

## Trombocitemia esencial en pacientes adultos: 10 años de experiencia

### Essential thrombocythemia in adult patients: 10 years' experience

Yamilé Quintero Sierra<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6872-4326>

Yoandra Hernández Veiries<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5980-2831>

Yusleidy Concepción Fernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1916-2336>

Carlos Hernández Padrón<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7625-1864>

Ivis Macia Pérez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9037-6823>

Adrián Romero González<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5029-9616>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [rhematologia@infomed.sld.cu](mailto:rhematologia@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

**Introducción:** La trombocitemia esencial es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por una trombocitosis mantenida en sangre periférica y una hiperplasia de megacariocitos maduros en médula ósea, con características histológicas y moleculares específicas.

**Objetivo:** Caracterizar los pacientes adultos con trombocitemia esencial en el Instituto de Hematología e Inmunología.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. El universo estuvo conformado por 40 pacientes adultos con trombocitemia esencial diagnosticados y tratados con trombocitemia esencial, en el Instituto de Hematología e Inmunología desde enero del 2010 hasta enero del 2020. Los datos se almacenaron en una base de datos confeccionada con el programa SPSS v.25.0 para Windows, a partir de la cual fueron procesados.

**Resultados:** El promedio de edad al diagnóstico fue 52,2 años y una mediana de 51 años. El 80 % correspondió al sexo femenino y el 62,5 % de los pacientes tenían el color de la piel blanca. El 85 % de los pacientes presentaron recuento de plaquetas en el rango

entre 450-1500 x10<sup>9</sup>/L. El 52,1 % de los casos presentó aumento de la enzima lactato deshidrogenasa y la mutación del JAK2V617F representó el 67,5%. La supervivencia global en años fue 35,5 y la supervivencia libre de enfermedad fue 32,5 años.

**Conclusiones:** Los pacientes adultos con trombocitemia esencial tienen una supervivencia global y libre de enfermedad significativamente elevada, con baja incidencia de eventos trombóticos y el tratamiento empleado de primera línea se relacionó con la respuesta hematológica estable de los pacientes.

**Palabras clave:** trombocitemia esencial; supervivencia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Essential thrombocythemia is a chronic myeloproliferative neoplasm characterized by thrombocytosis maintained in peripheral blood and hyperplasia of mature megakaryocytes in bone marrow, with specific histological and molecular characteristics.

**General:** To characterize of adult patients with essential thrombocythemia in the Institute of Hematology and Immunology.

**Methods:** An observational, descriptive, longitudinal and retrospective study was conducted. The universe consisted of 40 adult patients diagnosed and treated with essential thrombocythemia at the Institute of Hematology and Immunology from January 2010 to January 2020. The data obtained were stored in a database made with the program SPSS v.25.0 for Windows, from which they were processed.

**Results:** The average age at diagnosis was 52,2 years and a median of 51 years. 80% occurred in females and 62,5% of patients were white. 85% of the patients had platelet counts in the range between 450-1500 x10<sup>9</sup>/L. An increase in the enzyme lactate dehydrogenase was observed in 52,1% of the cases, and the JAK2V617F mutation accounted for 67,5%. The overall survival in years was 35,5 and the disease-free survival was 32.5 years.

**Conclusions:** Adult patients with essential thrombocythemia have significantly increased overall and disease-free survival, with low incidence of thrombotic events and first-line treatment was associated with stable hematological response of patients.

**Keywords:** essential thrombocythemia; survival.

Recibido: 05/06/2022

Aceptado: 30/11/2022

## Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas clásicas BCR-ABL (NMP punto de ruptura en la región Abelson, por sus siglas en inglés) negativas son las enfermedades más frecuentes entre los trastornos mieloproliferativos crónicos.<sup>(1)</sup> Se clasifican en policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MF).<sup>(2)</sup>

La trombocitemia esencial se caracteriza por una trombocitosis mantenida en sangre periférica e hiperplasia de megacariocitos maduros en médula ósea,<sup>(2,3)</sup> y clínicamente por una tendencia a complicaciones trombóticas, hemorrágicas o ambas, junto con marcadores moleculares y características histológicas específicas, con el consecuente riesgo a largo plazo de la transformación a una mielofibrosis o a una leucemia mieloide aguda (LMA). Tiene un pronóstico favorable, con una supervivencia de 19,8 años.<sup>(2,3)</sup>

La incidencia global de TE es de 0,6/100 000 pacientes/año (de 0,004 a 0,9),<sup>(4)</sup> sin embargo, la incidencia anual estimada en los Estados Unidos de América es de 2,5 casos por 100 000 habitantes, mientras que la prevalencia es de 24 casos por 100 000 habitantes.<sup>(4)</sup> Al diagnóstico se presenta con una mediana de edad entre los 55-60 años, tiene una incidencia más baja entre los hombres que entre las mujeres, en una proporción de 1,6 mujeres / 1 hombre.<sup>(4)</sup>

En Cuba, la incidencia de la TE y de otras NMP se desconoce. El anuario estadístico de salud agrupa a este conjunto de neoplasias en el apartado: otros tumores del tejido linfático y de los órganos hematopoyéticos,<sup>(5)</sup> sin embargo no se especifica la contribución de cada una de ellas por separado a la morbilidad y mortalidad global.

El diagnóstico de la TE se ha basado en criterios diagnósticos, los primeros propuestos por el Grupo de estudio de la PV (PVSG, por sus siglas en inglés) en 1986.<sup>(6)</sup> La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció nuevos criterios en el 2001, y en el año 2008 fueron modificados,<sup>(6)</sup> al combinar resultados de laboratorio con características morfológicas y hallazgos genéticos y moleculares. En la actualidad la TE se basa en los criterios modificados por la OMS en el 2016.<sup>(7)</sup>

Con el descubrimiento en el 2005 de la mutación del gen Janus quinasa 2 (JAK2V617F) se determinó una de las principales alteraciones moleculares en la TE. La mutación consiste en el cambio de una guanina por una timina en el nucleótido 1849 localizado en el exón 14 del gen JAK2 en el cromosoma 9 y se genera el cambio de una valina (V) por fenilalanina (F) en la posición 617 de la cadena aminoacídica, como consecuencia.<sup>(8)</sup> 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 la vía de JAK/STATs; del 55 al 60 % los pacientes presentan esta mutación molecular.<sup>(8)</sup>

En el año 2006 se describe las mutaciones que afectan al gen que codifica para el receptor de la trombopoyetina (TPO) MPL (*myeloproliferative leukemia protein* por sus siglas en inglés).<sup>(8)</sup> La unión de la TPO al c-MPL (receptor de TPO) conduce a la activación del JAK2, el cual fosforila al c-MPL e inicia una cascada de eventos de señalización que regulan la supervivencia, proliferación y diferenciación celular.<sup>(8,9)</sup> La mayoría de las mutaciones del MPL se producen en el exón 10 del gen situado en el brazo corto del cromosoma 1(1p34) y afectan por lo general al aminoácido 515 y con menor frecuencia al 505. Se presenta en el 5 al 10 % de los casos de TE.<sup>(8,9)</sup>

En el 2013 se publicaron dos artículos que, aunque utilizaron enfoques diferentes para identificar mutaciones en el gen que codifica la proteína calreticulina (CALR), proporcionaron una fuerte evidencia genética de que las mutaciones en el gen CALR tienen un papel importante en la patogénesis de la TE.<sup>(10)</sup> El gen CALR está localizado en el cromosoma 19 (19p13.2) y presenta 9 exones. La CALR es una proteína multifuncional unida al calcio activado (Ca<sup>2+</sup>) con actividad de chaperona, localizada en el retículo endoplásmico (RE).<sup>(9,10)</sup> En su mecanismo de acción el CALR activa al gen JAK2 en asociación con el c-MPL e induce trombocitosis en ratones. Su frecuencia se estima en un 49 % y representa la segunda alteración molecular con mayor prevalencia después de la mutación JAK2V617F en la TE.<sup>(8,9,10)</sup>

Alrededor del 10 % de los pacientes con TE reúnen los criterios diagnósticos establecidos por la OMS, pero no se identifican en ellos ninguna de las tres mutaciones conductoras aquí analizadas. Ese grupo de pacientes se definen como triples negativos.<sup>(8,9,10)</sup>

La combinación de los estudios clínicos, morfológicos y moleculares permite realizar una adecuada estratificación pronóstico, indicar un tratamiento y seguimiento personalizado e identificar factores que de manera individual contribuyan a la aparición de complicaciones que atenten contra la calidad de vida y supervivencia prolongada de estos pacientes.

El objetivo del estudio fue caracterizar a los pacientes adultos con trombocitemia esencial atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI).

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo en el que se incluyeron los pacientes adultos con diagnóstico de TE atendidos en el IHI desde enero del 2010 hasta enero del 2020. El universo de estudio estuvo conformado por 40 pacientes, mayores de 18 años de edad en el momento del diagnóstico de acuerdo a los criterios definidos por la OMS del 2008.<sup>(6)</sup>

Las variables demográficas estudiadas fueron la edad, sexo y color de la piel.

Las variables clínicas y de laboratorios fueron la presencia de esplenomegalia, hepatomegalia, eventos tromboticos, hemorrágicos, cifras de hemoglobina, recuento de leucocitos y plaquetas, valores de lactato deshidrogenasa (LDH), el tipo de tratamiento empleado, la presencia de la mutación JAK2V617F, el riesgo trombotico, la respuesta al tratamiento y el tiempo de supervivencia global y libre de enfermedad.

### Recolección, procesamiento y análisis de la información.

Los datos obtenidos se almacenaron en una base de datos confeccionada con el programa SPSS v.25.0 para Windows, a partir de la cual fueron procesados. Las variables cualitativas se resumieron a partir de sus frecuencias absolutas y relativas y para las variables cuantitativas la media y la desviación estándar.

El tiempo de supervivencia libre de enfermedad (SLE) se calculó desde la fecha en que ocurrió la remisión hematológica hasta la recaída del paciente y para la supervivencia global (SG) desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de la muerte.

El análisis de la supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y los resultados se compararon mediante la prueba de log-rank. Se consideraron significativos los valores de  $p \leq 0,05$ . Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

### Consideraciones éticas

Se presentó ante el Consejo Científico y el Comité de Ética de las Investigaciones el proyecto: "Caracterización de la trombocitemia esencial en pacientes adultos" que tiene como una de sus salidas la presente investigación. Se explicaron los objetivos, las técnicas a emplear y la importancia del estudio.

Se respetó lo establecido en los principios básicos de la Declaración de Helsinki que contiene las recomendaciones a seguir en la investigación biomédica con seres humanos.<sup>(11)</sup> Se garantizó la confidencialidad de la información y la divulgación e introducción en la práctica de los resultados científicos que permiten la ampliación del conocimiento y el beneficio social a los pacientes.

### Resultados

La trombocitemia esencial se presentó con mayor frecuencia en el grupo etario entre 39-58 años (55,0 %). El promedio de edad al diagnóstico fue 52,2 años y una mediana de 51 años. El 80 % se presentó en el sexo femenino y el 62,5 % de los pacientes de color de la piel blanca.

**Tabla 1** - Características sociodemográficas de los pacientes adultos con trombocitemia esencial

Variable (n=40)	No.	%
GRUPO ETARIO (AÑOS)		
18-38	5	12,5
39-58	22	55,0
59-78	12	30,0
≥ 79	1	2,5
COLOR DE LA PIEL		
blanco	25	62,5
no blanco	15	37,5
SEXO		
femenino	32	80,0
masculino	8	20,0

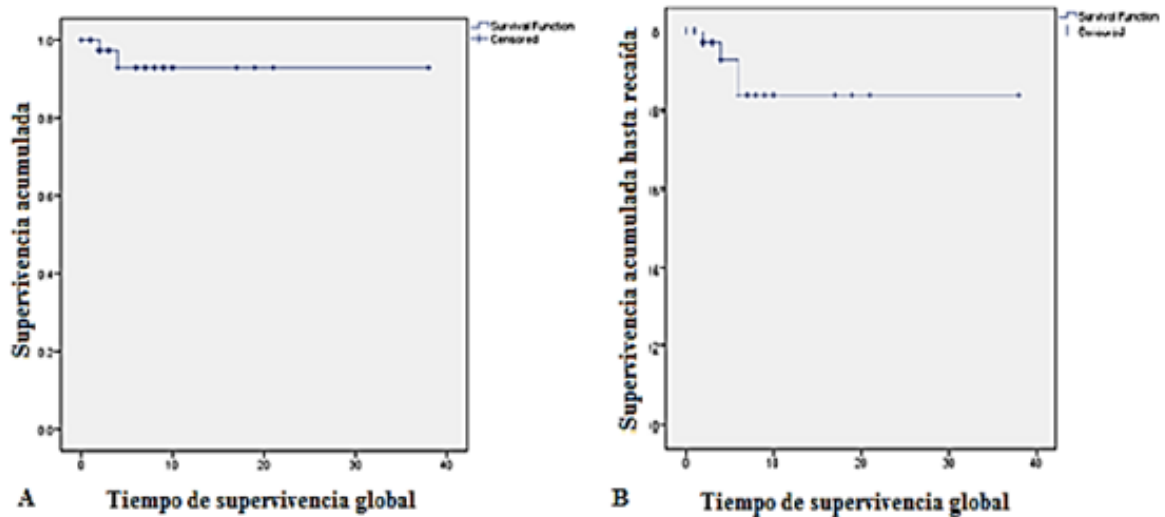
En relación con las características clínicas y de laboratorio al diagnóstico predominó los pacientes con comorbilidades (62,5 %). El 22,5 % de los casos presentó hepatomegalia y los eventos trombóticos se presentaron en un 12,5 % de los pacientes. Se observó una mayor frecuencia de los valores normales en las cifras de hemoglobina, hematocrito y conteo global de leucocitos, pero el 85 % de los pacientes presentaron conteo de plaquetas en el rango entre 450-1500 x10<sup>9</sup>/L. El 52,1 % de los casos presentó aumento de la enzima lactato deshidrogenasa y la mutación del JAK2V617F representó el 67,5 %. La mayor parte de los pacientes se clasificaron en el grupo de riesgo intermedio según el índice internacional de trombosis (IPSET-trombosis), con un predominio de aquellos que presentaron respuesta estable.

El 72,5 % de los pacientes tuvo una enfermedad estable con el uso de las opciones terapéuticas de primera línea, y el 10 % presentó progresión de la enfermedad (tabla 2).

**Tabla 2** - Relación del tratamiento de primera línea empleado con la respuesta al tratamiento de los pacientes adultos con trombocitemia esencial

Respuesta al tratamiento	Aspirina	Hidroxiurea	Interferón convencional	Interferón pegilado	Total
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Estable	10 (90,9)	13 (59,1)	1 (100)	5 (83,3)	29 (72,5)
Refractaria	1 (10,1)	6 (27,3)	0 (0)	0 (0)	7 (17,5)
Progresión	0 (0)	3 (13,6)	0 (0)	1 (16,7)	4 (10)
Total	11 (100)	22 (100)	1 (100)	6 (100)	40 (100)

La probabilidad de la SG tuvo una media estimada en años de 35,5 con un IC 95 % (32,1-38,9) (A) y en cuanto a la probabilidad de la SLE, el análisis demostró una supervivencia estimada en años de 32,5 con un IC 95 % (27,5-35,5) (B) (fig.).



**Fig.** - Supervivencia global y libre de enfermedad en los pacientes adultos con trombocitemia esencial. A: supervivencia global, B supervivencia libre de enfermedad.

## Discusión

La trombocitemia esencial se presenta con una edad media de 67 a 73 años y una mediana de 60 años, aunque un 20 % de los pacientes se diagnostican antes de los 40 años.<sup>(12,13)</sup> *Srouf* y otros plantean que se presenta una mediana de 55 años.<sup>(14)</sup>

En la investigación se demostró que la mediana de edad al diagnóstico, así como la media fue ligeramente inferior a lo que ellos reportan, aunque se considera que está acorde a lo revisado que es más frecuente su presentación a partir de la quinta década de la vida.

Además *Srouf* y otros demostraron el predominio femenino en individuos menores de 60 años, así como un 18 % de incidencia mayor para los pacientes con color de la piel blanco.<sup>(14)</sup> Estos resultados son semejantes a los que se reportan en la investigación.

El examen físico en los pacientes con TE es relativamente normal.<sup>(2,3)</sup> *Tefferi* y otros reportan la incidencia de esplenomegalia hasta un 24 % y la hepatomegalia en el 20 %, <sup>(4)</sup> resultados similares a los de esta serie. Sin embargo, cuando avanza la enfermedad puede aparecer un aumento adicional en el grado de hepatoesplenomegalia fundamentalmente en los que desarrollan una MF pos-TE.<sup>(14,15)</sup>



Los eventos tromboticos al momento del diagnóstico y durante el seguimiento ocurren en tasas del 10-29 % y del 8-31 %, respectivamente. Existen cifras variables de acuerdo a las series que difieren en otras características, como se constata en los estudios de *Chim, Szubermly Srour*.<sup>(14,16,17)</sup> Los resultados coinciden con lo reportado en el estudio.

Los eventos hemorrágicos que se han descrito entre un 3-11 % de los pacientes con TE,<sup>(2)</sup> no fueron encontrados en la serie estudiada, sin embargo, autores como *Awada e lanotto* reportaron cifras de hasta un 23 % y 28 %, respectivamente.<sup>(18,19)</sup>

Investigaciones desarrolladas a partir de metanálisis han revelado que la mutación JAK2V617 se asocia con un riesgo dos veces mayor de desarrollar una trombosis arterial o venosa pero no influye en el riesgo de sufrir un evento hemorrágico.<sup>(3,9,20)</sup>

Otros estudios demuestran que un recuento de leucocitos elevado por encima de  $11,0 \times 10^9/L$  se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar trombosis adicionales, que el grado de elevación del recuento de plaquetas.<sup>(21,22)</sup> Estos informes contradictorios en la literatura entre expertos en este campo, hacen que sea cada vez más difícil ser dogmático sobre a quién tratar con agentes reductores de plaquetas y cuál debería ser el recuento de plaquetas objetivo.

El objetivo del tratamiento en la TE es prevenir eventos tromboticos y hemorrágicos adicionales sin aumentar el riesgo de transformación. La mayoría de los investigadores intentan normalizar el recuento de plaquetas o alcanzar uno en el que se resuelvan los síntomas del paciente de alto riesgo.<sup>(23)</sup> Estos pacientes requieren reducción del número de plaquetas al rango normal con el uso de una variedad de agentes, que incluyen hidroxiurea, anagrelida o interferón  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ).<sup>(2)</sup>

Las directrices actuales favorecen la hidroxiurea como tratamiento de primera línea en los pacientes que necesitan citorreducción.<sup>(24)</sup>

En el ensayo UK-PT1 en una cohorte de pacientes de alto riesgo diagnosticados según los criterios del PVSG,<sup>(25)</sup> la recomendación se basa en la superioridad de la hidroxiurea combinada con ácido acetilsalicílico (ASA) frente a la anagrelida combinada con ASA. Generalmente la anagrelida no se considera como terapia de primera línea. El estudio ANAHYDRET demostró que la anagrelida no es inferior a la hidroxiurea en la reducción del riesgo trombotico en la TE de alto riesgo clasificada por la OMS.<sup>(26)</sup>

En la trombocitemia esencial, la ASA es de poco beneficio para la mayoría de los pacientes de bajo riesgo, con la excepción de los que presentan la mutación

JAK2V617F, factores de riesgo cardiovascular (FRCV) o síntomas vasomotores.<sup>(27)</sup> Los pacientes de alto riesgo deben recibir ASA, a menos que existan contraindicaciones. La citorreducción con hidroxurea en combinación con ASA en dosis bajas, reduce el riesgo trombótico en los pacientes de alto riesgo <sup>(27,29)</sup>

Otra terapia de primera línea es el IFN $\alpha$ , fármaco capaz de inducir reducciones de la carga alélica en el gen JAK2V617F en los pacientes con NMP.<sup>(30)</sup> Un ensayo fase 2 de IFN $\alpha$  pegilado en PV y TE informó respuestas hematológicas y moleculares completas en el 70 % y 18 %, respectivamente.<sup>(30)</sup> La exposición prolongada al IFN $\alpha$  pegilado es necesaria para lograr respuestas moleculares, mientras que las respuestas hematológicas se observan en los primeros 3 meses de terapia.<sup>(27,28,29,30)</sup>

Estos resultados concuerdan con lo encontrado en la investigación si se considera que todas las líneas de tratamiento utilizadas fueron efectivas en los pacientes estudiados con una respuesta hematológica estable de la enfermedad.

Según las recomendaciones del grupo europeo de leucemias (ELN por sus siglas en inglés), los pacientes se categorizan en: alto riesgo, si la edad > 60 años con historia de trombosis previas, y bajo riesgo para los pacientes con edad < 60 años y ausencia de trombosis.<sup>(2,31)</sup>

Recientemente se utiliza el sistema de estratificación del riesgo trombótico (IPSET-trombosis por sus siglas en inglés),<sup>(31)</sup> en el que se incluyen, además de los ya comentados, otros dos factores de riesgo adicionales, la mutación JAK2V617F y los FRCV. Los enfermos se categorizan en tres grupos (bajo, intermedio o alto riesgo según la puntuación sea menor, igual o mayor a 2); relacionado con este índice los pacientes mayores de 60 años, JAK2V617F negativos y sin factores de riesgo cardiovascular serían categorizados como de “bajo riesgo”, lo que tendría repercusión en la elección del tratamiento.

El IPSET-trombosis, además, sitúa una elevada proporción de enfermos en la categoría de “riesgo intermedio”, en la cual no se ha analizado hasta la fecha ningún algoritmo de tratamiento. De acuerdo con este sistema pronóstico, el riesgo anual de trombosis para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto es de 1,03 %, 2,35 % y 3,56 %, respectivamente.<sup>(2,31)</sup>

Los resultados de esta investigación son similares, con lo referenciado por la literatura internacional al respecto, donde el riesgo intermedio fue el más frecuente en la población estudiada y los eventos trombóticos no fueron significativos.

Muchos autores refieren que el riesgo de progresión es extremadamente bajo en pacientes con TE no tratados. Estudios prospectivos más recientes tanto en TE como en PV han confirmado que la terapia con hidroxiurea se asocia con una baja incidencia de transformación leucémica cuando se usa sola (< 5 %) y con un seguimiento a largo plazo ( $\leq$  14 años).<sup>(25,32)</sup>

En una serie con un seguimiento de aproximadamente 7 años, la mediana de supervivencia varió de 16 a 21 años, y la supervivencia de los pacientes con pre MF varió de 10,8 a 14,4 años, siendo la mayoría de las muertes atribuida a la progresión a MF manifiesta y LMA.<sup>(33)</sup> La probabilidad de que un paciente con TE sobreviva 10 años varía entre el 64 % y el 80 %.<sup>(33)</sup>

Un estudio de 322 pacientes seguidos durante 13,6 años mostró un patrón diferente con una media de supervivencia de 35 años.<sup>(17)</sup> En la presente serie, la media de supervivencia fue muy similar a las cifras reportadas por estos investigadores y superó al grupo de *Luque Paz D* y otros.<sup>(33)</sup> Estos resultados se explican por el diagnóstico en edades más tempranas, la accesibilidad a los servicios de salud, el éxito de la estrategia terapéutica adaptada al riesgo de trombosis o pudiera estar influido por el número relativamente pequeño de casos estudiados.

Como conclusión los pacientes adultos con trombocitemia esencial en el IHI tienen una SG y SLE significativamente elevado, con baja incidencia de eventos trombóticos y el tratamiento empleado de primera línea se relacionó con la respuesta hematológica estable.

## Referencias bibliográficas

1. Alvarado Ibarra M. National Consensus on Philadelphia (Ph) Negative chronic Myeloproliferative Neoplasms at ISSSTE. Mexico: National Medical Center; 2019. [acceso 26/01/2022]; Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/4587/cef5f39a26da8250bdaa708db9b41dfa77e1.pdf>

2. Concepción Fernández Y. Síndrome mieloproliferativo crónico. En: Colectivo de autores. Enfermedades hematológicas. Diagnóstico y tratamiento. La Habana: Ciencias Médicas; 2018. p. 99-128.
3. Fernández Martínez L, Garrote Santana H, Díaz Alonso CA. Biomarcadores en las neoplasias mieloproliferativas clásicas BCR-ABL1 negativas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2019 [acceso:19/02/2022];35(4). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1029>
4. Tefferi A, Pardanani A. Essential thrombocythemia. N Engl J Med. 2019;381:2135-44. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp181608>
5. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadística de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2019. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2020. [acceso:19/02/2022] Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/wp-content/Anuario/Anuario-2020.pdf>
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Bosman FT, Jaffe ES, Lakhani SR, Ohgaki H, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC; 2008.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau M, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-06-721662>
8. Garrote Santana H, Lavaut Sánchez K, Amor Vigil AM, Díaz Alonso C, Fernández Martínez L, Ruiz Moleón V, *et al.* Cinco décadas de la biología molecular y la citogenética aplicadas a la hematología cubana. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2017 [acceso:19/03/2022];33(1):1-8. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/516>
9. Mejía-Ochoa M, Acevedo Toro PA, Cardona-Arias JA. Systematization of analytical studies of polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, and a meta-analysis of the frequency of JAK2, CALR and MPL mutations: 2000–2018. BCM Cancer. 2019;19(1):590. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5764-4>
10. Sieza Y, Di Camilo I, Mazziott L, Archuby ML, Riva ME, Orellano L. Distribución de mutaciones en JAK2, MPL y CALR en pacientes con sospecha de neoplasias mieloproliferativas crónicas Phi negativas provenientes de hospitales públicos de la

provincia de Buenos Aires. Rev Hematol. 2018;22(2):151-6 Disponible en: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/20>

11. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-4.

12. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia treatment algorithm 2018. Blood Cancer J. 2018;8:2. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41408-017-0041-8>

13. Petruk C, Mathias J. The Myeloproliferative Neoplasm Landscape: A Patient's Eye View. Adv Ther. 2020;37(5):2050-70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01314-0>

14. Srour SA, Devesa SS, Morton LM, Check DP, Curtis RE, Linet MS, *et al.* Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12. Br J Haematol. 2016;174(3):382-96. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.14061>

15. Accurso V, Santoro M, Raso S. Splenomegaly impacts prognosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: a single center study. Hematol Rep. 2019;11(4):8281 DOI: <https://doi.org/10.4081/hr.2019.8281>

16. Chim CS, Sim JP, Chan CC, Kho BC, Chan JC, Wong LG, *et al.* Impact of JAK2V617F mutation on thrombosis and myeloid transformation in essential thrombocythemia: a multivariate analysis by Cox regression in 141 patients. Hematology. 2010;15(4):187-92. DOI: <https://doi.org/10.1179/102453309X12583347113933>

17. Szuber N, Vallapureddy RR, Penna D. Myeloproliferative neoplasms in the young: Mayo Clinic experience with 361 patients age 40 years or younger. Am J Hematol. 2018;93(12):1474-84. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25270>

18. Awada H, Voso MT, Guglielmelli P, Gurnari C. Essential Thrombocythemia and Acquired von Willebrand Syndrome: The Shadowlands between Thrombosis and Bleeding. Cancers (Basel). 2020;12(7):1746. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12071746>

19. Ianotto JC, Curto-Garcia N, Laueranova M, Radia D, Kiladjian JJ, Harrison CN. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: a systematic review. Haematologica. 2019;104(8):1580-8. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.200832>

20. Gangaraju R, Song J, Kim SJ, Tashi T, Reeves BN, Sundar KM, *et al.* Thrombotic, inflammatory, and HIF-regulated genes and thrombosis risk in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv.* 2020;4(6):1115-30. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001379>
21. Carobbio A, Ferrari A, Masciulli A, Ghirardi A, Barosi G, Barbui T. Leukocytosis and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2019;3(11):1729-37. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000211>
22. Tremblay D, Kosiorek HE, Dueck AC, Hoffman R. Evaluation of Therapeutic Strategies to Reduce the Number of Thrombotic Events in Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Front Oncol.* 2021;10:636675. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.636675>
23. Barbui T, De Stefano V, Falanga A, Finazzi G, Martinelli I, Rodeghiero F, *et al.* Addressing and proposing solutions for unmet clinical needs in the management of myeloproliferative neoplasm-associated thrombosis: A consensus-based position paper. *Blood Cancer J.* 2019;9(8):61. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0225-5>
24. Godfrey AL, Campbell PJ, MacLean C. Hydroxycarbamide plus aspirin versus aspirin alone in patients with essential thrombocythemia age 40 to 59 years without high-risk features. *J Clin Oncol.* 2018;36(34):3361–9. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8414>
25. Godfrey AL, Campbell PJ, MacLean C, Buck G, Cook J, Temple J, *et al.* United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia-1 Study; United Kingdom National Cancer Research Institute Myeloproliferative Neoplasms Subgroup; French Intergroup of Myeloproliferative Neoplasms; the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. Hydroxycarbamide Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients with Essential Thrombocythemia Age 40 to 59 Years Without High-Risk Features. *J Clin Oncol.* 2018;36(34):3361-9. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8414>
26. Ito T, Hashimoto Y, Tanaka Y, Nakaya A, Fujita S, Satake A, *et al.* Efficacy and safety of anagrelide as a first-line drug in cytoreductive treatment-naïve essential thrombocythemia patients in a real-world setting. *Eur J Haematol.* 2019;103(2):116-23. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.13265>

27. Bose P, Verstovsek S. Updates in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719870052. DOI: <https://doi.org/10.1177/2040620719870052>
28. Benevolo G, Vassallo F, Urbino I, Giai V. Polycythemia Vera (PV): Update on Emerging Treatment Options. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:209-21. DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S213020>
29. Tavares RS, Nonino A, Pagnano KBB, Nascimento ACKVD, Conchon M, Fogliatto LM, *et al*. Guideline on myeloproliferative neoplasms: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular: Project guidelines: Associação Médica Brasileira - 2019. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(Suppl 1:1-73). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.03.001>
30. Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, Podoltsev N, Williams RT, Tallman MS. Interferon alpha therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera-a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2021;35(6):1643-60. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01020-4>
31. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, *et al*. Development and validation of an International Pronostic Score of thrombosis in World Health Organization essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012 Dec 20;120(26):5128-33; quiz 5252. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-444067>
32. Luque Paz D, Jouanneau-Courville R, Riou J, Ianotto JC, Boyer F, Chauveau A, *et al*. Leukemic evolution of polycythemia vera and essential thrombocythemia: genomic profiles predict time to transformation. *Blood Adv*. 2020;4(19):4887-97. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002271>
33. Ayres-Silva JP, Bonamino MH, Gouveia ME, Monte-Mor BCR, Coutinho DF, *et al*. Genetic Alterations in Essential Thrombocythemia Progression to Acute Myeloid Leukemia: A Case Series and Review of the Literature. *Front Oncol*. 2018;8:32. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00032>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.



### Contribuciones de los autores

*Conceptualización:* Yamilé Quintero Sierra.

*Curación de datos:* Yamilé Quintero Sierra, Yoandra Hernández Veiries.

*Análisis formal:* Yamilé Quintero Sierra, Yoandra Hernández Veiries, Yusleidy Concepción Fernández, Carlos Hernández Padrón, Ivis Macia Pérez, Adrián Romero González.

*Investigación:* Yamilé Quintero Sierra, Yoandra Hernández Veiries, Yusleidy Concepción Fernández, Carlos Hernández Padrón, Ivis Macia Pérez, Adrián Romero González.

*Metodología:* Yamilé Quintero Sierra.

*Supervisión:* Yamilé Quintero Sierra, Yoandra Hernández Veiries.

*Redacción – borrador original:* Yoandra Hernández Veiries.

*Redacción – revisión y edición:* Yamilé Quintero Sierra, Yoandra Hernández Veiries, Carlos Hernández Padrón.