

## Síndromes Mieloproliferativos Crónicos JAK2 Positivo: Revision Narrativa de la Literatura

### Chronic Myeloproliferative Syndromes JAK2 Positive: A Narrative Review of the Literature

Fecha de recepción: September 29, 2020, Fecha de aceptación: October 20, 2020,  
Fecha de publicación: October 27, 2020

#### Resumen

**Introducción:** síndromes mieloproliferativos crónicos (SMC) JAK2 +, clasificados como policitemia vera (PV), trombocitosis esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP), son trastornos derivados de células madre. Las mutaciones en el gen januskinase-2 (JAK-2) es característico de estas enfermedades. Se estima que cada uno tiene una tasa de 0.5 a 2.5 por 100,000 personas por año.

**Objetivo:** evaluar las características epidemiológicas, clínicas, diagnóstico y tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas crónicas; además, la prevalencia y el significado clínico de la mutación JAK2.

**Metodología:** Se realizó una revisión narrativa a través de una búsqueda avanzada con las palabras claves del MeSH. Se excluyó de la presente revisión a la Leucemia mieloide crónica (LMC), debido a que su diagnóstico se hace con la aparición del cromosoma de Philadelphia y no mediante mutación JAK2.

**Resultados y discusión:** SMC se caracterizan por una mayor proliferación de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, y por lo tanto aumentar el riesgo de mortalidad. Son patologías demostrables con mutación JAK2 para su diagnóstico: fuerte (PV), moderada o débilmente (TE, MFP).

**Conclusión:** Las manifestaciones clínicas de estas entidades se superponen, al igual que sus impulsores genéticos, y son capaces de evolucionar hacia otro tipo, lo que dificulta el diagnóstico. Es importante evaluar la presencia de la mutación JAK2 en pacientes con SMC.

**Palabras clave:** Trastornos mieloproliferativos; Síndromes mieloproliferativos crónicos; Policitemia vera; Mielofibrosis primaria; Trombocitosis esencial; Januskinase2

#### Abstract

**Introduction:** Chronic myeloproliferative syndromes (CMS) JAK2+, classified as polycythemia vera (PV), essential thrombocytosis (ET) and primary myelofibrosis (PMF) are disorders derived stem cells. Mutations in the gene januskinase-2 (JAK-2) is characteristic of these diseases. It is estimated that each has a rate of 0.5 to 2.5 per 100,000 people per year.

**Objective:** To evaluate the epidemiological, clinical, diagnosis and treatment

Oscar Vergara-Serpa<sup>1</sup>,  
Johan Conquett-Huertas<sup>2</sup>,  
Nehomar Pájaro-Galvis<sup>3</sup>,  
Diana Zapata-Cerpa<sup>4</sup>; Oscar  
Echenique-Torres<sup>5</sup>, Jorge  
Rico-Fontalvo<sup>6</sup>, Víctor Leal-  
Martínez<sup>7</sup>, Rodrigo Daza-  
Arnedo<sup>8</sup>, Lácides Caparroso-  
Ramos<sup>9</sup> and Christian Pérez-  
Calvo<sup>10</sup>

- 1 Médico Residente, Departamento de Medicina Interna, Universidad Del Sinú, Cartagena, Colombia
- 2 Médico, Colsubsidio, Bogotá, Colombia
- 3 Médico Residente, Departamento de Medicina Interna, Universidad Del Sinú, Cartagena, Colombia
- 4 Médico, Promocosta S.A.S – ECOPETROL, Sincelejo, Colombia
- 5 Médico Residente, Departamento de Medicina Interna, Universidad Del Sinú, Cartagena-Colombia
- 6 Especialista en Medicina Interna y Nefrología, Clínica SOMA, Medellín, Colombia
- 7 Especialista en Medicina Interna, Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia
- 8 Especialista en Medicina Interna y Nefrología, Nuevo Hospital Bocagrande, Cartagena, Colombia
- 9 Médico, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia
- 10 Médico, Hospital Universitario del Caribe. Cartagena, Colombia

#### \*Correspondencia:

Nehomar Pájaro-Galvis

✉ nehopajaromd@gmail.com

characteristics of chronic myeloproliferative neoplasms; in addition, the prevalence and clinical significance of the JAK2 mutation. Methodology: systematic search of the literature using MeSH keywords. Chronic myeloid leukemia (CML) was excluded from this review, because its diagnosis is made with the appearance of the Philadelphia chromosome and not by means of a JAK2 mutation.

**Results and discussion:** SMC are characterized by increased proliferation of red blood cells, white blood cells and platelets, and therefore increase the risk of mortality. They are the demonstrable pathologies with JAK2 mutation for their diagnosis: strong (PV), moderately or weakly (ET, PMF).

**Conclusion:** The clinical manifestations of these entities overlap, as do their genetic drivers, and they are capable of evolving into another type, which makes diagnosis difficult. It is important to evaluate the presence of the JAK2 mutation in patients with CMS.

**Keywords:** Myeloproliferative disorders; Chronic myeloproliferative syndromes; Polycythemia Vera; Primary myelofibrosis; Essential thrombocytosis; Januskinase2

## Introducción

Los llamados Síndromes Mieloproliferativos Crónicos (SMC): policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), mielofibrosis primaria (MFP) y leucemia mieloide crónica (LMC) [1], se han convertido en un paradigma diagnóstico y un reto terapéutico para la salud de los pacientes; debido al poco conocimiento médico, a la poca magnitud de su prevalencia y a su importancia como factor determinante de la calidad de vida de las personas [2].

El aumento de la expectativa de vida en los últimos años, los avances técnicos, diagnósticos y terapéuticos de la medicina, así como el progresivo envejecimiento de la población son los principales responsables del aumento de la incidencia de las enfermedades crónicas invalidantes y oncológicas en los últimos años [3]. Todas estas enfermedades abocan al enfermo hacia una situación terminal irreversible y, finalmente, a la muerte [4]. Se calcula que cada año se diagnostican 7 millones casos nuevos de cáncer en el mundo de los cuales 5 millones morirán a causa del mismo, representando el 20% de todas las muertes [3]. El cáncer es la segunda causa de muerte en nuestro país (Colombia), situándose la incidencia en cifras de 250/100.000 habitantes [5].

Atendiendo a esta problemática, el aumento de la prevalencia de los síndromes mieloproliferativos en los últimos años y teniendo en cuenta que es un motivo para desarrollar cáncer en todas las líneas hematopoyéticas [6]; se hace necesario el estudio y abordaje de la población adulta con policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE), Mielofibrosis primaria (MFP). Que son las patologías demostrables con mutación JAK2 para su diagnóstico: fuerte (PV), moderada o débilmente (TE, MFP) [7,8]. Se estima que cada uno tiene una tasa de 0.5 a 2.5 por 100,000 personas por año (8). Excluyendo de la presente revisión a la Leucemia mieloide crónica (LMC) debido a que su diagnóstico se hace con la aparición del cromosoma de Philadelphia [9].

La OMS incluye estos síndromes, entre las neoplasias

mieloproliferativas por su origen clonal e integrando los nuevos hallazgos moleculares para su diagnóstico [10]. Con el descubrimiento de las mutaciones del gen JAK2, un nuevo paradigma en el tratamiento va orientado; y, además, en la adquisición de nuevos conocimientos etiopatogénicos que aseguran un diagnóstico certero en estas patologías.

Son numerosos los estudios que se han hecho con respecto a la frecuencia de la mutación JAK2 y los síndromes mieloproliferativos crónicos a nivel mundial. Dentro de la revisión literaria realizada, cabe destacar el estudio realizado por Gorbenko, A y col en el año 2019 [11], y el estudio realizado por Li, Z. L y col en el año 2018 [12], quienes se fundamentaron en la elaboración de estrategias que ayudaran al afrontamiento de las patologías mieloproliferativas, por medio de una revisión que se basó esencialmente, en cómo se puede diagnosticar la frecuencia de estas enfermedades gracias a la mutación de genes, en especial el JAK2 en policitemia Vera, no dejando a un lado a la trombocitopenia esencial y a la mielofibrosis primaria.

Los pacientes con neoplasias mieloproliferativas (NMP) experimentan una reducción de la supervivencia y la calidad de vida debido a eventos cardiovasculares trombóticos y/o transformación a leucemia mieloide aguda (LMA) [7,8]. Además, la mutación JAK2 que alberga una gran parte de los pacientes con NMP, se ha asociado con un mayor riesgo de linfoma [12].

Independientemente, el descubrimiento de JAK2 ha reforzado la contribución patogénica de la señalización JAK-STAT en síndromes mieloproliferativos crónicos (SMC) e identifica a JAK2 como un objetivo farmacológico válido. Realizamos una búsqueda sistemática del alcance de la literatura publicada, para investigar las características clínicas, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con SMC JAK2 positivos.

## Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en pubmed,

Science Direct, Nature y Google académico a través de las palabras claves del MeSH: "Myeloproliferative disorders", "Chronic myeloproliferative síndromes", "Polycythemia Vera", "Primary mielofibrosis", "Essential thrombocytosis", "Januskinase2". La búsqueda se basó en ensayos clínicos, estudios descriptivos, revisiones sistemáticas, tesis y revisiones de la literatura. Se incluyeron artículos desde el año 2000 hasta el año 2020. Se excluyó de la presente revisión a la Leucemia mielode crónica (LMC), debido a que su diagnóstico se hace con la aparición del cromosoma de Philadelphia y no mediante mutación JAK2. Después de la lectura crítica de los artículos seleccionados y del diseño de mapas conceptuales se procedió a la elaboración del documento.

## Resultados y Discusión

En 1975, el grupo de estudio PV publicó un conjunto de "criterios de diagnóstico" que se utilizaron principalmente para garantizar la exclusión, a los protocolos de tratamiento, de pacientes con policitemia secundaria o aparente. Estos criterios requerían la demostración de masa de glóbulos rojos (RCM) incrementada mediante la medición del volumen sanguíneo utilizando eritrocitos marcados, así como la demostración de la saturación de oxígeno [13,14]. En 2001, la OMS publicó un criterio diagnóstico relacionado para PV y MFP, que reconocieron el valor de la histología de la médula ósea y los parámetros biológicos "específicos de neoplasia mieloproliferativa" [14].

En 2005, se describió una nueva mutación de Janusquinasa 2 (JAK2) también conocida como (JAK2 V617F) en asociación con PV, TE y MFP (7). Además, la mutación se encuentra en una pequeña proporción de pacientes con otras neoplasias mieloides, incluidas las neoplasias mieloproliferativas no clásicas y los Síndromes mielodisplásicos [15]. Otras mutaciones de JAK2 (es decir, mutaciones del exón 12 de JAK2) se describieron posteriormente en la mayoría de los pacientes con JAK2 V617F positivo y PV negativa o "eritrocitosis idiopática", lo que aumentaba la posibilidad de que una mutación JAK2 sea esencial para el fenotipo PV [11,12].

Polycythemia Vera Study Group (PVSG) estableció los criterios diagnósticos para TE [16]; y en el 2001 la OMS propuso nuevos criterios que fueron actualizados en el 2008. Los nuevos criterios de la OMS 2008 divide a las neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL positivas y negativos, y en JAK2 positivas y negativas [17]. En la **Figura 1** se resume la evolución

histórica en la definición de los síndromes mieloproliferativos.

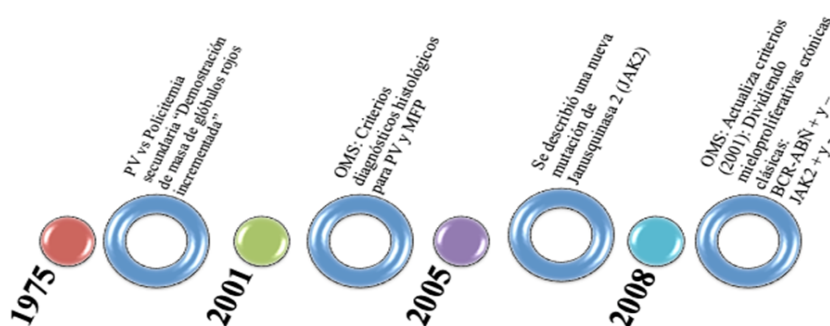
Las Neoplasias mieloproliferativas (NMP), son trastornos clonales que surgen de células madre hematopoyéticas afectadas por mutaciones somáticas que causan la producción anormal de células mieloides maduras [18]. Las NMP con cromosoma negativo de Philadelphia, incluyen policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria, son las NMP más comunes; en cambio, la leucemia mielode crónica (LMC) presenta por lo general cromosoma de Philadelphia positivo [9]. Estos trastornos se caracterizan por diversos grados de leucocitosis o trombocitosis; los pacientes con PV generalmente tienen un hematocrito marcadamente elevado [19]. Particularmente en PV y TE, la trombosis o la hemorragia representan un alto porcentaje de la morbilidad asociada de los trastornos, siendo la trombosis la más común [20]. Se estima que cada uno tiene una tasa de 0.5 a 2.5 por 100,000 personas por año. Así también como la mutación del JAK2 V617F ocurre en aproximadamente el 95% de los pacientes con PV, pero también en aproximadamente el 50% de aquellos con TE o PMF [21].

### Policitemia vera

A Vaquez y Osler se les atribuye la descripción inicial de PV, como "proceso eritrocítico primario", en 1892 y 1903, respectivamente. Las cifras de incidencia reportadas en PV varían de aproximadamente 0.5 a 2.6 por 100,000 habitantes [22]. Se ha sugerido una mayor incidencia de la enfermedad en personas de ascendencia judía. La edad media al momento del diagnóstico de PV es de aproximadamente 60 años con una ligera preponderancia masculina (1,2: 1) [23]. Aproximadamente el 7% de los pacientes son diagnosticados antes de los 40 años de edad.

PV es una enfermedad de células madre clonal con afectación mielode trilineaje [24]. Además, algunos estudios sugieren heterogeneidad clonal, incluida la afectación clonal de linfocitos B. Además, las células progenitoras eritroides en PV muestran hipersensibilidad al factor de crecimiento de eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) -1 y otras citoquinas [22].

La PV tiene una fase latente, proliferativa y agotada. El paciente generalmente acude a la consulta médica debido a los síntomas asociados con el aumento del volumen sanguíneo y la viscosidad o la función plaquetaria alterada: Deterioro de la circulación cerebral que produce dolor de cabeza, vértigo, visión borrosa,



**Figura 1** Evolución Histórica en la definición de los síndromes mieloproliferativos.

mareos, ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, fatiga, poca tolerancia al ejercicio, prurito, particularmente después del baño (causado por la sobreproducción de histamina), sangrado: epistaxis, hemorragia gastrointestinal superior (mayor incidencia de enfermedad de úlcera péptica), incomodidad abdominal por esplenomegalia y hepatomegalia, hiperuricemia puede causar nefrolitiasis y artritis gotosa [24-28]. Hasta el 40% de los pacientes experimentan trombosis arterial o venosa durante el curso de su enfermedad. Los eventos trombóticos cerebrales y esplácnicos ocurren también comúnmente [29].

Los principales criterios diagnósticos son: Hemoglobina mayor a 18.5 g/dL en hombres, o mayor a 16.5 g/dL en mujeres, u otra evidencia de aumento en el volumen de glóbulos rojos y presencia de mutación JAK2 V617F u otra mutación funcionalmente similar como JAK2 mutación del exón 12 [13-22]. Los criterios diagnósticos propuestos por la OMS para el diagnóstico de la policitemia vera se resumen en la **Figura 2**.

Más del 95% de los pacientes con PV portan la mutación JAK2 V617F; por lo que es más efectivo iniciar el estudio de un paciente con sospecha de PV con detección de mutación en sangre periférica para JAK2 V617F [11-12]. Por otra parte, para reducir al mínimo las consecuencias de falsos positivos o falsos negativos de los resultados de pruebas moleculares, así como la captura de los pocos casos de PV que son JAK2 V617F negativos, se debería usar la medición simultánea de nivel de eritropoyetina (EPO) en suero [7,8,26]. Si los resultados de ambas pruebas son sugestivos de PV (es decir, mutación positiva y baja EPO sérica), entonces el diagnóstico es probable y se recomienda el examen de médula ósea, pero no es esencial para realizar el diagnóstica [26]. Si el JAK2 V617F y los resultados de la prueba EPO sérica no son consistentes con el diagnóstico de PV (es decir, mutación negativa y EPO normal o aumentada), entonces no se recomienda una mayor investigación para PV a menos que el escenario clínico lo dicte de otra manera [11-12].

Esta mutación JAK2 V617F, es una mutación somática Guanina a Timina (G-a-T), en el nucleótido 1849, en el exón 14, que da como resultado la sustitución de valina por fenilalanina en el codón 617 [30], Y las mutaciones JAK2 del exón 12 (F537-K539delinsL, H538QK539L, K539L, N542-E543del) que incluyen tanto

delecciones en marco, como mutaciones en el punto tándem [31] Inducen una proliferación independiente de citoquinas / hipersensible en líneas celulares que expresan el receptor EPO [11-12].

Se ha demostrado que el tratamiento específico de la PV influye positivamente en el riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares, pero no en la evolución clonal a la mielofibrosis o la leucemia mieloide aguda (LMA post-PV) [32]. La flebotomía es la piedra angular de la terapia en PV y es la única modalidad de tratamiento que ha mejorado la supervivencia en pacientes afectados [33]; Se informa que la supervivencia media puede ser tan baja como 2 años en ausencia de dicho tratamiento [24,25,33]. Basado en estudios retrospectivos limitados en PV que mostraron un aumento progresivo en la incidencia de episodios oclusivos vasculares por encima de un nivel de hematocrito de 44% [33,34]. Así como otros estudios que mostraron un flujo sanguíneo cerebral subóptimo en rangos de valores de hematocrito entre 46% y 52%, el nivel de hematocrito diana terapéutico se ha establecido, durante mucho tiempo, en 45% o menos [35]. Además, debido a la diferencia fisiológica en los valores de hematocrito entre los dos géneros, así como entre diferentes razas, es razonable, aunque no basado en evidencia, apuntar a un nivel de hematocrito incluso más bajo (es decir, 42%) en mujeres y afroamericanos [33-35].

### Trombocitemia esencial

La trombocitemia esencial (TE) fue descrita en 1934 por Emil Epstein y Alfred [36]. En 1981 Philip Fialkow usando el polimorfismo de la glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa estableció la naturaleza clonal de los SMP y la confirmó [37]. Entre los síndromes mieloproliferativos, la TE es el más recientemente descrito [36]. Las cifras de incidencia informadas varían de 0.2 a 2.5 por 100,000 habitantes, con una mediana de edad al momento del diagnóstico de 60 años, aproximadamente el 20% de los pacientes con TE se diagnostica antes de los 40 años y en el grupo de pacientes de edad joven, la incidencia es más alta en las mujeres que en los hombres [37].

La base clonal de la TE se destacó por el análisis de la mutación JAK2 V617F que reveló la presencia de la mutación incluso en aquellos

Criterios diagnóstico Policitemia Vera (OMS)	
<p><b>Mayor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb &gt;16.5 g/dL o HTO &gt;49% (hombres)</li> <li>• Hb &gt;16 g/dL o HTO &gt;48% (mujeres)</li> <li>• Hipercelularidad en M.O + Panmielosis con megacariocitos pleomorfos maduros</li> <li>• Mutación de JAK2 V617F o exón 12</li> </ul>	<p><b>Menor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Niveles séricos de eritropoyetina bajos.</li> </ul>
<p><b>Diagnóstico: 3 criterios mayores o 2 mayores y 1 menor</b></p>	

**Figura 2** Criterios propuestos por la OMS para el diagnóstico de Policitemia Vera.

pacientes que presentan hematopoyesis "policlonal" mediante estudios de clonación ligados al cromosoma X [7,8]. Sin embargo, el evento clonogénico primario en TE permanece indefinido a pesar de las descripciones recientes de dos mutaciones de ganancia de función que ocurren en 50% (JAK2 V617F) y 1% (MPL W515L/K) de pacientes con TE, respectivamente [11-12].

En la actualidad, se cree que la diátesis hemorrágica en TE implica un síndrome de von Willebrand adquirido que se vuelve aparente en presencia de trombocitosis extrema [38].

El 50% de los pacientes con TE son asintomáticos al diagnóstico y la trombocitosis aparece como un hallazgo en un hemograma de rutina [19,39]. El resto se presenta con síntomas vasomotores por obstrucción de la microcirculación o trombosis y/o hemorragia de magnitud variable [39]. La obstrucción de la microcirculación es frecuente: fenómeno de Raynaud, isquemia acrocianótica que puede evolucionar a una gangrena periférica, disturbios visuales y auditivos, cefaleas, mareos y otros síntomas neurológicos isquémicos transitorios, como escotomas centellantes, disartria, inestabilidad motora, ceguera monocular y paresias o hemiparesias transitorias [11,12].

Aunque la trombocitosis (Recuento plaquetario > 450 x10<sup>9</sup> y sostenido) es el sello distintivo de la TE, más del 85% de los casos con trombocitosis observados en la práctica clínica habitual son reactivos (trombocitosis secundaria) y se asocian con otras enfermedades comórbidas [40]. El grado de trombocitosis es un discriminador pobre para diferenciar TE de la trombocitosis secundaria. Sin embargo, el escenario clínico a menudo es útil para distinguirlos [36]. En la práctica clínica habitual, es importante excluir la contribución de la anemia por deficiencia de hierro o un estado hipoesplénico como posibles causas de una trombocitosis [40]. La posibilidad de una trombocitosis secundaria asociada a un proceso inflamatorio o maligno oculto se aborda mediante la medición de la proteína C reactiva (PCR) u otros reactivos de fase aguda. Como se ha demostrado en los estudios diagnósticos, una TE sin complicaciones debe ir acompañada de ferritina sérica normal, frotis periférico casi sin importancia y una PCR en suero normal [40,41].

A diferencia del caso de PV, la utilidad de la detección de mutación

para JAK2 V617F para el diagnóstico de TE está limitada por un valor predictivo negativo subóptimo y la falta de especificidad diagnóstica en el contexto de neoplasias mieloides [7,8,15]; Cabe señalar que solo la mitad de los pacientes con TE portan JAK2 V617F y que la presencia de la mutación no puede diferenciar TE de otra NMP. Por lo tanto, aunque la detección de sangre periférica para JAK2 V617F ayuda a agilizar más investigaciones, a menudo se requiere una biopsia de médula ósea para ayudar con el diagnóstico diferencial de la trombocitosis primaria [11]. En general, la presencia de JAK2 V617F argumenta contra la posibilidad de un proceso no clonal, como infección o inflamación, o una malignidad no mielóide como el linfoma o el cáncer metastásico [11,12,37]. Los criterios propuestos por la OMS para el diagnóstico de la Trombocitemia esencial se resumen en la **Figura 3**.

La TE se trata eficazmente con dosis bajas de aspirina (81 a 325 mg/día) [41,42]. Sin embargo, es importante excluir la posibilidad de una enfermedad de von Willebrand adquirida clínicamente significativa (actividad de cofactor de ristocetina de <30%) antes de usar aspirina en los pacientes con recuentos de plaquetas superiores a 1 millón de células/μL [42,43].

### Mielofibrosis primaria

La MFP fue descrita por primera vez en 1879 [36]. El curso clínico de la PMF se caracteriza por anemia progresiva, hepatoesplenomegalia marcada, caquexia, desarrollo de hematopoyesis extramedular no hepatoesplénica y evolución a LMA [44,45].

Similar a la situación en PV y TE, la lesión genética que inicia la enfermedad en MFP no se ha identificado, y el diagnóstico actual se basa en características clínicas y de laboratorio características, pero no específicas, que incluyen fibrosis de médula ósea [46]. Además de la mieloproliferación clonal, la médula ósea en MFP podría mostrar un exceso de fibrosis de colágeno, osteosclerosis y angiogénesis [47]. Estos cambios se han asociado con alteraciones en los niveles celulares y extracelulares de diversas citoquinas fibrogénicas y angiogénicas, incluido el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), factor de crecimiento de fibroblastos básico y factor de crecimiento derivado de plaquetas

### Criterios diagnóstico (OMS) Trombocitemia esencial



**Figura 3** Los criterios propuestos por la OMS para el diagnóstico de la Trombocitemia esencial.

## Criterios diagnósticos (OMS) Mielofibrosis Primaria



-Hiperplasia megacariocítica atípica sin fibrosis >1 grado.  
-Atipia megacariocítica e Hiper celularidad en M.O dada por hiperplasia granulocítica e hipoplasia eritroide.  
- Mutación JAK2, CALR o MPL y/o presencia de otro marcador clonal o ausencia de fibrosis reactiva



-Anemia  
-Leucocitosis  
-Esplenomegalia  
-LDH elevado

Diagnóstico: 3 criterios mayores + 1 criterio menor.

**Figura 4** Los criterios propuestos por la OMS para el diagnóstico de la MFP.

[46-48]; sin embargo, no se han identificado las mutaciones clonogénicas primarias, aunque se ha prestado mucha atención a las mutaciones de ganancia de función descritas que implican la tirosinasa JAK2 (JAK2 V617F) y el receptor de trombopoyetina (TPO) (MPL W515L / K), pero la mutación del MPL W515L/K parece ser específico para MFP o TE, aunque la frecuencia mutacional es sustancialmente menor (<5) [11,12].

Para el diagnóstico, en la Medula ósea (MO) la presencia de proliferación de megacariocitos y atipia, generalmente acompañada de reticulina y/o fibrosis de colágeno, o, en ausencia de fibrosis reticulínica significativa, los cambios en los megacariocitos deben ir acompañados de una mayor celularidad de la MO caracterizada por proliferación granulocítica y, a menudo, disminución de la eritropoyesis [48]. Los criterios propuestos por la OMS para el diagnóstico de la MFP se resumen en la **Figura 4**.

No debe cumplir con los criterios de la OMS para PV, LMC, síndrome mielodisplásico u otra neoplasia mielóide [47] Se debe tener especial precaución para no diagnosticar erróneamente leucemia mielóide crónica (LMC) o leucemia de células pilosas como una MFP. Se abordan estos problemas y se incorpora el cribado de la mutación JAK2 V617F en los criterios diagnósticos de la OMS [44]. Los datos pronósticos más recientes sugieren una supervivencia inferior en MFP asociada para el haplotipo JAK2 46/1, carga baja del alelo JAK2 V617F, o presencia de mutación del gen de Isocitrato deshidrogenasa (IDH) [11,12,47,49,50].

## Conclusion

Los síndromes mieloproliferativos crónicos (SMC) JAK2+, que comprenden PV, TE y MFP, son cánceres hematopoyéticos clonales que tienen un curso indolente. Las manifestaciones clínicas de estas entidades se superponen, al igual que sus impulsores genéticos. Además del mimetismo fenotípico, cada tipo de neoplasia mieloproliferativa es capaz de evolucionar hacia otro tipo, lo que dificulta el diagnóstico, la evaluación de riesgos y las opciones terapéuticas.

Es importante evaluar la presencia de la mutación JAK2 en pacientes con SMC, y en aquellos pacientes que no han

respondido de manera óptima a la terapia primaria dirigida a la enfermedad.

La secuenciación completa de genes de pacientes con cánceres de sangre es cada vez más accesible y rutinaria. El desafío actual es la integración de datos clínicos con el perfil del genoma de diagnóstico puede proporcionar predicciones de pronóstico que se adaptan a los pacientes de manera individual y dicha información empoderará al médico y respaldará decisiones complejas sobre la elección y la intensidad de la terapia, el reclutamiento para los ensayos clínicos y la perspectiva clínica a largo plazo.

## Referencias

1. Ferré OJ, Sánchez-Guijo F (2016) Síndromes mieloproliferativos. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 12: 1213-1223.
2. Kutti J, Ridell B (2001) Epidemiology of the myeloproliferative disorders: Essential thrombocythaemia, polycythaemia vera and idiopathic myelofibrosis. *Pathologie Biologie* 49: 164-166.
3. Mengual FB, Pérez JT, Sesé GM, Pérez MF, Cardona RB (2013) *Paciente terminal. Guía de actuación clínica en ap España*.
4. Pascual López L, Pastor Domenech V, Gutiérrez Valverde J, Nieto Giménez, F (2000) La atención al paciente con cáncer en fase terminal en sus últimos días de vida (I). *Revista Valenciana Medicina de Familia* 8: 17-24.
5. Pardo C, de Vries E, Buitrago L, Gamboa O (2017) *Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Revista Instituto Nacional de Cancerología Cuarta edición. Bogotá DC* 1: 124.
6. Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N, Jaffe E, Pileri S, et al. (2008) *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC (4th ed.) Lyon, Francia*.
7. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, et al. (2005) Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *The Lancet* 365: 1054-1061.
8. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, et al. (2005) Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 7: 387-397.
9. Pérez MJ, Acevedo TP (2013) *Epigenética: una nueva herramienta*

- para el estudio de la leucemia mieloide crónica. *Medicina & Laboratorio*. 19: 243-255.
10. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD (2002) The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 100: 2292-2302.
  11. Gorbenko AS, Stolyar MA, Olkhovskiy IA, Vasiliev EV, Mikhalev MA (2019) Parallel algorithm for myeloproliferative neoplasms testing: the frequency of double mutations is found in the JAK2/MPL genes more often than the JAK2/CALR genes, but is there a clinical benefit? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 57: e60-e62.
  12. Li ZL, Gao L, Zhang H, Zhang CX, Chen YR, et al. (2018) Detection and Diagnostic Values of JAK2, CALR, MPL Gene Mutations in 208 Cases of BCR/ABL1 Negative Chronic Myeloproliferative Diseases. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 26: 1122-1128.
  13. Turkington RC, Arnold EC, Percy MJ, Ranaghan LA, Cuthbert RJ, et al. (2007) Comparison of diagnostic criteria for polycythaemia vera. *Hematology* 12: 123-130.
  14. Ancochea Serra A (2018) Reproducibilidad de los criterios de la OMS en el diagnóstico de la policitemia vera. Tesis doctoral. Universitat autònoma de Barcelona.
  15. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain of function mutation in JAK2 is frequently found in patients with myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005; 352: 1779-90.
  16. Murphy S, Iland H, Rosenthal D, Laszlo J (1986) Essential thrombocythemia: an interim report from the Polycythemia Vera Study Group. *Semin Hematol* 23: 177-182.
  17. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW (2009) The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: Order out of chaos. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 115: 3842-3847.
  18. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A (2009) Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA Cancer J Clin* 59: 171-191.
  19. Tefferi A, Barbui T (2015) Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology* 90: 162-173.
  20. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, Malabarba L, Bertazzoni P, et al. (2004) Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *The American Journal of Medicine* 117: 755-761.
  21. Daniela L, Pablo M, Andreína B, Natalia T, Silvia P (2007) Determinación de la mutación V617F del gen JAK2 en los síndromes mieloproliferativos crónicos en nuestro país: A propósito de un caso. *Rev Méd Urug* 23: 122-125.
  22. Dawson MA, Huntly BJ (2013) The pathogenesis, diagnosis, and treatment of polycythaemia vera. *Neoplastic Diseases of the Blood*, Springer, New York, pp: 135-153.
  23. Johansson P (2006) Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. In *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 32: 171-173.
  24. Spivak JL (2002) Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 100: 4272-4290.
  25. Díaz Sánchez OR (2019) Importancia del diagnóstico precoz de la policitemia vera: Experiencia en un centro.
  26. López AA, Placeres LL, Méndez IMS, Santos YB (2020) Caracterización clínico-laboratorial de las neoplasias mieloproliferativas crónicas durante diez años en San Cristóbal. 16 de Abril 59: 888.
  27. de la Torre RG, Morán MT, Caro JM, Simón JF, de la Campa JA (2009) Fiebre y dolor abdominal en la policitemia vera. *Revista Clínica Espanola* 209: 354-356.
  28. Martínez-Flores JL, Ramos-Peñañiel CO, Santoyo-Sánchez A, Kassack-Ipiña JJ, Gallardo-Trillanes E, Castellanos-Sinco H, et al. (2016) Implicaciones clínicas y de pronóstico de la mutación JAK2 V617F en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas. *Revista de Hematología* 17: 161-168.
  29. De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, et al. (2008) Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica* 93: 372-380.
  30. Jones AV, Kreil S, Zoi K, Waghorn K, Curtis C, et al. (2005) Widespread occurrence of the JAK2 V617F mutation in chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 106: 2162-2168.
  31. Sieza Y, Di Camilo I, Mazziott L, Archuby ML, Riva ME, et al. (2018) 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. *Hematología* 22: 151-156.
  32. Martínez Avilés L (2015) Clonalidad hematopoyética en la policitemia vera y la trombocitemia esencial y su papel en la transformación mielofibrótica. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona.
  33. Barbui T, Passamonti F, Accorsi P, Pane F, Vannucchi AM, et al. (2018) Evidence-and consensus-based recommendations for phlebotomy in polycythemia vera. *Leukemia* 32: 2077-2081.
  34. Abello V, Quintero G, Espinosa D, Solano MH, Casas CP, et al. (2017) Descripción de las características clínicas de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC). Primer informe del registro colombiano de NMPC. *Acta Medica Colombiana* 42: 35-41.
  35. Lozano JC, Casas CP, Abello V, Solano MH (2012) Características clínicas y paraclínicas de las neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativas. *Acta Médica Colombiana* 37: 66-73.
  36. Jiménez SI (2017) Neoplasias mieloproliferativas. De la clínica a la biología molecular. *Acta Médica Colombiana* 42: 15-17.
  37. Sociedad Argentina de Hematología (2017) Guías de Diagnóstico y Tratamiento: Año 2017.
  38. Parnes A, Ravi A (2016) Polycythemia and thrombocytosis. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 43: 589-605.
  39. Gisslinger H (2006) Update on diagnosis and management of TE. *Semin Thromb Hemost* 32: 430-436.
  40. Álvarez JF, Bedoya-Trujillo N, Saldaña J (2018) Enfoque clínico de la trombocitosis, una revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 4: 41-48.
  41. Sulai NH, Tefferi A (2012) Why Does My Patient Have Thrombocytosis? *Hematol Oncol Clin North Am* 26: 285-301.
  42. Rizzo J (2018) Evaluation of aspirin responsiveness in essential thrombocythemia patients.
  43. Kornbliht LI, Vassallu PS, Heller P, Molinas FC (2002) Diez años de experiencia con anagrelide en el tratamiento de la trombocitemia esencial. *Medicina* 62: 231-236.

44. Lorena MO, Alejandra AS, Juan DGE, Federico RWL (2017) Mielofibrosis. Acta méd. Grupo Ángeles 15: 225-229.
45. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, et al. (2012) One thousand patients with primary myelofibrosis: The mayo clinic experience. Mayo Clinic Proceedings. 87: 25-33).
46. Tefferi A (2000) Myelofibrosis with myeloid metaplasia. New England Journal of Medicine 342: 1255-1265.
47. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe A, Et al. (2012) Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. Br J Haematol 158: 453-471.
48. Arora B, Ho CL, Hoyer JD, Mesa RA, Tefferi A (2004) Bone marrow angiogenesis and its clinical correlates in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Haematologica 89: 1454-1458.
49. Tefferi A (2010) Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. Leukemia 24: 1128-1138.
50. Castillo I, Ojea MA, Boqué C, Asensio A, Hermosilla MM, et al. (2013) Efectividad y seguridad de lenalidomida en pacientes con mielofibrosis: serie de casos del programa de uso compasivo español. Farm Hosp 37: 135-142.