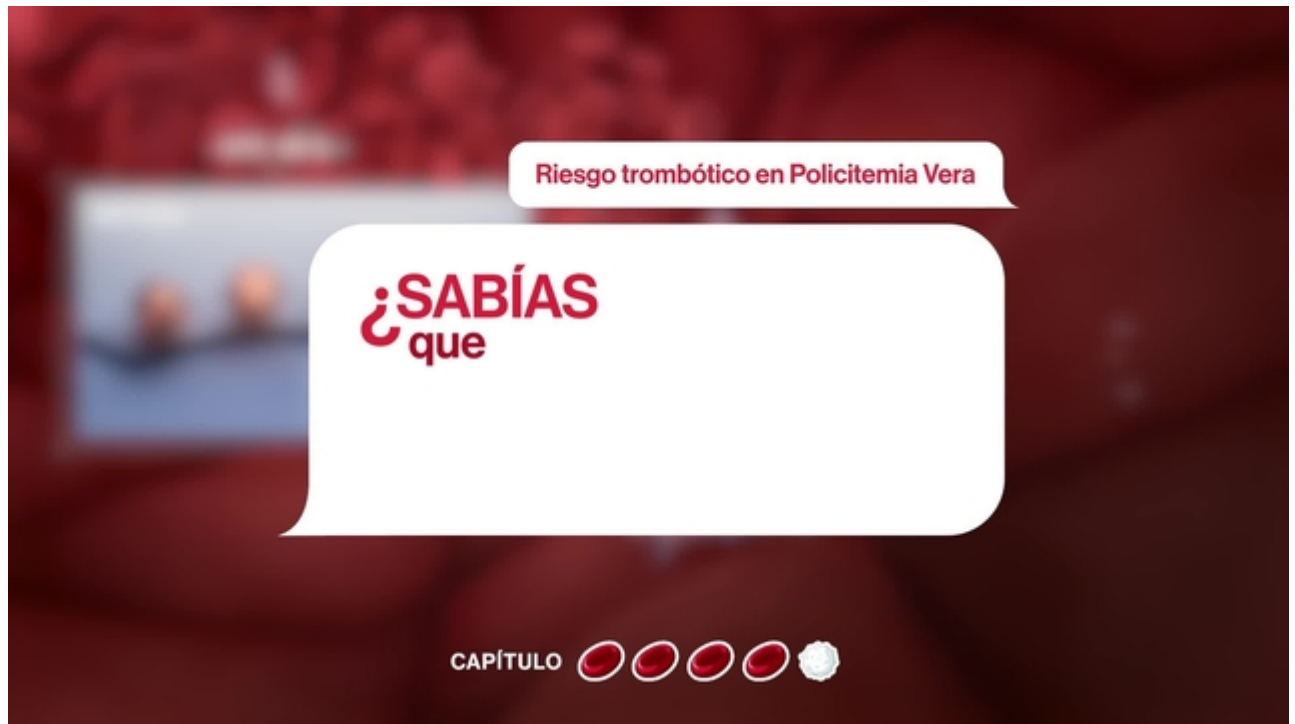
Capítulo 3: Activación JAK2



VIDEO

La activación de JAK2 favorece la expresión de factores procoagulantes, una mayor adhesión de las células sanguíneas al endotelio dañado y la sobreproducción de microvesículas eritrocitarias que provocará vasoespasmo. Además, esta activación produce un aumento del factor tisular junto con la activación permanente de los leucocitos y plaquetas.

Capítulo 4: Neutrófilos y trombogénesis



VIDEO

Las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) son estructuras extracelulares conformadas por DNA e histonas que favorecen la activación directa de factores procoagulantes, promoviendo la activación y la agregación plaquetaria y degradando o bloqueando la producción de sustancias anticoagulantes naturales.

Capítulo 5: Control del riesgo trombótico



VIDEO

La PV es una enfermedad protrombótica multifactorial. Los pacientes con PV deben ser mantenidos con un hematocrito inferior a 45% y antiagregados salvo contraindicación médica. La anticoagulación tiene un papel importante en la prevención secundaria y es fundamental el control de la leucocitosis y de los factores de riesgo cardiovascular.

Los básicos de la trombosis

Fenómenos tromboticos y hemorrágicos

Las complicaciones trombohemorrágicas son la **principal causa de morbilidad y mortalidad en PV** en su historia natural.

La causa de la trombosis en PV es la producción **anómala de células sanguíneas que resulta en un incremento de la viscosidad sanguínea, junto con las anomalías cuantitativas y cualitativas observadas a nivel de plaquetas y leucocitos y el estado inflamatorio.**

El aumento de la viscosidad de la sangre en casos con hematocritos más elevados y un volumen sanguíneo en el rango normal, altera el flujo sanguíneo y reduce el transporte de oxígeno.

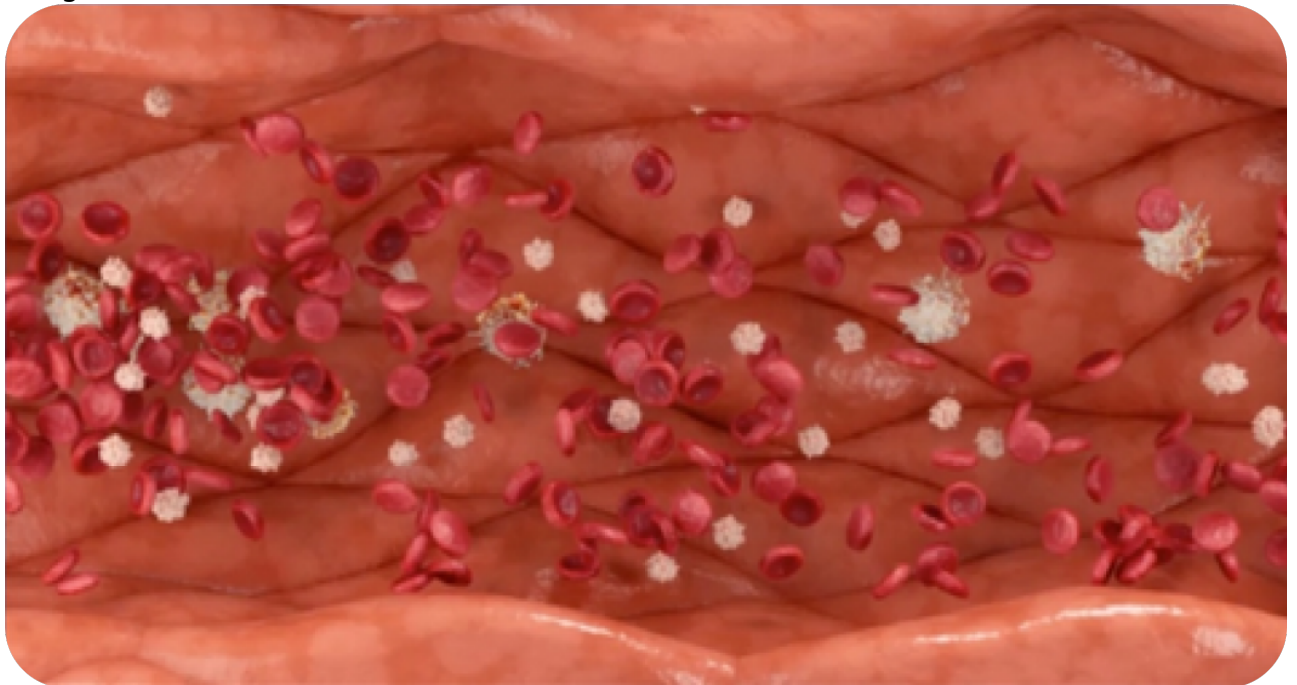
El aumento del volumen sanguíneo por eritrocitosis amplía el lecho vascular, disminuye la resistencia periférica y aumenta el gasto cardíaco. Además, provoca que el flujo sanguíneo sea axial, con un flujo central de glóbulos rojos circulantes que se

desliza sobre una capa periférica de plasma lubricante.

La mutación de JAK2 produce una sobreestimulación de la vía, lo que conduce a un aumento de la proliferación celular. Esta mutación provoca que la estimulación de la vía sea independiente de la unión de los factores a su receptor y por tanto esté activa en presencia o ausencia de los ligandos. La consecuencia de esta hiperestimulación, entre otras, es **la hipercoagulabilidad, provocada por hiperviscosidad celular, cambios en los factores del endotelio y en la adhesión y función celular.**

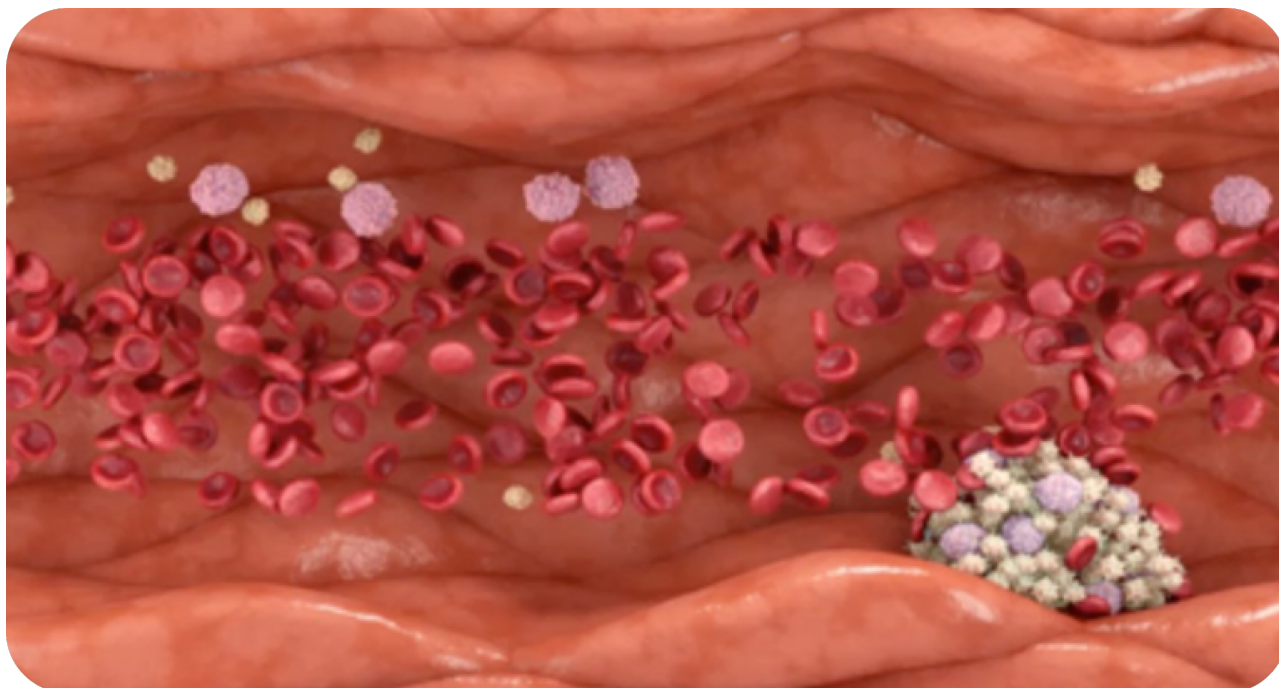
Flujo sanguíneo en valores normales de HTC (<45%)

Image



Flujo sanguíneo en valores altos de HTC ($\geq 45\%$)

Image



El aumento del HTC se relaciona con la hiperviscosidad de la sangre.

Referencias:

1. Levine RL, et al. Nat Rev Cancer. 2007 Sep;7(9):673-83. 2. Lodish H, et al. Molecular Cell Biology. 6th ed. New York, NY: W. H. Freeman; 2008. 3. Vardiman JW, et al. Blood. 2009 Jul 30;114(5):937-51. 4. Stuart BJ, Viera AJ. Am Fam Physician. 2004 May 1;69(9):2139-44. 5. Hensley B, et al. Expert Opin Pharmacother. 2013 Apr;14(5):609-17. 6. Swerdlow SH, et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008. 7. Spivak J. N Engl J Med. 2004 Jan 8;350(2):99-101. 8. Falanga A, et al. Blood. 2000;96:7. 9. Alvarez-Larrán A, et al. Br J Haematol. 2004;124:329-35. 10. Arellano-Rodrigo E, et al. Haematologica. 2006;91:75. 11. Falanga A, et al. Exp Hematol. 2007;35:702-11. 12. Alvarez-Larrán A, et al. Ann Hematol. 2008;87:269-76. 13. Torregrosa JM, et al. Br J Haematol. 2016 Mar;172(5):813-5. 14. Guy A, et al. Leukemia. 2019;33:2544-8. 15. Jensen MK, et al. Br J Haematol. 2000;110:116-24. 16. Arellano-Rodrigo E, et al. Am J Hematol. 2008;84:102-8. 17. Charpentier A, et al. Haematologica 2016;101:e365-8. 18. Trappenburg MC, et al. Haematologica. 2009;94:911-8. 19. Tong D, et al. Ann Hematol. 2018;97:605-16. 20. Barbui T, Falanga A. Thromb Res. 2016 Apr;140 Suppl 1:S71-5. 21. Falanga A, Marchetti M. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012;2012-571-81. 22. Zawrotniak M, Rapala-Kozik M. Acta Biochim Pol. 2013;60(3):277-84. Epub 2013 Jul 1. 23. Gordeuk VR, et al. Haematologica 2019 Apr;104(4):653-658. 24. Lodish H et al. Molecular Cell Biology. 6th ed. New York, NY: W. H. Freeman; 2008. 25. Levine RL, et al. Nat Rev Cancer. 2007 Sep;7(9):673-83. 26. Perner F, et al. Cells. 2019 Aug 8;8(8):854.

Manejo y prevención de trombosis en PV

Image



Si te apetece profundizar un poco más en la trombosis en policitemia vera, descárgate el siguiente material.

La trombosis en policitemia vera

Los eventos cardiovasculares y tromboembólicos suponen la causa principal de morbi-mortalidad en la policitemia vera. Si quieres conocer más sobre la trombosis consulta este material.

[Descargar](#)

FA-11307138 - 11/2024

Información general de patología

La policitemia vera es una NMP crónica Filadelfia negativa englobada dentro del grupo de NMP, según la clasificación establecida por la OMS.

Image

Neoplasias mieloproliferativas (NMP)
Leucemia mieloide crónica, <i>BCR-ABL</i> 1 positiva
Leucemia neutrofílica crónica
Policitemia vera (PV)
Mielofibrosis primaria (MFP) • MFP en fase inicial/prefibrótica • MFP en fase establecida
Trombocitopenia esencial
Leucemia eosinofílica crónica, sin otra especificación
Neoplasias mieloproliferativas, no clasificables
Mastocitosis

Adaptado: Arber *et al.* 2016.

La PV se considera la NMP más común en Europa.

La PV está causada por una desregulación de la vía JAK/STAT. Prácticamente todos los pacientes presentan la mutación somática JAK2V617F del gen JAK2 (gen de la proteína quinasa Janus 2) que da lugar a una proteína con actividad constitutiva u otra mutación de JAK2 con consecuencias funcionales similares.

Estas mutaciones resultan en un aumento de la proliferación del linaje eritroide mayoritariamente y del linaje granulocítico y megacariocítico en menor medida.

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/es-es/hematopro/patologias/policitemia-vera/sobre-policitemia-vera>