

Factores pronósticos en trombocitemia esencial

Prognostic factors in essential thrombocythemia

Cijanes Luna EA ; Sarmiento M.

Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, IIHEMA: Instituto de Investigaciones Hematológicas "Mariano R Castex"

ecijanes@gmail.com

Fecha recepción: 30/6/2020

Fecha aprobación: 2/7/2020

TRABAJO INTEGRADOR FINAL DESTACADO EN EL MARCO DEL CURSO DE LA CARRERA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA 2017-2019.



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 n° 2: 44-54

Mayo - Agosto 2020

Palabras claves: trombocitemia esencial, factores de riesgo, pronóstico.

Keywords: essential thrombocythemia, risk factors, prognosis.

Resumen

Objetivo

Evaluar asociación entre las características basales de pacientes con trombocitemia esencial (TE) y la ocurrencia de tromboembolia/sangrado/leucemización/mielofibrosis.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de datos capturados prospectivamente de pacientes con TE adultos, seguidos en la División Clínica Hematológica del IIHEMA entre 01/01/1987 y 31/12/2017. Se revisaron las historias clínicas de pacientes adultos con TE que realizaron más de 2 controles pos diagnóstico en Clínica Hematológica IIHEMA y con consentimiento informado otorgado. Se realizó además una revisión de la literatura con relación a los factores pronósticos de esta entidad.

Resultados

Las características de 67 pacientes evaluables fueron edad mediana (Md) 68 años, género femenino 44, masculino 23, hematocrito Md 41%, hemoglobina

Md 13.4 g/dL, leucocitos Md $9.7 \times 10^9/L$, plaquetas Md $852 \times 10^9/L$, esplenomegalia 12, riesgo alto 40, intermedio 15, bajo 12, cariotipo normal 40, JAK-2V617F positivo 29/41. Eventos: 67. Seguimiento Md 6 años. El evento más frecuente fue sangrado (31%) y estuvo asociado con leucocitosis: Md $12.2 \times 10^9/L$ en el grupo con sangrado y $8.8 \times 10^9/L$ en el grupo sin evento ($p=0.003$). El 76% del grupo con sangrado y el 36,96% del grupo sin evento tenían leucocitos $>10.0 \times 10^9/L$ ($p=0.003$). Trombocitosis Md $1.204 \times 10^9/L$ en el grupo con sangrados versus $814.5 \times 10^9/L$ en el grupo sin ($p=0.0098$), no alcanzó significación estadística al comparar la proporción de pacientes con recuento normal ($p=0.46$). Tromboembolia se observó en 24% y se asoció con leucocitosis (Md $11.9 \times 10^9/L$ en el grupo con tromboembolia y $9.2 \times 10^9/L$ en el grupo sin evento ($p=0.02$)). 75% del grupo con eventos y 41% del grupo sin eventos tenían leucocitos $>10.0 \times 10^9/L$ ($p=0.018$). Leucemia 4.4% y mielofibrosis 5.9%.

Conclusión

La ocurrencia de eventos fue similar a la literatura.

La única característica basal asociada a tromboembolia/sangrado fue leucocitosis. La mutación JAK2 p.V617F no influyó en la evolución.

Abstract

Objective

To assess association between basal characteristics of patients with essential thrombocythemia (ET) and thromboembolism/bleeding/leukemic/fibrotic evolution.

Material and methods

An observational, retrospective study was conducted of prospectively captured data from patients with adult ET, followed up at the IHEMA Clinical Hematology Division between 01/01/1987 and 12/31/2017. The medical records of adult patients with ET who performed more than 2 post-diagnosis controls at the IHEMA Hematology Clinic and with informed consent were reviewed. A review of the literature was also carried out in relation to the prognostic factors of this entity.

Results

The characteristics of 67 evaluable patients were: median (Md) 68-years-old, female 44, male 23, hematocrit Md 41%, hemoglobin Md 13.4 g/dL, leukocytes Md $9.7 \times 10^9/L$, platelets Md $852 \times 10^9/L$, splenomegaly 12, high risk 40, intermeddle 15, low 12, normal karyotype 40, JAK2V617F positive 29/41. Events: 67. Follow up Md 6 years. The most frequent event was bleeding (31%) and showed association to leukocytosis (Md $12.2 \times 10^9/L$ in the group with bleeding and $8.8 \times 10^9/L$ in the group without event ($p=0.003$)). Leukocytes $>10.0 \times 10^9/L$ was seen in 76% of the group with bleeding versus 36.96% of the group without event ($p=0.003$). Thrombocytosis in the bleeding group was Md $1.204 \times 10^9/L$ versus $814.5 \times 10^9/L$ in the group without event ($p=0.0098$) but did not reach statistical significance when comparing to the proportion of patients with normal counts ($p=0.46$). Thromboembolism (24%) showed association to leukocytosis (Md $11.9 \times 10^9/L$ in the group with thromboembolism and $9.2 \times 10^9/L$ in the group without event ($p=0.02$)). Leukocytosis $>10.0 \times 10^9/L$ was seen in 75% of the group with events and 41% of the group without event ($p=0.018$). Leukemia occurred in 4.4% and fibrosis 5.9%.

Conclusion

Events rate was similar to the literature. The only one basal characteristic associated to event was leukocytosis. JAK2 p.V617F mutation did not influence disease evolution.

Introducción

La trombocitemia esencial (TE) es la neoplasia mieloproliferativa (NMP) crónica BCR-ABL1 negativa de mejor pronóstico. No obstante según estudios retrospectivos la supervivencia es inferior a la de los controles de igual edad y género. Se caracteriza por trombocitosis persistente que puede llegar a ser extrema, y la principal causa de morbimortalidad al corto y mediano plazo es la complicación vascular.

A largo plazo adquiere importancia la posibilidad de progresión leucémica o a fase gastada. Respecto a las complicaciones vasculares, la ocurrencia de trombosis se reportó hasta en un 26% y de hemorragia en al menos un 10%, por lo cual es muy importante identificar y controlar los factores de riesgo (FR) de sufrir estas complicaciones⁽¹⁾ de prevalencia alta. En base a ensayos clínicos retrospectivos se identificaron los FR de uso actual que incluyen la edad, historia de trombosis/sangrados, recuento plaquetario y alteraciones cardiovasculares como, por ejemplo, hipertensión arterial no controlada.

Estos FR fueron incluidos en sistemas de estratificación de riesgo para el uso clínico a fin de decidir el enfoque terapéutico adecuado al paciente. Así, el tratamiento citorreductor se reserva para mayores de 60 años, trombosis/hemorragia previa o recuento de plaquetas $> 1.500 \times 10^9/L$. No obstante, otras características de la enfermedad tales como la leucocitosis y la mutación del gen JAK2 también fueron postuladas como FR y, sin embargo, no son contempladas para las recomendaciones terapéuticas estándar. *El International Prognostic Score of Thrombosis* (IPSET-thrombosis), incluyó la mutación JAK2^{V617F} para una mejor caracterización de subgrupos. Este modelo no fue validado en ensayos prospectivos, por lo que sus autores lo consideran una herramienta para el diseño de futuros ensayos más que para la toma de decisiones terapéuticas^(2,3). La evolución fibrótica o blástica está descrita en el 9% y 4% respectivamente⁽¹⁾ y es menos frecuente que en policitemia vera y mielofibrosis primaria. No está claro el rol pronóstico de las mutaciones promotoras de crecimiento celular descontrolado ta-

les como *JAK2* p.V617F (reportada hasta en el 60% de las TE), en *CALR* (30%), en *MPL* (5%), o de la adquisición de nuevas alteraciones genéticas en el transcurso de su evolución en genes tales como *TET2*, *ASXL1*, *IDH1/2*, *EZH2* entre otras⁽⁴⁾, dado que la mayoría de los ensayos clínicos descritos en la literatura tienen diseño retrospectivo.

Objetivo

El objetivo de este estudio fue evaluar la ocurrencia de eventos en los pacientes con TE del Servicio y si existió asociación con las características basales de la enfermedad. Se realizó además una revisión de la literatura con relación a los factores pronósticos de esta entidad.

La importancia clínica de la investigación residió en confirmar la reproducibilidad de los FR en la población de pacientes de este estudio y la posibilidad de identificar otros que permitiesen optimizar el seguimiento y tratamiento futuros.

Materiales y métodos

Estudio observacional, retrospectivo, de datos capturados prospectivamente de pacientes con TE adultos, seguidos en la División Clínica Hematológica del IIHEMA entre el 01/01/1987 y el 31/12/2017. El estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación y Ética de la Academia Nacional de Medicina. Los criterios de inclusión fueron: hombre o mujer mayor de 18 años, TE confirmada según la clasificación vigente al momento del diagnóstico⁽⁵⁻⁷⁾ y revisión según clasificación Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016⁽⁸⁾, haber realizado más de 2 controles luego del diagnóstico y haber obtenido consentimiento informado firmado. Criterio de exclusión fue la falta de datos de las variables en estudio. Las características basales presentes en los pacientes al ingreso al IIHEMA elegidas como variables independientes para evaluación fueron edad, género, hematocrito (Hto), hemoglobina (Hb), recuento de leucocitos, recuento de blastos en sangre periférica, recuento de plaquetas, esplenomegalia palpable o medida por ecografía, índice de riesgo para inicio de tratamiento según el *British Committee for Standards in Haematology*⁽⁹⁾ (Tabla 1), cariotipo de médula ósea (el análisis citogenético incluyó cariotipo simple y bandeado G), mutaciones de los genes *JAK2* p.V617F, *CALR* (19p13.13) (exón 9) y *MPL* (1p34.2) (exón 10) y presencia de factores de

riesgo cardiovascular (FRV) (hipertensión, diabetes, tabaquismo activo, hipercolesterolemia).

El análisis de las mutaciones de los genes *JAK2* p.V617F, *CALR* (19p13.13) (exón 9) y *MPL* (1p34.2) (exón 10) se realizó utilizando ADN genómico obtenido a partir de leucocitos totales de sangre periférica. Para *JAK2* p.V617F se efectuó la técnica de ARMS PCR según Jones *et al.*⁽¹⁰⁾. El estudio de mutaciones de *JAK2* exón 12, *CALR* y *MPL* se realizó empleando la reacción de PCR seguida de secuenciación bidireccional utilizando cebadores descritos en la literatura⁽¹¹⁾.

Se consideró evento a la ocurrencia a partir del ingreso al IIHEMA, de episodios registrados en la historia clínica de sangrado, transfusión, tromboembolia (arterial o venosa), evolución a leucemia, evolución a mielofibrosis (MF) y muerte. Para el evento MF se consideró el desarrollo de MF en MO según los criterios de la clasificación vigente al momento del diagnóstico de progresión⁽⁵⁻⁸⁾.

Para la revisión de la literatura se realizó una búsqueda en la base de datos de PubMed identificando estudios en idioma inglés publicados desde 1990 hasta agosto de 2018. Se seleccionaron metanálisis, ensayos clínicos terapéuticos aleatorizados, estudios prospectivos y retrospectivos sobre factores pronósticos para TE en base al diseño de los mismos detallado en la sección Materiales y métodos.

Metodología estadística: los resultados se presentan como mediana (Md) y rango para variables numéricas y porcentaje para categóricas. Para comparar variables numéricas se utilizó prueba de Mann-Whitney y el test de Fisher para proporciones. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis se realizó con el programa Stata 14.

Resultados

Sobre un total de 92 pacientes con registros evaluables disponibles, 67 fueron ingresados al estudio debido a que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Las características basales se describen en las Tablas 2A y 2B.

El cariotipo de médula ósea fue realizado en 63 pacientes (94%), en los otros 4 no estuvo disponible el resultado, por lo tanto, estos últimos se excluyeron del análisis de la variable vs evento. El rearreglo del gen *BCR/ABL1* fue adicionalmente descartado por RT-PCR en 45 pacientes. La mutación del gen *JAK2*

TABLA 1 FACTORES DE RIESGO PARA INICIO DE TRATAMIENTO, *British Committee for Standards in Haematology*⁹

Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
Edad <40 años.	Edad 40 a 60 años y/o con FRV *	Edad > 60 años, o
Sin antecedentes de trombosis/hemorragia.	Sin factores de alto riesgo	Antecedente de trombosis/hemorragia mayor relacionada a TE o
Plaquetas <1.500 x10 ⁹ /L	Plaquetas < 1500 x10 ⁹ /L	Plaquetas > 1.500 x10 ⁹ /L
Ausencia de FRV		

FRV : factores de riesgo vascular

Tabla 2A. Características basales de los pacientes analizadas por Md.
Variables de estudio

CARACTERISTICAS BASALES	
Edad, años Md (rango)	68 (23-95)
Hto %, Md (rango)	41 (28-58)
Hb g/dl Md (rango)	13.4 (8.3-18)
Leucocitos x10 ⁹ /L, Md (rango)	9.7 (6.6-21.1)
Plaquetas x10 ⁹ /L, Md (rango)	852 (265-5.150)

p.V617F comenzó a realizarse en el IIHEMA en el año 2008. Se la investigó en 41 pacientes, mientras que los restantes en los que este resultado no estuvo disponible se excluyeron del análisis estadístico. En 6 pacientes JAK2 negativos se detectaron 2 casos positivos para la mutación del gen CALR y otros 2 casos para el MPL. Hubo 3 pacientes que no presentaron ninguna de las 3 mutaciones estudiadas.

El tiempo de evolución previo al ingreso al IIHEMA fue en Md 0.5 años (0-13) y el tiempo de seguimiento desde el ingreso al IIHEMA fue en Md 6 años (0.5-20). Al momento del análisis continuaban en seguimiento 36 pacientes.

Se registraron 67 eventos, ocurriendo al menos 1 evento en 37 pacientes (55%); los 30 restantes (45%), no presentaron eventos.

El evento más frecuente fue sangrado, documentado

en 21 pacientes (31%). El tipo de sangrado incluyó epistaxis, gingivorragia, hemorragia digestiva alta y baja, hematuria y durante procedimiento quirúrgico (cesárea). De estos, un total de 12 pacientes (57%) requirieron transfusión de sangre.

El segundo evento más frecuente fue tromboembolia, que se registró en 16 pacientes (24%). El tipo de tromboembolia incluyó isquemia arterial aguda, trombosis de la vena de la retina, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, trombosis venosa profunda, infarto agudo de miocardio, angina inestable y otros.

Se observó evolución a mielofibrosis en 4 pacientes (5.9%) y progresión a leucemia en 3 pacientes (4.4%) luego de 2, 3 y 10 años del seguimiento. Se registraron 5 muertes (7.4%), ninguna atribuible a la enfermedad.

Tabla 2B. Características basales de los pacientes analizadas por n pts.
Variables de estudio

CARACTERISTICAS BASALES	
Género Femenino/Masculino n pts (%)	44 (66%) / 23 (34%)
Score riesgo, n pts (%)	Alto 40/67 (60%) Intermedio 15/67 (22%) Bajo 12/67 (18%)
Plaquetas $>1.000 \times 10^9/L$, % pts	33/67 (50%)
Blastos, %	3 pts. con $\leq 3\%$
Esplenomegalia npts	12/67
Cariotipo MO, npts	Normal: 41/67 Alterado 5/67: del (7)(q32), -Y, del13(q12q14), alteraciones estructurales e hipodiploidías inespecíficas Sin células en división :17/67 Cromosoma Phi: 0/67 No disponible: 4/67
JAK2 ^{V617F} npts (%)	Positivo: 29/67(43.28) Negativo: 12/67(17.91) No disponible: 26/67 (38.81)
CALR n pts.	Positivo: 2/67 Negativo 4/67 No disponible:61/67
MPL n pts.	Positivo: 2/67 Negativo: 4/67 No disponible: 61/67
FRV npts (%)	40/67 (60%)

Hto: Hematocrito, Hb: Hemoglobina, MO: Médula ósea, FRV: Factor de Riesgo Vascular

Resultados estadísticos

El evento sangrado no presentó asociación con la edad $p=0.12$, el género $p=0.2$, el cariotipo $p=1.0$, la mutación *JAK2* p.V617F $p=0.3$, el Hto $p=0.5$, la Hb $p=0.4$, esplenomegalia $p=0.5$, FRV $p=0.2$ ni con el índice riesgo $p=0.5$. Se observó leucocitosis Md $12.2 \times 10^9/L$ (6.1-22.1) en el grupo con sangrado y una Md $8.8 \times 10^9/L$ (4.5-20.7) en el grupo sin evento ($p=0.003$). El 76% de los pacientes del grupo con sangrado y el 36,96% del grupo sin evento tenían leucocitos $>10.0 \times 10^9/L$ ($p=0.003$).

El recuento de plaquetas fue Md $1.204 \times 10^9/L$ en el grupo con sangrados y $814.5 \times 10^9/L$ en el grupo sin evento ($p=0.0098$), pero no alcanzó significancia estadística al comparar la proporción de pacientes con recuento normal ($p=0.46$). Trombocitosis $>1.000 \times 10^9/L$ se observó en 14 (67%) de los pacientes que sangraron. Se observó un mayor número de sangrados en los casos con trombocitosis y leucocitosis simultánea ($p=0.004$).

El evento tromboembolia no se asoció con las características basales edad $p=0.8$, género $p=0.5$, cariotipo $p=0.4$, mutación *JAK2* p.V617F $p=0.9$, Hto $p=0.4$, Hb $p=0.5$, esplenomegalia $p=0.5$, presencia de algún FRV $p=0.5$ ni índice de riesgo $p=0.7$.

Se observó leucocitosis Md $11.9 \times 10^9/L$ (6.1-20.7) en el grupo con tromboembolia y Md $9.2 \times 10^9/L$ (4.5-22.1) en el grupo sin evento ($p=0.02$). Asimismo, el 75% de los pacientes del grupo con tromboembolia y el 41% del grupo sin evento tenían leucocitos $>10.0 \times 10^9/L$ ($p=0.018$).

El recuento de plaquetas fue Md $1.182 \times 10^9/L$ en grupo con tromboembolia y $809 \times 10^9/L$ en grupo sin evento ($p=0.04$), pero esta diferencia no alcanzó significancia estadística al comparar la proporción de pacientes con recuento de plaquetas normal ($p=0.5$).

Trombocitosis y leucocitosis simultánea se asoció a sangrado ($p=0.004$) y tromboembolia ($p=0.035$).

Los eventos progresión a mielofibrosis, transformación leucémica y muerte no se incluyeron en el análisis de univarianza debido a que el número de casos fue insuficiente.

Los resultados estadísticos se detallan en la Tabla 3.

Discusión y revisión de la literatura

Las actualizaciones de los criterios diagnósticos de las NMP realizados por la OMS en 2008 y 2016, permitieron identificar de forma cada vez más pre-

cisa los casos de TE y elaborar conclusiones sobre evolución y pronóstico en base a una población más homogénea y mejor caracterizada.

En la población de pacientes con TE del presente estudio, y a diferencia de lo reportado en otras series⁽¹²⁾, se registraron más hemorragias que tromboembolias. Durante el período de seguimiento de Md 6 años (0.5-20), se registró un índice bajo de leucemización y progresión fibrótica, similar a lo reportado en otros estudios⁽¹⁾.

La estratificación de riesgo para trombosis en TE durante muchos años se ha basado en la presencia de dos factores considerados como tradicionales o clásicos, la edad mayor a 60 años o el antecedente de trombosis⁽¹³⁾. La presencia de FRV también se ha descrito como un factor de riesgo⁽¹⁴⁾, sin embargo en el presente estudio ninguna de estas variables guardó relación con la ocurrencia de tromboembolia.

La leucocitosis también se ha identificado como un factor de riesgo independiente de trombosis, a diferencia de la trombocitosis, la cual no se asocia con eventos trombóticos y sí con sangrado⁽¹⁴⁾.

En este trabajo, la leucocitosis jugó un rol destacado en relación con el desarrollo de trombosis. La trombocitosis de forma aislada no se identificó como un factor de riesgo para el desarrollo de la misma. Sin embargo, la presencia simultánea de trombocitosis y leucocitosis se asoció con complicaciones trombóticas. Con relación a esto último, la leucocitosis podría ser la responsable del evento, dada la relación estadísticamente significativa hallada en este ensayo. Sin embargo, estudios prospectivos nos ayudarían a su confirmación.

Varios estudios en su mayoría retrospectivos han identificado que las mutaciones líderes (drivers) (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) en pacientes con TE podrían conferir distintos fenotipos de presentación de la enfermedad. Se ha descrito a la mutación *JAK2* p.V617F como un factor predictivo de trombosis en TE⁽¹⁴⁾, a diferencia de los pacientes con *CALR* mutado, que tendrían un riesgo menor en comparación con aquellos con *JAK2* mutado⁽¹⁵⁾. Los datos sobre el riesgo tromboembólico asociado a la mutación *MPL* son escasos y menos claros, debido, fundamentalmente, a su baja frecuencia en TE⁽¹⁶⁾.

Se han desarrollado algunos modelos pronósticos (*IPSET thrombosis*, *IPSET thrombosis* revisado) que han permitido una mejor caracterización de los

TABLA 3
RESULTADOS ESTADISITICOS VARIABLE VS EVENTO

Sangrado

Variable por Md	Si (n=21)	No (n=46)	p
Edad: Md en años (rango)	77 (23-90)	66 (27-95)	0.12
Hematocrito: Md en % (rango)	40 (28-58)	41.9 (29-54)	0.5
Hemoglobina: Md en gr/dl (rango)	13.3 (8.3-18)	13.6 (8.8-17.4)	0.4
Leucocitos: Md en mm ³ (rango)	12200 (6100-22100)	8800 (4500-20720)	0.003
Plaquetas: Md en mm ³ (rango)	1204000 (500000-5150000)	814500 (265000-2300000)	0.0098

Sangrado

Variable por n (%)	Si	No	p
Genero M/F: n (%)	9 (42.86) / 12 (57.14)	14 (30.43) / 32 (69.57)	0.2
Esplenomegalia si/no: n (%)	4 (19.05) / 17 (80.95)	8 (17.39) / 38 (82.61)	0.5
FRV si/no: n (%)	14 (70) / 6 (30)	26 (57.78) / 19 (42.22)	0.2
Score de riesgo bajo/intermedio/alto n (%)	4 (19.05) / 3(14.29) / 14 (66.67)	8 (17.39) / 12 (26.09) / 26 (56.52)	0.5
Leucocitosis > 10000/mm ³ si/no: n (%)	16 (76.19) / 5 (23.81)	17 (36.96) / 29 (63.04)	0.003
Trombocitosis > 450000/mm ³ si/no: n (%)	21 (100) / 0 (0)	44 (95.65) / 2 (4.35)	0.468
Cariotipo alterado si/no/nd: n (%)	1 (4.76) / 19 (90.48) / 1 (4.76)	3 (6.52) / 40 (86.96) / 3 (6.52)	1.0
Mutación JAK2 si/no/nd: n (%)	9 (42.86) / 2 (9.52) / 10 (47.62)	20 (43.48) / 10 (21.74) / 16 (34.78)	0.3

nd: no disponible

Tromboembolia

Variable por Md	Si (n=16)	No (n=51)	p
Edad: Md en años (rango)	64.5 (23-87)	70 (27-95)	0.8
Hematocrito: Md en % (rango)	39.5 (28-51)	41.8 (28.3-58)	0.4
Hemoglobina: Md en gr/dl (rango)	13.05 (8.5-16.8)	13.5 (8.3-18)	0.5
Leucocitos: Md en mm ³ (rango)	11900 (6100-20720)	9200 (4500-22100)	0.02
Plaquetas: Md en mm ³ (rango)	1182000 (500000-4000000)	809000 (265000-5150000)	0.04

Tromboembolia

Variable por n (%)	Si	No	p
Genero M/F: n (%)	5 (31.25) / 11 (68.75)	18 (35.29) / 33 (64.71)	0.5
Esplenomegalia si/no: n (%)	3 (18.75) / 13 (81.25)	9 (17.65) / 42 (82.35)	0.5
FRV si/no: n (%)	9 (60) / 6 (40)	31 (62) / 19 (38)	0.5
Score de riesgo bajo/intermedio/alto n (%)	2 (12.50) / 3 (18.75) / 11 (68.75)	10 (19.61) / 12 (23.53) / 29 (56.86)	0.7
Leucocitosis > 10000/mm ³ si/no: n (%)	12 (75) / 4 (25)	21 (41.18) / 30 (58.82)	0.018
Trombocitosis > 450000/mm ³ si/no: n (%)	16 (100) / 0 (0)	49 (96.08) / 2 (3.92)	0.5
Cariotipo alterado si/no/nd: n (%)	1 (6.25) / 13 (81.25) / 2 (12.50)	3 (5.88) / 46 (90.20) / 2 (3.92)	0.4
Mutación JAK2 si/no/nd: n (%)	6 (37.50) / 3 (18.75) / 7 (43.75)	23 (45.10) / 9 (17.65) / 19 (37.25)	0.9

nd: no disponible

pacientes con TE en distintos subgrupos, sin embargo, ninguno ha sido validado en ensayos prospectivos^(2,3).

En el presente estudio, el evento tromboembolia no guardó relación ni con el índice de riesgo ni con la presencia del *JAK2* p.V617F. El modelo de riesgo que se utilizó en este trabajo fue el del *British Committee for Standards in Haematology*⁽⁹⁾. El *IPSET-thrombosis* en su versión original o revisada no fueron aplicados. Sin embargo, futuras investiga-

ciones prospectivas nos ayudarían a determinar su rol y reproducibilidad en los individuos de nuestra población.

Los datos con respecto al riesgo de sangrado en TE son menos claros. Sin embargo, se ha descrito a la trombocitosis extrema (recuento de plaquetas > 1000-1500 x 10⁹/L), la leucocitosis, el antecedente de hemorragia y el uso de aspirina como factores predisponentes^(17,18).

Similar a lo reportado por Palandri y col⁽¹⁷⁾, en el

presente estudio el sangrado fue principalmente mucocutáneo, digestivo y durante procedimiento quirúrgico (cesárea). Además, la leucocitosis guardó una relación significativa con sangrados. La trombocitosis por su parte, a pesar de mostrar una mayor tendencia al sangrado, no alcanzó la significancia estadística al compararse con pacientes que tenían recuentos plaquetarios normales.

La aspirina juega un rol fundamental en la prevención de eventos arteriales en TE. Sin embargo, está asociada a mayor riesgo de sangrados en comparación con otros grupos poblacionales⁽¹⁸⁾. Debe evitarse en pacientes con recuentos de plaquetas $> 1000-1500 \times 10^9/L$, que a su vez, podrían tener asociada una enfermedad de von Willebrand adquirida (AWVD)⁽¹⁹⁾.

El rol de las mutaciones líderes como predictores de sangrado en TE no se encuentra del todo esclarecido. Los pacientes con la mutación del *JAK2* p.V617F parecen tener el mismo riesgo de sangrado que los pacientes sin la mutación⁽¹⁸⁾, en cambio los pacientes *CALR* mutado parecerían tener mayor predisposición en el subgrupo de bajo riesgo en terapia con aspirina⁽²⁰⁾.

En este estudio, similar a lo reportado por otros autores⁽¹⁸⁾, la presencia de la mutación *JAK2* p.V617F no se relacionó con el desarrollo de hemorragias.

Es interesante destacar que los índices pronósticos en TE propuestos actualmente fueron diseñados para predecir trombosis y no sangrados. Además, por el momento no se cuenta con información robusta proveniente de estudios prospectivos que nos ayude a identificar con mayor precisión aquellos pacientes con riesgo incrementado de hemorragias, que generan una morbimortalidad importante, y en el caso del presente estudio fue el evento más frecuente.

Los pacientes con TE tienen un menor riesgo de progresión (mielofibrosis, leucemia) en comparación con el resto de las NMP⁽¹⁾. Al precisar sobre el diagnóstico de TE, definido por criterios OMS 2016 y excluyendo a individuos con estadios prefibróticos de MFP, se ha encontrado un riesgo de transformación leucémica menor al 1% a 10 años⁽²¹⁾.

Variables como la edad avanzada, anemia, leucocitosis, aumento de la LDH, fibrosis reticulínica en médula ósea y ausencia de la mutación *JAK2* p.V617F se han descrito como factores de riesgo para evolución mielofibrótica^(21,22). Así mismo, la edad ≥ 60 años, recuentos de plaquetas $\geq 1000 \times 10^9/L$, ane-

mia, aumento de la fibrosis reticulínica en médula ósea, y la presencia de ciertas mutaciones como en los genes TP53 y EZH2, han sido descritas como factores de riesgo de transformación a leucemia aguda^(21,23,24).

En el presente trabajo la tasa de progresión a mielofibrosis y leucemia aguda fue baja en analogía a lo reportado en otras series⁽¹⁾. Sin embargo, ninguna de las características basales evaluadas incluyendo la mutación del *JAK2* p.V617F, se relacionaron con mayor riesgo de transformación o evolución a fase gastada o blástica. Dada la tasa baja de muerte no pudo evaluarse supervivencia.

Conclusiones

La optimización importante del criterio diagnóstico de TE realizada por la OMS en los últimos años es un avance clave para el entendimiento de esta enfermedad. Sin embargo la mayoría de la información clínica, incluyendo la referente a factores pronósticos y evolución, proviene de estudios no prospectivos con algunas excepciones⁽²⁵⁾. En base a ello se sostiene que la supervivencia de los pacientes con TE es en Md 10 años menor que la de la población normal de igual edad y género⁽¹⁾. Posiblemente esto se deba a la prevalencia alta de complicaciones que, como se expuso, alcanza un 40%.

Para la indicación de tratamiento se considera que los pacientes mayores de 60 años o con antecedentes de eventos vasculares o trombocitosis $\geq 1.500 \times 10^9/L$ se beneficiarán con citorreducción, ya que su eficacia fue demostrada en estudios prospectivos que incluyeron esa población^(26,27). Adicionalmente se deberán controlar los factores de riesgo cardiovascular presentes si los hubiera. La leucocitosis fue identificada como FR para trombosis, principalmente arterial⁽¹⁴⁾, incluso en el seguimiento realizado por Campbell de la población de pacientes del ensayo prospectivo terapéutico de hidroxiurea vs anagrelida⁽²⁸⁾. No obstante, la recomendación terapéutica actual no contempla la leucocitosis e incluso se la elude en el caso de tratamientos bloqueadores de la producción plaquetaria. La clasificación IPSET-Thrombosis postuló la mutación *JAK2* p.V617F como factor adverso y, como ya mencionamos, los autores reconocen la debilidad del carácter retrospectivo.

Las limitaciones actuales para la identificación e interpretación precisa de factores pronósticos y

supervivencia en TE son principalmente metodológicas, por el escaso número de ensayos prospectivos. Los estudios disponibles incluyeron poblaciones de pacientes y enfoques terapéuticos heterogéneos, por lo cual la interpretación de los resultados es compleja. El alto porcentaje de complicaciones que padecen actualmente los pacientes con TE a cualquier edad indica que hay variables clínicas del paciente y biológicas de la enfermedad que aún no están controladas. Es importante identificarlas y tratarlas adecuadamente para reducir la morbimortalidad. Es importante también establecer con mayor precisión el grado de reducción en la expectativa de vida, ya que la Md de edad al diagnóstico es 50 años y se presenta incluso en jóvenes de 20-30 años. Esta información es también relevante para la decisión

terapéutica. Es interesante también poder definir si la evolución leucémica o fibrótica es una posibilidad real o guarda relación con alguna NMP enmascarada. Es necesario realizar evaluaciones prospectivas y con un seguimiento razonable que aporten la información faltante y confirmen la disponible para controlar de manera temprana y enérgica los riesgos y garantizar la reducción de la tasa de tromboembolias y sangrados con un uso adecuado de los tratamientos actuales. Las observaciones realizadas en este estudio y las consideraciones planteadas nos motivan a la evaluación prospectiva de un mayor número de pacientes incluyendo la evaluación sistemática de otras variables incluyendo mutaciones líderes, para analizar su posible rol.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

References

1. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(16):2507-2513.
2. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization – essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120(26):5128-5134.
3. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 2015;5(11):2-4.
4. Birgegard G. Advances and challenges in the management of essential thrombocythemia. *Ther Adv Hematol*. 2015;6(3):142-156.
5. Murphy S, Iland H, Rosenthal D et al. Essential thrombocythemia: an interim report from the Polycythemia Vera Study Group. *Semin Hematol*. 1986;23(3):177-82.
6. Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues 3rd ed. Lyon: (2001) IARC.
7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: (2008) IARC.
8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon: (2016) IARC.
9. Harrison CN, Bareford D, Butt N et al. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *Br J Haematol*. 2010;149(3):352-375.
10. Jones A, Kreil S, Zoi K. Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood*. 2005;106(6):2162-2168.
11. Kim SY, Im K, Park SN, Kwon J, Kim JA, Lee DS. CALR, JAK2, and MPL mutation profiles in patients with four different subtypes of myeloproliferative neoplasms: Primary myelofibrosis, essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myeloproliferative neoplasm, unclassifiable. *Am J Clin Pathol*. 2015;143(5):635-644.
12. Besses C, Cervantes F, Pereira A et al. Major vascular complications in essential thrombocythemia: A study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia*. 1999;13(2):150-154.
13. Barbui T, Barosi G, Birgegard G et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European leukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-770.
14. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F et al. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: An international study of

- 891 patients. *Blood*. 2011;117(22):5857-5859.
15. Yang Y, Wang X, Wang C, Qin Y. A meta-analysis comparing clinical characteristics and outcomes in CALR-mutated and JAK2V617F essential thrombocythaemia. *Int J Hematol*. 2015;101(2):165-172.
 16. Beer PA, Campbell PJ, Scott LM et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: Analysis of the PT-1 cohort. *Blood*. 2008;112(1):141-149.
 17. Palandri F, Polverelli N, Catani L et al. Bleeding in essential thrombocythaemia: a retrospective analysis on 565 patients. *Br J Haematol*. 2012;156(2):279-281.
 18. Finazzi G, Carobbio A, Thiele J et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia*. 2012;26(4):716-719.
 19. Michiels JJ. Erythromelalgic Thrombotic Thrombocythemia (ETT) and Hemorrhagic Trombocythemia (HT) in Patients with Essential Thrombocythaemia (ET) and Polycythaemia Vera (PV). *J Hematol Thromboembolic Dis*. 2014;2(6).
 20. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica*. 2016;101(8):926-931.
 21. Barbui T, Thiele J, Passamonti F et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: A international study. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3179-3184.
 22. Abdulkarim K, Ridell B, Johansson P, Kutti J, Sa-fai-Kutti S, Andréasson B. The impact of peripheral blood values and bone marrow findings on prognosis for patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Haematol*. 2011;86(2):148-155.
 23. Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: A single institutional study of 605 patients. *Leukemia*. 2007;21(2):270-276.
 24. Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv*. 2016;1(1):21-30.
 25. Ruggeri M, Finazzi G, Tosetto A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T. No treatment for low-risk thrombocythaemia: Results from a prospective study. *Br J Haematol*. 1998;103(3):772-777.
 26. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*. 2001;332(17):1132-1136.
 27. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G et al. Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353(1):33-45.
 28. Campbell PJ, Maclean C, Beer PA et al. Correlation of blood counts with vascular complications in essential thrombocythemia : analysis of the prospective PT1 cohort. *Blood*. 2012;120(7):1409-1411.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.