

República Dominicana
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina
Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier
Residencia de Hematología Médica

EFFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL USO DE HIDROXIUREA EN PACIENTES
CON POLICITEMIA VERA EN EL HOSPITAL DOCTOR SALVADOR BIENVENIDO
GAUTIER. 2017-2019



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:
HEMATOLOGÍA MÉDICA

Sustentante:

Dra. Catherine Ruthlyn Muzo Urbaez

Asesores:

Dra. Evelin Mena Toribio (Clínico)

Dra. Claridania Rodriguez (Metodológica)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2019

CONTENIDO

Agradecimientos	
Dedicatorias	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	1
I.1 Antecedentes	2
I.2. Justificación	4
II. Planteamiento Del Problema	5
III. Objetivos	7
III.1. General	7
III.2. Específicos	7
IV. Marco teórico	8
IV.1. Policitemia Vera	8
IV.1.1. Definición de Policitemia Vera	8
IV.1.2. Historia	8
IV.1.3. Epidemiología	9
IV.1.4. Patogenia	10
IV.1.5. Manifestaciones clínicas	13
IV.1.5.1. Características clínicas de la policitemia vera	15
IV.1.6. Consideraciones diagnósticas	15
IV.1.6.1. Diagnósticos diferenciales	16
IV.1.7. Consideraciones de enfoque	16
IV.1.7.1. Estudios de laboratorios	19
IV.1.7.2. Otras pruebas	21
IV.1.8. Tratamiento	22
IV.1.8.1. Estratificación de factores de riesgo y tratamiento de la policitemia vera	23
IV.1.8.2. Flebotomía	24
IV.1.8.3. Antiagregación	24
IV.1.8.4. Citorreducción	25

IV.1.8.5. Opciones terapéuticas alternativas	26
V. Operacionalización De Las Variables	29
VI.. Material y métodos	30
VI.1. Tipo de estudio	30
VI.2. Demarcación geográfica	30
VI.3. Universo	30
VI.4. Muestra	30
VI.5. Criterios	31
VI.5.1. De inclusión	31
VI.5.2. De exclusión	31
VI.6. Instrumento de recolección de los datos	31
VI.7. Procedimiento	31
VI.8. Tabulación.	31
VI.9. Análisis.	32
VI.10. Aspectos éticos	32
VII. Resultados	33
VIII. Discusión	40
IX. Conclusiones	42
X. Recomendaciones	43
XI. Referencias	44
XII. Anexos	48
XII.1. Cronograma	48
XII.2. Instrumento de recolección	49
XII.3. Costos y recursos	51
XII.4. Evaluación	52

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ser el guía en este trayecto y quien permitió poder culminar este proyecto de vida.

A mis padres, por su constante apoyo, por llevar estos 2 años como si fuera de ellos.

Mis hermanos, quienes siempre han sido un apoyo y una mano ayudadora.

A mi tío, Tomas Urbaez, quien inculcó en mí luchar por mis sueños y quien, en momentos donde quise bajarme del barco, no me dejó.

Mis amigos, Jhonatan Antigua y Johanny Bravo, gracias por su apoyo y constante ayuda. Por siempre estar dispuestos a escuchar y por estar presente en cada instante.

Mis compañeros de residencia, Franlina y Jaime, sin duda alguna hicieron este camino más llevadero.

Mis residentes de primer año, Amaya, Esterlyn y Jheimy, fueron un estímulo para dar lo mejor cada día.

Mis residentes superiores, Francisco, Marlenys y Luz, gracias por ser más que eso.

Mis maestros, Dra. Romero, Dr. Matos y Dra. Cornelio. Gracias por todo lo que inculcaron en mí, por los conocimientos aportados, y por siempre ser esa guía en todos los momentos y situaciones que se presentaban. Eternamente agradecida por su presencia en mi formación.

Las Dras. Mayra Pimentel y Tamayra Cumba, no hay palabras que expresen lo agradecida que estoy. Gracias por todo lo aportado a mi formación, por siempre tener la disposición y buena voluntad de enseñar y ser ese gran ejemplo. Eternamente agradecida con ustedes.

La sustentante.

DEDICATORIAS

La presente tesis esta dedicada a Dios, por permitirme cumplir esta meta, por su protección y misericordia en estos 2 años, y por siempre ser quien me otorgó la fuerza necesaria para no desistir.

A Annoris Urbaez, la piedra angular de todos mis proyectos. Mi fuerza, mi paz en medio de la tormenta y quien siempre lucha junto a mi en cada proyecto que emprendo. Eres la mejor madre del mundo.

A Junio Muzo (mi ángel), gracias por ser el mejor padre, por siempre darme todo lo necesario para triunfar en la vida y en los momentos de desesperación calmarme.

Dra. Catherine Ruthlyn Muzo Urbaez

RESUMEN

La policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa crónica y progresiva caracterizada por un aumento anormal primario, impulsado por clonación en la masa de glóbulos rojos y aumentos en los recuentos de glóbulos blancos y plaquetas. La hidroxiurea (HU) se encuentra entre los tratamientos citorreductores más utilizados para la policitemia vera (PV), pero la investigación previa y la experiencia clínica sugieren que no todos los pacientes responden de manera óptima, constante o duradera al tratamiento con hidroxiurea. La hidroxiurea consigue un control adecuado de la enfermedad en el 90 por ciento de pacientes. Suele tolerarse bien, no obstante, un 11 por ciento de los pacientes presenta intolerancia generalmente en forma de úlceras cutáneas o intolerancia gastrointestinal. Este estudio se realizó en el hospital Dr. Salvador B. Gautier con la finalidad de determinar la frecuencia de los efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en pacientes con policitemia vera en el servicio de Hematología, 2017-2019.

Palabras clave: policitemia vera, hidroxiurea, efectos adversos.

ABSTRACT

Polycythemia vera (PV) is a chronic and progressive myeloproliferative neoplasm characterized by a primary abnormal increase, driven by cloning in the mass of red blood cells and increases in white blood cell and platelet counts. Hydroxyurea (HU) is among the most commonly used cytoreductive treatments for polycythemia vera (PV), but previous research and clinical experience suggest that not all patients respond optimally, steadily or permanently to hydroxyurea treatment. Hydroxyurea achieves adequate control of the disease in 90 percent of patients. It is usually well tolerated, however, 11 percent of patients have intolerance usually in the form of skin ulcers or gastrointestinal intolerance. This study was conducted at the Dr. Salvador B. Gautier hospital in order to determine the frequency of adverse effects associated with the use of hydroxyurea in patients with polycythemia vera in the Hematology department, 2017-2019.

Keywords: polycythemia vera, hydroxyurea, adverse effects

I. INTRODUCCIÓN

La policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa crónica y progresiva caracterizada por un aumento anormal primario, impulsado por clonación en la masa de glóbulos rojos y aumentos en los recuentos de glóbulos blancos y plaquetas.¹

La afección se asocia con un riesgo elevado de trombosis (tanto arterial como venosa), que es una de las causas más comunes de muerte en pacientes con policitemia vera. A medida que avanza la enfermedad, pueden evolucionar otras complicaciones hematológicas, como la leucemia mieloide aguda secundaria, el síndrome mielodisplásico y la mielofibrosis post-policitemia vera. Aunque la presentación es más común a los 60 años de edad o más, un tercio de los casos de policitemia vera ocurren en pacientes menores de 50 años.¹

El tratamiento de la policitemia vera está dirigido a la prevención de eventos trombóticos, y el tratamiento típico de primera línea incluye una combinación de dosis bajas de aspirina y flebotomía (PBT) para disminuir el hematocrito (Hct) a <45 por ciento.¹

La hidroxiurea (HU) se encuentra entre los tratamientos citorreductores más utilizados para la policitemia vera (PV), pero la investigación previa y la experiencia clínica sugieren que no todos los pacientes responden de manera óptima, constante o duradera al tratamiento con hidroxiurea.¹

La dosis inicial es 500-1000 mg/día con posterior ajuste de dosis según los valores del hemograma. La hidroxiurea consigue un control adecuado de la enfermedad en el 90 por ciento de pacientes. Suele tolerarse bien, no obstante, un 11 por ciento de los pacientes presenta intolerancia generalmente en forma de úlceras cutáneas o intolerancia gastrointestinal.²

La importancia de esta investigación es que brindará los conocimientos teóricos y prácticos para el abordaje de las posibles complicaciones y efectos adversos a los pacientes que se le administran hidroxiurea.

I.1. Antecedentes

Shreekant Parasuraman, Marco Di Bonaventura, Kelly Reith, Ahmad Naim, Kristen Concialdi y Nicholas J. Sarlis, (2018) realizaron un estudio con el objetivo de investigar los patrones de uso de hidroxiurea y el impacto en el control de la enfermedad entre pacientes con policitemia vera en la práctica clínica del mundo real en los Estados Unidos. En general, 329 médicos participaron y proporcionaron datos sobre 1309 pacientes con policitemia vera (62.3% hombres; edad media = 62.5 años, tiempo promedio desde el diagnóstico = 5.2 años). En los 229 (17.5%) pacientes que habían dejado de HU, las razones más comunes para la interrupción de HU, según lo evaluado por el médico tratante, fueron la respuesta inadecuada (29.3%), intolerancia (27.5%) y progresión de la enfermedad (12.7%). Entre los pacientes que actualmente reciben hidroxiurea, una proporción significativa tenía recuentos elevados de células sanguíneas: 34.4% tenía valores de hematocrito $\geq 45\%$, 59.4% tenía niveles de plaquetas $> 400 \times 10^9 / L$, y 58.2% tenía recuentos de glóbulos blancos $> 10 \times 10^9 / L$. Dos tercios (66.3%) de los pacientes tenían ≥ 1 recuento elevado, 40.3% tenían ≥ 2 recuentos elevados y 19.8% tenían los 3 recuentos elevados. Los signos y síntomas relacionados con policitemia vera más comunes entre todos los pacientes fueron fatiga y esplenomegalia. En el estudio se concluyó que, aunque muchos pacientes con policitemia vera se benefician de la terapia con hidroxiurea, algunos continúan teniendo un control subóptimo de su enfermedad, como lo demuestra la persistencia de recuentos de células sanguíneas anormalmente elevados y la experiencia continua de manifestaciones relacionadas con la enfermedad (signos y síntomas). Estos datos indican además una necesidad médica significativa para algunos pacientes con policitemia vera actualmente o previamente tratados con hidroxiurea.³

Camila da Cruz Gouveia Linardi; Luís Fernando Pracchia y Valeria Buccheri, (2017) realizaron un estudio en la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (FMUSP), São Paulo, Brasil con el objetivo de describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con policitemia vera al momento del diagnóstico y analice sus resultados a largo plazo. Se realizó un Estudio retrospectivo en la División de Hematología, Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (FMUSP). Todos los pacientes consecutivos con policitemia vera

diagnosticados según los criterios de la Organización Mundial de la Salud fueron elegibles para este estudio. Se evaluaron características clínicas y demográficas, eventos trombóticos, transformación a leucemia aguda, mielofibrosis y supervivencia. Sesenta y seis pacientes fueron evaluados. Treinta y seis (54.5%) eran mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de 61 años. En el momento del diagnóstico, la mediana de la concentración de hemoglobina fue de 18.8 mg / dl y la mediana del recuento de plaquetas fue de 593,000 / mm³. Cincuenta y ocho pacientes (88.0%) fueron tratados con hidroxiurea con o sin flebotomía. Durante una mediana de seguimiento de 77 meses, 22 pacientes (33,3%) tuvieron nuevos eventos trombóticos, principalmente de tipo arterial. La incidencia general de leucemia y mielofibrosis fue del 0,42% por paciente año y del 1,06% por paciente año, respectivamente. La mediana de supervivencia global no se alcanzó y la tasa de supervivencia a siete años fue del 77,8%. En el estudio se concluyó que los pacientes con PV descritos aquí tuvieron una larga supervivencia y los eventos trombóticos arteriales fueron la complicación más importante y común entre esta población.⁴

I.2. Justificación

Esta investigación se realizó con el propósito de determinar la frecuencia de los efectos adversos asociados al uso de hidroxurea en los pacientes con el diagnóstico de policitemia vera. Teniendo en cuenta que la policitemia vera es una neoplasia hematológica perteneciente al grupo de los trastornos mieloproliferativos y que por el riesgo tan alto de eventos trombóticos que presenta la misma, conlleva al uso de tratamientos alternativos en la mayoría de los casos, como lo es la hidroxurea. Identificar los efectos adversos asociados al uso de esta terapia tiene un impacto significativo en todos los ámbitos de la vida.

Es importante definir los efectos adversos asociados al uso de esta terapia, en vista de que puede poner en riesgo la vida del individuo. Con los resultados obtenidos en esta investigación se buscó definir de la manera más simple posible los efectos adversos asociados al uso de la hidroxurea en los pacientes con policitemia vera, con la finalidad de poder identificarlos de manera precoz y poder mejorar el pronóstico de estos pacientes y así poder tener mejoras en la calidad de vida de los mismos. Considerando la problemática de los efectos adversos asociados al uso de hidroxurea en los pacientes con policitemia vera, la presente investigación permitió obtener nuevos conocimientos que servirán para abordar, estudiar y analizar los efectos adversos asociados al uso de hidroxurea, teniendo en cuenta que son afecciones perjudiciales para la salud.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La policitemia vera es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por un aumento de la masa de glóbulos rojos; Los recuentos elevados de glóbulos blancos y plaquetas también son comunes. Los pacientes tienen un mayor riesgo de eventos tromboticos y cardiovasculares y una carga importante de síntomas que incluye prurito, fatiga y sudores nocturnos. La esplenomegalia a menudo se desarrolla a medida que avanza la enfermedad.⁵

El objetivo principal de la terapia es prevenir los eventos tromboticos al tiempo que se evita el daño iatrogenico y se minimiza el riesgo de transformación a mielofibrosis post-policitemia vera o leucemia mieloide aguda (LMA). La mayoría de los pacientes reciben aspirina en dosis bajas y se someten a una flebotomía, con el objetivo de mantener valores de hematocrito de menos del 45 por ciento. El tratamiento agresivo dirigido a un hematocrito de menos del 45 por ciento reduce los riesgos de trombosis mayor y muerte por causas cardiovasculares. Se recomienda la terapia citorreductora en pacientes con alto riesgo de trombosis; aquellos con anomalías hematológicas persistentes o progresivas, esplenomegalia o síntomas; y aquellos que no pueden someterse a una flebotomía o que requieren flebotomías frecuentes. La deficiencia de hierro inducida por la flebotomía puede llevar a complicaciones como problemas cognitivos y el síndrome de piernas inquietas.⁵

El agente citorreductor de primera línea más utilizado es la hidroxiurea. Sin embargo, algunos pacientes tienen una respuesta inadecuada al medicamento o tienen efectos secundarios inaceptables a las dosis requeridas para controlar de manera consistente el hematocrito, el recuento de plaquetas, el recuento de glóbulos blancos, la esplenomegalia o la carga de síntomas. Los pacientes que tienen resistencia a la hidroxiurea tienen una supervivencia más corta que otros pacientes con policitemia vera.⁵

Aproximadamente el 24 por ciento de los pacientes tratados con hidroxiurea eventualmente desarrollarán resistencia o intolerancia y los pacientes que fallan en hidroxiurea tienen un mayor riesgo de muerte, transformación a mielofibrosis o leucemia mieloide aguda.⁶

La investigación previa y la experiencia clínica sugieren que no todos los pacientes responden de manera óptima, constante o duradera al tratamiento con hidroxiurea.⁷

Por lo general, la hidroxiurea es una droga bien tolerada con un perfil de toxicidad bajo. Sin embargo, se han reportado efectos adversos sistémicos, tales como fiebre, cefalea, diarrea, fatiga y vómitos. Además, se han descrito efectos adversos cutáneos que son dosis dependiente, entre los que destacan la xerosis, alopecia, hiperpigmentación difusa, cambios unguéales, atrofia, telangectasias, erupciones dermatomiositis-like, lesiones tipo liquen plano, aftas, estomatitis e incluso carcinomas cutáneos (de células basales y escamosas). También se ha descrito que hasta el 9 por ciento de los pacientes en tratamiento con hidroxiurea pueden presentar úlceras en extremidades inferiores.^{8,9,10}

Tomando en cuenta los anteriores planteamientos, formulamos la siguiente pregunta de investigación. ¿Cuál es la frecuencia de los efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en los pacientes con policitemia vera en el hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en el período 2017-2019?

III. OBJETIVOS

III.1. General

Determinar la frecuencia adversos asociados al uso de hidroxiurea en los pacientes con policitemia vera en el hospital Doctor. Salvador Bienvenido Gautier en el periodo 2017-2019.

III.2. Específicos

1. Determinar los parámetros sociodemográficos de los pacientes tratados con hidroxiurea.
2. Valorar la dosis utilizada de los pacientes tratados con hidroxiurea.
3. Analizar el tiempo de uso de los pacientes tratados con hidroxiurea.
4. Identificar los efectos adversos presentados por los pacientes tratados con hidroxiurea.
5. Comprobar si se aplicó el protocolo de evaluación previo al inicio del tratamiento.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Policitemia Vera

IV.1.1. Definición de Policitemia Vera

La Policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa (MPN) perteneciente al grupo clásico filadelfia negativa, caracterizado por un incremento no reactivo del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (panmielosis), que se asocia típicamente con una supresión endógena de la producción de eritropoyetina.¹⁰

La policitemia vera es un trastorno clonal de las células madre / progenitoras hematopoyéticas. Se manifiesta como una expansión de la masa de glóbulos rojos.¹¹

La evolución típica presenta 2 etapas:¹²

- Fase policitémica.¹²

- Fase post policitémica o de mielofibrosis post policitemia vera: caracterizada por la disminución de la hemoglobina no relacionada al tratamiento, el aumento de LDH y del tamaño del bazo, la disminución de las plaquetas, el aumento de leucocitos y la presencia de precursores inmaduros mieloides y/o dacriocitos en sangre periférica.¹²

IV.1.2. Historia

La historia de la policitemia vera fue previamente dividida en tres eras. La primera era estuvo marcada por sus descripciones iniciales de Vaques en 1892 y Osler en 1903, y la introducción de la flebotomía terapéutica (TP). La segunda era, que comenzó en 1939, se caracterizó por avances diagnósticos, que permitieron distinguir la policitemia relativa y absoluta a través de la medición de la masa de glóbulos rojos.

Es importante destacar que esta era fue testigo de la primera aplicación de fósforo radioactivo como tratamiento para la policitemia vera, y el informe posterior de leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes tratados con fósforo radioactivo. La tercera era marcó los esfuerzos del Grupo de Estudio de Policitemia Vera (PVSG), que abarcó desde 1967 hasta 1997, lo que llevó al desarrollo de criterios diagnósticos formales y generó conciencia sobre el efecto de la flebotomía terapéutica, las consecuencias a largo plazo de ciertas terapias citorreductoras, y, En consecuencia, la introducción de la hidroxiurea (HU).¹³

En 1997, la policitemia vera entró en la era de la biología molecular y el descubrimiento de la *mutación JAK2 V617F* en 2005 y marcó el inicio de la cuarta era de la policitemia vera. El descubrimiento de *JAK2 V617F* mejoró la comprensión de la patogénesis de la policitemia vera, facilitó la capacidad de diagnóstico y llevó a la reclasificación de la policitemia vera como una neoplasia mieloide. Este hallazgo histórico no solo revitalizó los esfuerzos de investigación para comprender las bases genéticas de la policitemia vera, sino que también introdujo el desarrollo de nuevas terapias.¹³

IV.1.3. Epidemiología

Se estima que la prevalencia de policitemia vera es de 44 a 57 casos por cada 100,000 personas, y aproximadamente 148,000 personas viven con policitemia vera en los Estados Unidos. Esto puede representar una subestimación, dado que *JAK2 V617F* puede estar latente y policitemia vera asintomática, como lo demuestra su detección en grandes encuestas de población no seleccionadas.

Estos datos indican que la policitemia vera no es rara, sino más bien, una enfermedad maligna hematológica relativamente común. Aunque la edad media en el momento del diagnóstico es de 61 años, la policitemia vera se ha diagnosticado en todos los grupos de edad. Históricamente, se pensó que la policitemia vera ocurría con más frecuencia en los hombres, pero las mujeres pueden representar el 75 por ciento de los pacientes menores de 40 años en los que se diagnostica la policitemia vera.

Los pacientes más jóvenes con policitemia vera parecen estar en riesgo de complicaciones únicas, incluida la trombosis venosa abdominal, y su enfermedad parece transformarse en mielofibrosis y / o leucemia mieloide aguda con tanta frecuencia como lo hace en pacientes mayores.¹³

IV.1.4. Patogenia

Estudios de la enzima glucosa-6-fosfatasa deshidrogenasa han establecido que la policitemia vera es una neoplasia de origen clonal que afecta a la célula progenitora pluripotencial hematopoyética.¹⁴

El incremento en la producción de glóbulos rojos es independiente del mecanismo fisiológico que regula la eritropoyesis y ocasiona un aumento de la masa eritrocitaria. Contrariamente a lo que ocurre en cultivos *in vitro* de médula ósea normal, los cultivos medulares de pacientes con policitemia vera presentan diferenciación eritroide (aparición de unidades formadoras de colonias eritroides grandes y abundantes y pequeñas y escasas), sin necesidad de añadir eritropoyetina.¹⁴

Por otra parte, el nivel plasmático de eritropoyetina está siempre disminuido en la policitemia vera, mientras que en otras causas de poliglobulia se encuentra normal o aumentado.¹⁴

La base genética de la policitemia vera fue en gran parte desconocida hasta el descubrimiento de una mutación activadora, *V617F*, en el gen *JAK2* que codifica la tirosina quinasa en 2005.¹³

Actualmente se conoce que la ventaja proliferativa del clon patológico es debida a la mutación *V617F* en el exón 14 del gen *JAK2*, que ocasiona la codificación de una proteína *JAK2* con actividad tirosincinasa constitutiva, y que está presente en el 95 por ciento de los pacientes con policitemia vera y en el 50 por ciento de aquellos con otras neoplasias mieloproliferativas. La mutación *V617F* de *JAK2* se ha detectado tanto en los precursores maduros como en las células progenitoras pluripotentes; por tanto, la ventaja proliferativa afecta no solo a la línea eritroide sino también a la mielóide y a la megacariocítica. Sin embargo, el porcentaje de células mutadas varía según la neoplasia mieloproliferativa, lo que explicaría la variabilidad entre ellos.¹³

La proteína *JAK2* es intracelular e interviene en las vías de señalización intracelular. En condiciones fisiológicas permanece desfosforilada sin que se transmita ninguna señal al interior celular. Cuando la eritropoyetina se une a su receptor (R-EPO) se produce una dimerización del receptor y la fosforilación de la proteína *JAK2*. Una vez activada, *JAK2* activa a su vez una serie de proteínas que intervienen en la cascada de señalización al núcleo celular, incluyendo factores de transcripción como la familia STAT, la vía PI3K/Akt o la vía Ras/Raf/MAPK. Todas estas señales llegan al núcleo y favorecen la transcripción de genes que determinan un aumento en la proliferación celular.

Cuando la proteína JAK2 alberga la mutación V617F, permanece fosforilada en ausencia de ligando, lo que da como resultado una activación continua de las vías de transmisión de señales. Como la mutación se produce en un progenitor hematopoyético indiferenciado, se origina un estímulo de las tres series, ya que la proteína JAK2 está implicada en la transmisión de señales de la eritropoyetina, del factor de crecimiento granulocítico y de la trombopoyetina. Además de la mutación V617F, en un pequeño porcentaje de casos se han detectado otras mutaciones en el exón 12 del gen *JAK2*, con un significado patogénico similar.¹³

JAK2 V617F también ocurre en aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes con trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria. Estos hallazgos indican que *JAK2 V617F* no es específico de policitemia vera y plantea la cuestión de cómo una sola mutación puede dar lugar a dicha diversidad fenotípica. La carga del alelo mutante de *JAK2 V617F* es típicamente más alta en policitemia vera y más baja en trombocitemia esencial, y la homocigosidad *JAK2 V617F* que resulta de una disomía uniparental adquirida es más común en policitemia vera que en trombocitemia esencial. Los pacientes con *JAK2 V617F*-ET positiva tienden a tener niveles más altos de hemoglobina (Hgb) y menores recuentos de plaquetas que los pacientes con *JAK2 V617F*-ET negativo. Por lo tanto, niveles más altos de *JAK2 V617F* pueden crear un fenotipo más parecido a policitemia vera.¹³

Si bien las diferencias en la carga del alelo *JAK2 V617F* parecen jugar un papel importante en la diferenciación de los fenotipos de la enfermedad de neoplasma mieloproliferativa (MPN), también es probable que contribuyan factores genéticos adicionales. Estudios recientes han revelado mutaciones adicionales en muchos pacientes con policitemia vera, aunque ninguno es tan frecuente como *JAK2*, y ninguno parece ser completamente específico para PV. Las mutaciones en *TET2* están presentes en un subconjunto de la enfermedad de neoplasma mieloproliferativa (MPN), incluida la policitemia vera, y pueden ocurrir antes (es decir, antes de *JAK2*) o después de la adquisición de *JAK2 V617F*. Estudios recientes demostraron que el orden de adquisición de las mutaciones *TET2* frente a *JAK2* en la enfermedad de neoplasma mieloproliferativa (MPN), pueden modular el fenotipo de la enfermedad. Es de destacar que los pacientes en los que se adquirió la

mutación *JAK2* por primera vez tenían más probabilidades de presentar un diagnóstico de policitemia vera que de trombocitemia esencial.¹³

Los estudios genómicos a gran escala han aclarado el espectro de los cambios genéticos en la policitemia vera. Nangalia et al realizaron la secuenciación del exoma en 151 pacientes con enfermedad de neoplasma mieloproliferativa (MPN), incluyendo 48 con policitemia vera. La mediana del número de mutaciones en policitemia vera fue de 6.5, que fue aproximadamente la mitad de la encontrada en 39 pacientes con mielofibrosis.

Estos hallazgos sugieren que se necesita un número relativamente pequeño de mutaciones patógenas para iniciar y establecer la policitemia vera. Aunque las mutaciones de CALR se identificaron en la mayoría de los pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis que carecen de *JAK2* V617F, rara vez se han observado mutaciones de CALR en la policitemia vera.¹³

Se encontraron mutaciones TET2 en nuestro (8.3 por ciento) de 48 pacientes en la cohorte policitemia vera, mientras que SF3B1 y Se identificaron mutaciones DNMT3A cada una en dos pacientes. En un estudio separado de 31 pacientes con PV, la secuenciación del exoma reveló mutaciones en varios genes adicionales, incluido el ASXL1.

En mielofibrosis, se ha demostrado que las mutaciones de ASXL1 se asocian con una peor supervivencia general y una mayor probabilidad de transformación a leucemia mieloide aguda. Sin embargo, las implicaciones de tales mutaciones en la policitemia vera no están claras. Varios de estos genes mutados de forma recurrente juegan un papel en la regulación epigenética (por ejemplo, TET2, ASXL1, DNMT3A) o en el empalme de ARN (por ejemplo, SF3B1).), y también están mutados en otras neoplasias mieloproliferativas, así como en síndromes mielodisplásicos (MDS). En general, estos estudios recientemente informados han resaltado la complejidad genética de la policitemia vera, pero la influencia específica de las mutaciones individuales en el fenotipo de la enfermedad de la policitemia vera aún no se conoce completamente.¹³

IV.1.5. Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la policitemia vera (PV) a menudo son de inicio insidioso y, a menudo, están relacionados con la hiperviscosidad de la sangre secundaria a un aumento marcado de los elementos celulares de la sangre.¹⁵

La eritrocitosis puede encontrarse como un hallazgo en laboratorio de rutina o en el estudio de síntomas generales.¹²

El comienzo de la enfermedad es insidioso y lento. Los hallazgos clínicos están ocasionados por el aumento de la masa eritrocitaria y, en consecuencia, síntomas de hipertensión y anomalías vasculares. Es frecuente el síndrome de hiperviscosidad, caracterizado por sensación de plenitud en la cabeza, cefaleas, mareos, visión borrosa, acúfenos, vértigo y parestesias.

La hiperviscosidad y la hipervolemia ocasionan también disnea de esfuerzo, ortopnea y cansancio. No son raras las manifestaciones de metabolismo acelerado, como sudoración profusa, pérdida de peso y ataques de gota. El prurito, a menudo exacerbado tras un baño de agua caliente, es un dato muy significativo y frecuente. También pueden observarse síntomas de úlcera péptica. Estas dos peculiaridades clínicas se han relacionado con el aumento de basófilos y de histamina sérica.¹⁴

Hasta el 30 por ciento de los pacientes presentan episodios trombóticos venosos o arteriales a lo largo de su evolución, y estos últimos son la complicación más importante.

Las trombosis venosas profundas o los infartos de miocardio o cerebrales pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. Los episodios trombóticos que se producen en territorios inusuales, como la trombosis mesentérica, la trombosis en territorio portal o esplénico y el síndrome de Budd-Chiari, deben hacer sospechar el diagnóstico de policitemia vera y pueden, incluso, anteceder a una fase abierta de la enfermedad. En algunos pacientes pueden darse crisis de dolor intenso, quemazón y enrojecimiento en los pies y en las manos (crisis de eritromelalgia). Están producidas por la oclusión de los pequeños vasos, y suelen darse con más frecuencia en los pacientes con trombocitemia esencial.¹⁴

Los fenómenos hemorrágicos tampoco son infrecuentes y suelen afectar al tubo digestivo, a veces complicando una úlcera péptica, que, como hemos visto, es habitual en estos pacientes.¹²

La saciedad temprana puede ocurrir en pacientes con esplenomegalia, debido a que el llenado gástrico se ve afectado por el agrandamiento del bazo o, rara vez, como un síntoma de infarto esplénico. La pérdida de peso puede deberse a la saciedad temprana o al aumento de la actividad mieloproliferativa del clon anormal.¹⁵

El prurito es el resultado del aumento de los niveles de histamina liberado por el aumento de los basófilos y los mastocitos y puede ser exacerbado por un baño o una ducha tibia. Esto ocurre en hasta el 40 por ciento de los pacientes con policitemia vera.¹⁵

Los hallazgos físicos en pacientes con policitemia vera (PV) se deben al proceso mieloproliferativo y al exceso de concentraciones de los elementos celulares de la sangre con hematopoyesis extramedular. La esplenomegalia está presente en el 75 por ciento de los pacientes en el momento del diagnóstico. La hepatomegalia está presente en aproximadamente el 30 por ciento de los pacientes.¹⁵

La plétora o un cutis rojizo es característico de policitemia vera y resulta del marcado aumento en la masa total de glóbulos rojos. Esto se manifiesta en la cara, las palmas de las manos, las uñas, la mucosa y la conjuntiva.¹⁵

La hipertensión es común en pacientes con policitemia vera. La medición de la masa de glóbulos rojos debe diferenciar esta afección del síndrome de Gaisbock, que es hipertensión y seudopolicitemia (es decir, niveles altos de hemoglobina debido al bajo volumen plasmático).¹⁵

IV.1.5.1. Características clínicas de la policitemia vera

Sintomas	Frecuencia	Características
Inespecíficos	Hasta El 50%	<ul style="list-style-type: none"> * Prurito generalizado (aumenta tras baño de agua caliente, sintoma muy sugestivo de PV) * Sudoración, astenia, perdida de peso, gota, moléstias gástricas

Neurológicos	Hasta el 60%	* Cefaleas, parestesias, vértigo, torpeza mental, alteraciones visuales, isquemias, infartos y hemorragias cerebrales.
Trombóticos	20-30% antes del diagnóstico 40-60% a los 10 años	* Arteriales: ictus, IAM, claudicación intermitente * Venosos: episodios trombóticos en extremidades o abdominales (portal, esplénica, mesentérica, síndrome de Budd-Chiari) * Principal causa de muerte en estos pacientes
Hemorrágicos	20-30% Causa de muerte 3%	* Epistaxis, gingivorragias * Hemorragia gastrointestinales, a veces desencadenadas por toma de antiagregantes
Insuficiencia vascular periférica	Variable	* Enrojecimiento o cianosis en dedos; eritromelalgia * Dolor de reposo en pies y piernas (empeora por la noche)
Exploración física	Variable 30-60% 20-50% Variable	* Eritrosis facial conjuntival * Esplenomegalia * Hepatomegalia * Dilatación de los vasos de La retina; HTA

Fuente: Pregrado de Hematología. 4ta Edición

IV.1.6. Consideraciones diagnósticas

La policitemia se caracteriza por un aumento en el recuento de células en todas las líneas celulares de la serie mieloide (es decir, glóbulos rojos, glóbulos blancos [preferentemente granulocitos] y plaquetas). Por lo tanto, las condiciones que involucran líneas celulares individuales, como las siguientes, deben ser excluidas:¹⁵

Eritrocitosis: las causas incluyen policitemia secundaria (un aumento en el recuento de glóbulos rojos [RBC], generalmente debido a la hipoxemia crónica), eritrocitemia familiar y policitemia relativa (una condición benigna en la que los números de RBC son normales pero el volumen de plasma se contrae debido a la deshidratación o para reducir el cumplimiento venoso).¹⁵

Granulocitosis por infecciones o movilización por causas secundarias, como en las reacciones leucemoides.¹⁵

Trombocitosis por sangrado y deficiencia de hierro.¹⁵

Se han desarrollado pruebas diagnósticas de laboratorio para aumentar la capacidad de identificar enfermedades mieloproliferativas primarias (MPD) y para diferenciarlas de las condiciones reactivas asociadas con el aumento de los niveles de células sanguíneas, que pueden imitar a los MPD. Una vez que se documenta una enfermedad mieloproliferativa primaria (cromosoma Filadelfia negativo [Ph-]), debe diferenciarse de las siguientes condiciones, que tienen manifestaciones que se superponen con la policitemia vera (PV):¹⁵

- Trombocitosis esencial (ET)¹⁵
- Leucemia mielógena crónica (LMC)¹⁵
- Metaplasia mieloide agnógena (AMM)¹⁵

IV.1.6.1. Diagnósticos diferenciales

- Leucemia mielógena crónica (LMC)¹⁵
- Trombocitosis esencial¹⁵
- Mielofibrosis primaria¹⁵
- Policitemia secundaria¹⁵

IV.1.7. Consideraciones de enfoque

El Polycythemia Vera Study Group (PVSG) fue el primero en establecer criterios rigurosos para el diagnóstico de policitemia vera (PV) en la década de 1970. Con el establecimiento de métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar la mutación *JAK2* V617F, este puede convertirse en el primer marcador de diagnóstico molecular para PV, similar a *BCR / ABL* para la leucemia mielógena crónica (CML). Sin embargo, debido a la escasez de centros que realizan mediciones de masa de glóbulos rojos, la demostración de una masa elevada de glóbulos rojos sigue siendo más difícil.¹⁵

Los criterios de diagnóstico establecidos por el Polycythemia Vera Study Group PVSG se organizan en dos categorías, A y B. El diagnóstico de policitemia vera se establece si los tres criterios de categoría A están presentes, o si los criterios A1 más A2 más cualquiera de los dos criterios de la categoría B están presentes.¹⁵

Los criterios de la categoría A son los siguientes:¹⁵

1. Masa total de glóbulos rojos ≥ 36 mL / kg en los machos o ≥ 32 mL / kg en las hembras¹⁵
2. Saturación de oxígeno arterial ≥ 92 por ciento ¹⁵
3. Esplenomegalia¹⁵

Los criterios de la categoría B son los siguientes:¹⁵

1. Trombocitosis, con recuento de plaquetas $> 400,000 / \mu\text{L}$ ¹⁵
2. Leucocitosis, con un recuento de glóbulos blancos $> 12,000 / \mu\text{L}$ ¹⁵
3. Aumento de la fosfatasa alcalina leucocitaria (ALP) $> 100 \text{ U} / \text{L}$ ¹⁵
4. Concentración de vitamina B-12 en suero $> 900 \text{ pg} / \text{ml}$ o capacidad de unión $> 2200 \text{ pg} / \text{ml}$ ¹⁵

La masa total de glóbulos rojos se mide marcando las células con cromo 51 (51Cr). La documentación de una masa de glóbulos rojos total elevada con glóbulos rojos marcados con Cr e, idealmente, una técnica dual de volumen de plasma de yodo-131 (diferencia la eritrocitosis verdadera de la pseudoeritrocitosis (volumen de plasma disminuido)).¹⁵

Sin embargo, la masa de glóbulos rojos es cada vez más difícil de obtener debido a que el isótopo de Cr necesario para realizar la prueba ya no está disponible, y las instituciones que desean realizar la prueba son pocas como resultado de la pequeña demanda y la falta de beneficios en la realización de la prueba.¹⁵

Los criterios de diagnóstico para policitemia vera según las directrices revisadas de 2016 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyen tres criterios principales y un criterio menor. El diagnóstico requiere la presencia de los tres criterios principales o los dos primeros criterios principales y el criterio menor.¹⁵

Los principales criterios de la OMS son los siguientes: ¹⁵

1. Hemoglobina $> 16.5 \text{ g} / \text{dL}$ en hombres y $> 16 \text{ g} / \text{dL}$ en mujeres, o hematocrito > 49 por ciento en hombres y > 48 por ciento en mujeres, o masa de glóbulos rojos > 25 por ciento por encima del valor predicho normal promedio¹⁵
2. Biopsia de médula ósea que muestra hiper celularidad para la edad con crecimiento de trilineaje (panmielosis) que incluye proliferación prominente de

eritroide, granulocítica y megacariocítica con megacariocitos maduros pleomorfos (diferencias en tamaño)¹⁵

3. Presencia de *JAK2* V617F o *JAK2* exón 12 mutación¹⁵

El criterio menor de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el siguiente:¹⁵

Nivel de eritropoyetina en suero por debajo del rango de referencia para normal.¹⁵

El criterio 2 (biopsia de médula ósea) puede no ser necesario en pacientes con eritrocitosis absoluta (en hombres, hemoglobina / hematocrito de > 18.5 g / dL / 55.5 por ciento o en mujeres, > 16.5 g / dL / 49.5 por ciento) si el criterio principal 3 y el criterio menor están presentes. Sin embargo, la biopsia de médula ósea es la única forma de detectar la mielofibrosis inicial, que está presente en hasta el 20 por ciento de los pacientes y puede predecir una progresión más rápida a la mielofibrosis manifiesta.¹⁵

Las mutaciones de *JAK2* también ocurren en aproximadamente el 60% de los pacientes con trombocitemia esencial. La policitemia vera se relaciona principalmente con las mutaciones de *JAK2*, mientras que se detecta un espectro mutacional más amplio en la trombocitemia esencial (ET) con mutaciones en *JAK2*, el receptor de trombopoyetina (TPO) (MPL) y los genes de calreticulina (CALR).¹⁵

En pacientes que son positivos para *JAK2* y cuyo nivel de hemoglobina / hematocrito es equívoco desde el punto de vista diagnóstico (es decir, como en el PV "enmascarado"), es necesario realizar un examen de la médula ósea para distinguir las dos condiciones.

La policitemia vera enmascarada incluye tantas formas tempranas de policitemia vera como una forma marcada por predominio masculino, antecedentes más frecuentes de trombosis arterial y trombocitosis, y tasas significativamente más altas de progresión a mielofibrosis y leucemia aguda y supervivencia inferior.¹⁵

Si la mutación *JAK2* V617F está ausente pero el nivel de eritropoyetina es bajo, entonces la prueba de mutaciones del exón 12 y 13 de *JAK2* sería útil para hacer un diagnóstico de policitemia vera en el 2-3 por ciento de los pacientes con policitemia vera que son negativos para la mutación *JAK2* V617F. Los pacientes que son negativos para mutaciones de *JAK2* y tienen un nivel de eritropoyetina normal o alto tienen eritrocitosis secundaria.¹⁵

IV.1.7.1. Estudios de laboratorios

Los recuentos automatizados de glóbulos rojos y los valores de hematocrito (incluidos los niveles de hemoglobina) pueden ser engañosos con respecto a la masa total de glóbulos rojos en pacientes con policitemia vera (PV). La medición directa de la masa de glóbulos rojos debe mostrar un aumento con un volumen de plasma normal o ligeramente reducido. Esta es una prueba de medicina nuclear que utiliza glóbulos rojos marcados con radiocromo para medir los glóbulos rojos y el volumen de plasma reales. Sin embargo, los pacientes con concentraciones de hemoglobina de al menos 20 g / dL o valores de hematocrito de al menos 60 por ciento en hombres y 56 por ciento en mujeres siempre tienen una masa elevada de glóbulos rojos.¹⁵

Los glóbulos rojos en los pacientes con policitemia vera suelen ser normocrómicos y normocíticos, a menos que el paciente haya sangrado debido a una enfermedad de úlcera péptica subyacente o un tratamiento de flebotomía (en cuyo caso las células pueden ser hipocromáticas y microcíticas, lo que refleja un bajo nivel de reservas de hierro).¹⁵

Los hallazgos que a menudo están presentes en pacientes con policitemia vera, pero no son necesarios para el diagnóstico, incluyen los siguientes:¹⁵

1. Trombocitosis ($> 400,000$ plaquetas / μL)¹⁵
2. Leucocitosis ($> 12,000$ / μL)¹⁵
3. Puntuación de fosfatasa alcalina leucocitaria > 100 unidades / L en ausencia de fiebre o infección¹⁵

El recuento de plaquetas se eleva a $400,000-800,000$ / μL en aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes. La liberación de potasio en el suero causada por el aumento del número de plaquetas durante la coagulación in vitro puede causar una pseudohipercalemia en el suero, mientras que el nivel real de potasio en plasma in vivo está realmente dentro del rango de referencia, como se muestra al medir los niveles en plasma y por Falta de cambios electrocardiográficos (ECG). Las anomalías morfológicas en las plaquetas incluyen macrotrombocitos y plaquetas deficientes en gránulos.¹⁵

Un recuento elevado de glóbulos blancos ($> 12,000 / \mu\text{L}$) ocurre en aproximadamente el 60 por ciento de los pacientes. Se compone principalmente de neutrófilos con un giro a la izquierda y unas pocas células inmaduras. La basofilia leve ocurre en el 60 por ciento de los pacientes.¹⁵

La puntuación de la fosfatasa alcalina leucocitaria (LAP) está elevada ($> 100 \text{ U / L}$) en el 70 por ciento de los pacientes. Esta técnica es solo semicuantitativa y es susceptible de errores interobservador y de laboratorio, a menos que se pueda realizar mediante citometría de flujo, que no está disponible de forma rutinaria.¹⁵

Se puede demostrar la función plaquetaria anormal (medida por las pruebas de agregación plaquetaria con epinefrina, adenosina difosfato [ADP, o colágeno), pero el tiempo de sangrado puede ser normal. El plasma rico en plaquetas de algunos pacientes se agrega espontáneamente sin la adición de ninguna de las sustancias anteriores. Esto indica una propensión a las trombosis.¹⁵

Los resultados de las pruebas de coagulación de rutina son normales, con una alta tasa de rotación del fibrinógeno. Sin embargo, el tiempo de protrombina (PT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) pueden prolongarse artificialmente, debido a que la eritrocitosis produce la recolección de una cantidad baja de plasma en relación con el anticoagulante en el tubo de ensayo. Por lo tanto, el volumen de la proporción de anticoagulante a sangre debe modificarse cuando se extrae sangre para las pruebas de coagulación en pacientes que son policitémicos.¹⁵

Los niveles de vitamina B-12 se elevan a más de 900 pg / ml en aproximadamente el 30 por ciento de los pacientes, y el 75 por ciento de los pacientes muestran una elevación en la capacidad de unión a la vitamina B-12 no unida superior a 2200 pg / ml . Esto se debe al aumento de la transcobalamina IVI, una proteína de unión que se encuentra en los glóbulos blancos, y refleja el recuento total de glóbulos blancos en la sangre periférica y la médula ósea.¹⁵

La hiperuricemia ocurre en el 40 por ciento de los pacientes y refleja la alta tasa de rotación de las células de la médula ósea que liberan metabolitos del ADN.¹⁵

Las pruebas diagnósticas más importantes son el análisis de mutación *JAK2* y el nivel de eritropoyetina (Epo) en suero. Una mutación positiva de *JAK2* V617F y un nivel bajo de eritropoyetina confirman el diagnóstico de policitemia vera.¹⁵

Un nivel sérico bajo de eritropoyetina, que disminuye en casi todos los pacientes con policitemia vera que no han experimentado una hemorragia reciente, distingue a la policitemia de las causas secundarias de la policitemia en las que el nivel sérico de eritropoyetina generalmente está dentro del rango de referencia o está elevado. Cada laboratorio tiene su propio rango de referencia para los niveles séricos de eritropoyetina.¹⁵

La formación de colonias endógenas de eritroides (EEC, por sus siglas en inglés), un diagnóstico menor según los criterios de diagnóstico de 2008 de la OMS para policitemia vera, se ha eliminado de los criterios de 2016. Se ha encontrado que el receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1R) es responsable de la formación de EEC en la policitemia vera, y Wang et al encontraron niveles significativamente elevados de IGF-1R en la sangre periférica de 14 de 16 (87%) pacientes con policitemia vera.¹⁵

En comparación, ninguno de los 33 pacientes con policitemia secundaria y 29 controles normales tenían niveles elevados de IGF-1R. Además, los niveles de IGF-1R fueron significativamente más altos en pacientes con policitemia vera que fueron tratados solo con flebotomía, en comparación con los tratados con hidroxiurea o ruxolitinib.¹⁵

IV.1.7.2. Otras pruebas

La medición de la saturación de oxígeno arterial (SaO_2) y los niveles de carboxihemoglobina (COHb) es importante para descartar la hipoxia como causa secundaria de eritrocitosis. La oximetría de pulso es el método más conveniente para medir la SaO_2 ; sin embargo, en las personas que fuman cigarrillos, el COHb debe determinarse directamente y restarse para dar un valor de SaO_2 preciso. Un valor por debajo del 92 por ciento indica una relación causal con eritrocitosis. Si la caída se debe a un aumento de COHb, es menos probable que cause eritrocitosis.¹⁵

La desaturación nocturna del oxígeno debida a la apnea del sueño se observa en el 20 por ciento de los pacientes.¹⁵

No son necesarios estudios de médula ósea para establecer el diagnóstico de policitemia vera. Sin embargo, si se realizan tales estudios, el hallazgo de

hipercelularidad e hiperplasia de las líneas celulares eritroides, granulocíticas y megacariocíticas o mielofibrosis apoya el diagnóstico de un proceso mieloproliferativo.¹⁵

Las reservas de hierro están disminuidas o ausentes debido al aumento de la masa de glóbulos rojos, y los macrófagos pueden enmascararse en la hiperplasia mieloide presente. La fibrosis aumenta y se detecta temprano con tinciones de plata para la reticulina.¹⁵

La citogenética de las células de la médula ósea muestra una anomalía clonal en el 30 por ciento de los pacientes que no reciben tratamiento y en el 50% de los pacientes tratados con agentes alquilantes o mielosupresores. Estas anomalías cromosómicas incluyen deleciones del brazo largo del cromosoma 5 o 20 (5q, 20q) y trisomía 8 (+8) o 9 (+9). La transformación leucémica se asocia generalmente con anomalías múltiples o complejas.¹⁵

La medición del crecimiento espontáneo de los progenitores eritroides en cultivos (unidad de formación de ruptura, eritroide [BFU-E]) en ausencia de Epo es una prueba muy sensible para la policitemia vera (PV) o eritrocitosis familiar. Sin embargo, no está disponible habitualmente para uso clínico.¹⁵

La curva de disociación hemoglobina-oxígeno puede ser útil en casos raros para detectar una hemoglobinopatía congénita con afinidad por el oxígeno incrementada. Esta condición puede ocurrir en las familias.¹⁵

IV.1.8. Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de la policitemia vera (PV) son los siguientes:¹⁵

1. Reducir el riesgo de trombosis¹⁵
2. Prevenir eventos de sangrado¹⁵
3. Minimizar el riesgo de transformación a mielofibrosis post-policitemia vera y leucemia mieloide aguda¹⁵
4. Mejorar la carga de los síntomas¹⁵

Esto se consigue por medio de flebotomías (sangrías), mielosupresión con agentes citorreductores o una combinación de ambos. Además, generalmente está admitido el uso del tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis bajas (100

mg/día) en todos los pacientes con policitemia vera siempre que no existan contraindicaciones (úlceras, alergias o trombocitosis extremas ($> 1.000-1.500 \times 10^9/l$, por el riesgo hemorrágico). No se ha demostrado que el uso de otros agentes antiagregantes o anticoagulantes tenga eficacia para disminuir el riesgo trombóticos y sí puede aumentar el riesgo hemorrágico.¹⁴

Antes de iniciar el tratamiento se debe estratificar al paciente según el riesgo trombótico en alto y bajo riesgo.¹⁴

IV.1.8.1. Estratificación de factores de riesgo y tratamiento de la policitemia vera

Riesgo

Bajo riesgo:

< 60 años y

Sin evidencia de historia de trombosis

Alto riesgo

> 60 años y/o

Historia de trombosis

Tratamiento

Bajo riesgo: fibrotomías, corrección de factores de riesgo cardiovascular y AAS

Alto riesgo: citorreducción, corrección de factores de riesgo cardiovascular y AAS con/sin flebotomías (según precise)

Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, consumo de tabaco,.
Fuente: Pregrado de Hematología. 4ta Edición

Así, los pacientes encuadrados en bajo riesgo no precisan tratamiento citorreductor y se tratan exclusivamente con sangrías y con ácido acetilsalicílico, mientras que los pacientes de alto riesgo, además de las sangrías y del ácido acetilsalicílico precisan tratamiento citorreductor.¹⁴

Se recomienda la corrección de los factores de riesgo cardiovascular en todos los pacientes (cese del hábito de fumar, control del peso, de presión arterial y de la glucemia, uso de estatinas en caso de dislipidemias, estableciendo un plan de ejercicios físicos acorde a la edad y función cardiovascular).¹⁶

IV.1.8.2. Flebotomía

Mantener un Hto < 45 por ciento reduce las muertes por eventos cardiovasculares y trombosis mayores.¹⁷

Las flebotomías (sangrías) de 450 ml se realizan 2 días por semana hasta alcanzar un hematocrito inferior al 45 por ciento. En los pacientes de edad avanzada (> 80 años) o con enfermedades cardiovasculares concomitantes, las flebotomías deben realizarse una vez a la semana y ser de menor volumen (250-300 ml). Las sangrías se reiniciarán cuando el hematocrito vuelva a elevarse por encima del 55-60 por ciento. La ferropenia secundaria a flebotomías no debe ser tratada, ya que limita en parte la eritropoyesis y el hematocrito aumentaría rápidamente con la ferroterapia.¹⁸

La disponibilidad de separadores celulares hace posible la sustitución de las sangrías por eritrocitoaféresis, que se pueden realizar semanalmente, disminuyendo así la frecuencia con que el paciente con policitemia vera debe acudir al hospital. Este procedimiento es bien tolerado por los ancianos y cardiópatas, y permite, en caso de trombocitosis asociada, la realización de trombocitoaféresis de forma simultánea. El problema es su elevado coste.¹⁸

IV.1.8.3. Antiagregación

Todos los pacientes deben recibir dosis bajas de ácido acetilsalicílico (80-100 mg/día) para prevención y tratamiento de trombosis arteriales. En casos de alto riesgo de trombosis, algunos autores recomiendan duplicar la dosis de aspirina (100 mg cada 12 hs).¹⁹

El resultado del uso de otros antiagregantes como las tienopiridinas (clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) no es aconsejado, excepto en alergia o intolerancia a la aspirina; no hay estudios que confirmen la seguridad y eficacia de las mismas.²⁰

En caso de efectos adversos gastrointestinales por el ácido acetilsalicílico, se demostró que es mejor su uso combinado con inhibidor de bomba de protones que cambiar por clopidogrel. En caso de trombosis arterial y/o venosa bajo antiagregación, se debe asociar tratamiento citorreductor.²¹

IV.1.8.4. Citorreducción

La citorreducción generalmente se prescribe para pacientes de alto riesgo, es decir, aquellos con edad avanzada y / o historia de trombosis. Síntomas incontrolados relacionados con la enfermedad, incluidos los debidos a esplenomegalia; intolerancia a la flebotomía; trombocitosis extrema; y la leucocitosis progresiva también puede impulsar la terapia.²²

En los pacientes de alto riesgo (edad > 60 años o antecedentes de trombosis) la terapia citorreductora está indicada, de igual forma puede considerarse en pacientes de bajo riesgo con incremento progresivo en los conteos de leucocitos, plaquetas, esplenomegalia o con intolerancia a la flebotomía.²²

Hasta hace pocos años los fármacos citorreductores más utilizados eran los agentes alquilantes (clorambucilo, busulfano) y el fósforo radiactivo (P32); pero, debido a la alta incidencia de leucemias secundarias observadas con los primeros, se han dejado de utilizar, y actualmente la hidroxiurea es el agente citorreductor de elección.²²

La hidroxiurea es un agente citostático que actúa durante la fase S de la replicación celular bloqueando la conversión de ribonucleótidos en desoxiribonucleótidos. Al bloquear el ribonucleótido reductasa inhibe la síntesis de ADN en las células proliferativas, llevándolas a la muerte. Se ha usado desde la década 1960 y se considera el tratamiento de elección para algunos desórdenes mieloproliferativos, como la leucemia mieloide crónica, policitemia vera y trombocitosis esencial.²²

La dosis de inicio aconsejada es de 15 a 20 mg/kg/día regulando la dosis de mantenimiento según el hemograma (0.5-1 g/d). Controlar cada 2 semanas en los primeros 2 meses, luego en forma mensual y cada 3 meses cuando se alcanza la dosis estable.²³

Sin embargo, aproximadamente el 20-25 por ciento de los pacientes desarrollan resistencia o intolerancia a la hidroxiurea y deben ser tratados con terapias de segunda línea. La resistencia se asocia con la transformación de la enfermedad y la supervivencia reducida.²⁴

Por lo general, la hidroxiurea es una droga bien tolerada con un perfil de toxicidad bajo. Sin embargo, se han reportado efectos adversos sistémicos, tales como fiebre, cefalea, diarrea, fatiga y vómitos. Además, se han descrito efectos adversos cutáneos que son dosis dependiente, entre los que destacan la xerosis, alopecia, hiperpigmentación difusa, cambios ungueales, atrofia, telangectasias, erupciones dermatomiositis-like, lesiones tipo liquen plano, aftas, estomatitis e incluso carcinomas cutáneos (de células basales y escamosas). También se ha descrito que hasta el 9% de los pacientes en tratamiento con hidroxiurea pueden presentar úlceras en extremidades inferiores.²⁴

IV.1.8.5. Opciones terapéuticas alternativas

En la actualidad se define resistencia/intolerancia a hidroxycarbamidas de acuerdo a los siguientes parámetros:²⁴

Después de 3 meses de uso de hidroxiurea a dosis ≥ 2 g/d y cualquiera de los siguientes criterios:¹⁰

- Necesidad de flebotomía para mantener un hematocrito < 45 por ciento.²⁵
- Mieloproliferación descontrolada: conteo de plaquetas > 400 x /L y WCB > 10 x /L.¹⁰
- Incapacidad para reducir la esplenomegalia masiva > 50 por ciento mediante palpación o resolver síntomas relacionados con la esplenomegalia.²⁶

Uso de hidroxiurea con la dosis más baja requerida para lograr una respuesta completa o una respuesta parcial, y cualquiera de los siguientes:²⁶

- Conteo absoluto de neutrófilos (ANC) < 1.0 x /L.²⁶
- Conteo de plaquetas < 100 x /L.²⁷
- Hb < 100 g/L.²⁸

Uso de hidroxiurea a cualquier dosis:²⁹

- Presencia de úlceras en las piernas o de cualquier otra toxicidad no hematológica relacionada con la hidroxiurea.³⁰

Cuando un paciente desarrolla esta condición, una de las alternativas terapéuticas recientemente aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency es el Ruxolitinib, un inhibidor oral del gen JAK .Vannucchi et al.

encontraron en un estudio que los pacientes con policitemia vera avanzada (curso mayor a 10 años) que fueron tratados con este fármaco en un promedio de 21 meses, lograron un hematocrito inferior a 45 por ciento, más del 50 por ciento de reducción del tamaño del bazo, normalización de la leucocitosis y trombocitosis, es decir, una respuesta completa al tratamiento. Los pacientes también obtuvieron una mejoría significativa en la sintomatología y han reportado un menor número de eventos adversos. El estudio clínico aleatorizado fase 3 Response trial de Ruxolitinib versus la mejor terapia disponible demostró que en pacientes con policitemia vera con una respuesta inadecuada o efectos secundarios inaceptables a hidroxycarbamidas, el Ruxolitinib fue superior al tratamiento estándar para controlar el hematocrito, el tamaño del bazo y logró la reducción o la mejora de los síntomas asociados con esta enfermedad.³⁰

Otra clase de nuevos agentes dirigidos que se están probando en pacientes con policitemia vera resistentes a la hidroxiurea son los inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC) ya que ejerce un efecto modulador en varios genes involucrados en la regulación del ciclo celular, la hematopoyesis, proliferación y apoptosis. Según Rambaldi et al., el Givinostat, un inhibidor de la histona deacetilasa con especificidad por el gen JAK2, administrado 50 mg BID ha sido bien tolerado por los pacientes; las toxicidades gastrointestinales de bajo grado, que incluyen diarrea (62% de los pacientes), náuseas (10%) y dolor epigástrico (7%) son las que con mayor frecuencia produce este medicamento. Otras toxicidades asociadas incluyen anemia, trombocitopenia y fatiga.

Diez de los pacientes involucrados en el estudio realizado por Rambaldi et al. debieron reducir su dosis de Givinostat, mientras 15 de ellos se vieron obligados a omitir al menos una dosis del medicamento debido a efectos adversos como diarrea, dolor gástrico, elevación de enzimas hepáticas, fatiga, trombocitopenia y anemia. Un 75 por ciento de los pacientes que recibieron este tratamiento demostraron una reducción en la esplenomegalia y un 54 por ciento ha tenido respuesta clínica luego de 12 semanas de tratamiento. El estudio fase IV realizado por Finazzi et al. sobre la combinación de Givinostat con hidroxiurea muestra como resultado que dicha combinación terapéutica tiene una actividad modesta (tasa de respuesta global del

50%) en pacientes con policitemia vera que no respondieron a la dosis máxima tolerada de hidroxiurea.

Por otro lado, Amaru et al. evidenciaron en una investigación que utilizó Givinostat, que las células JAK2V617F+ son 2 a 3 veces más sensibles a la inhibición de formación de colonias y la proliferación celular y la promoción de la apoptosis inducida por este medicamento que las células JAK2 wild type. Se recomienda el uso de pipobromán, bisulfán y fósforo radioactivo como agentes de segunda línea para pacientes en los cuales ha fracasado el tratamiento de primera línea con hidroxiurea o INF-alfa. Sin embargo, debido al potencial inductor de leucemia de estos medicamentos, la baja tasa de progresión de la policitemia vera a neoplasmas malignos, y la esperanza de vida relativamente larga de los pacientes que padecen este desorden hematológico, estos agentes deben reservarse para pacientes ancianos (de 80 años o más) o aquellos con una enfermedad avanzada con un elevado riesgo de trombosis. Un estudio poblacional realizado en Suecia por Björkholm et al. demostró que el uso de dos o más líneas de terapia citorreductora (comúnmente hidroxiurea seguido de agentes alquilantes), se asoció con un aumento de 2,9 veces en la tasa de transformación celular.³⁰

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Efecto adverso	Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia	Sí No	Nominal
Policitemia vera	Neoplasia mieloproliferativa (MPN) perteneciente al grupo clásico filadelfia negativo, caracterizado por un incremento no reactivo del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas (panmielosis), que se asocia típicamente con una supresión endógena de la producción de eritropoyetina.	Sí No	Nominal
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo	Femenino Masculino	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Años cumplidos	Numérica
Dosis	Cantidad de un medicamento que hay que administrar para producir el efecto deseado.	Según instrumento de recolección de datos	Numérica
Tiempo de uso	Período determinado durante el que se realiza una acción o se desarrolla un acontecimiento.	Meses de uso	Numérica

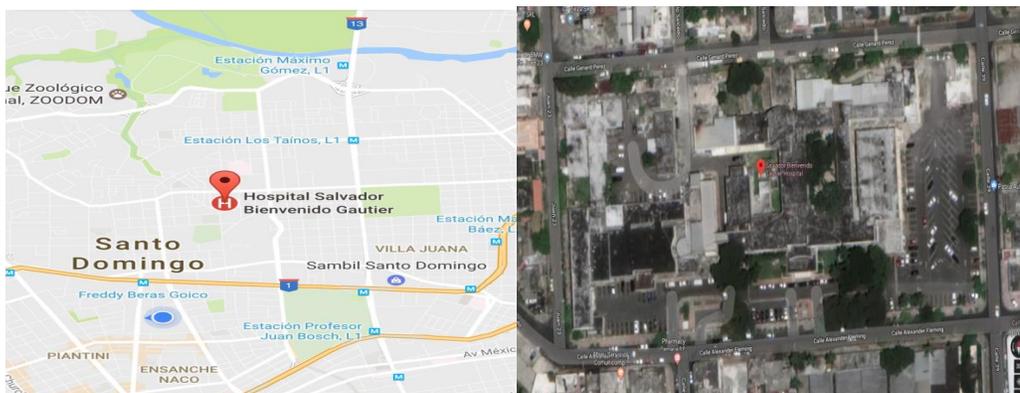
VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de los efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en los pacientes con policitemia vera en el hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier en el periodo 2017-2019.

VI.2. Demarcación geográfica

El estudio se realizó en el departamento de Hematología del hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Ubicado en la calle Alexander Fleming número 1, Ensanche La Fe, Distrito Nacional, República Dominicana. Determinado al norte; la calle Genaro Pérez; al sur; la calle Alexander Fleming; al oeste; la calle Juan XXIV; al este; la calle 39.



VI.3. Universo

El universo estuvo constituido por el total de pacientes que fueron vistos por el servicio de Hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en el período comprendido 2017-2019.

VI.4. Muestra

Estuvo constituida la totalidad de los pacientes diagnosticados con policitemia vera. En el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en el período comprendido 2017-2019.

VI.5. Criterios

VI.5.1. De inclusión

1. Pacientes con diagnóstico confirmado de policitemia vera.
2. Uso de hidroxiurea.
3. Efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea.
4. Mayores de 18 años.
5. Pacientes de ambos sexos.

VI.5.2. De exclusión

1. Expedientes clínicos no localizables.
2. Expedientes clínicos (incompletos.)

VI.6. Instrumento de recolección de los datos

Se elaboró un instrumento de recolección de datos que contiene 6 preguntas, 5 preguntas cerradas y una pregunta abierta. Contiene datos sociodemográficos como edad y sexo, y preguntas relacionadas a los efectos adversos relacionados con el uso de hidroxiurea en pacientes con policitemia vera.

V.7. Procedimiento

Luego de la aprobación por parte de la unidad de investigación de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, se procedió a llevar al departamento de enseñanza del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier los requisitos para obtener el permiso. El instrumento de recolección de datos fue llenado a través de la revisión de los expedientes clínicos por la sustentante. (ver anexo XII.1.Cronograma).

VI.8. Tabulación.

Los datos que se obtuvieron en esta investigación fueron ordenados, procesados y tabulados en el programa de computadora Microsoft Excel y Microsoft Word, fueron representados en gráficos y tablas para su posterior análisis y discusión.

VI.9. Análisis.

El universo estuvo constituido por 1440 pacientes que fueron vistos por el servicio de Hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en el período comprendido 2017-2019, de los cuales a 90 se les realizó aspirado y biopsia de médula ósea y 16 resultaron con el diagnóstico de policitemia vera. Los datos fueron obtenidos a partir de la recolección de información de esta investigación y fueron analizados mediante medidas de frecuencia simple.

VI.10. Aspectos éticos

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki ³¹ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de la Ciencias médicas (CIOMS).³² El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión a través de la Escuela de Medicina y el comité de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como el Departamento de enseñanza del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

Los mismos fueron manejados con suma cautela e introducidos en la base de datos creadas con esta información y protegidas y manejada únicamente por los investigadores. Todos los informantes serán abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para la recolección de datos. Todos los datos recopilados en este estudio fue manejados con el estricto apego a la confidencialidad. Finalmente, toda información incluida en el texto del presente anteproyecto, tomada en otros autores, será justificada por su llamada correspondiente.

VII. RESULTADOS

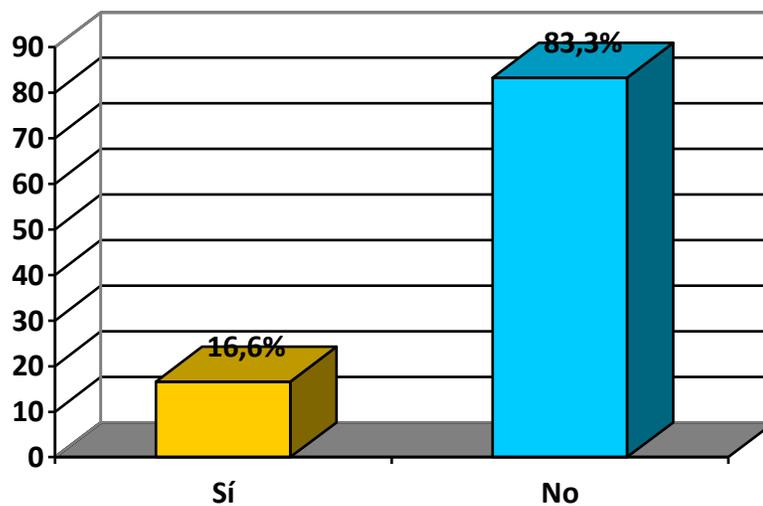
Cuadro 1. Efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en pacientes con policitemia vera en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. 2017-2019, según diagnóstico de policitemia vera.

Diagnóstico de policitemia vera	Frecuencia	%
Sí	16	16.6
No	1424	83.3
Total	1440	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

El 16.6 por ciento de los pacientes tuvo diagnóstico de policitemia vera.

Gráfico 1. Efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en pacientes con policitemia vera en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. 2017-2019, según diagnóstico de policitemia vera.



Fuente: cuadro 3.

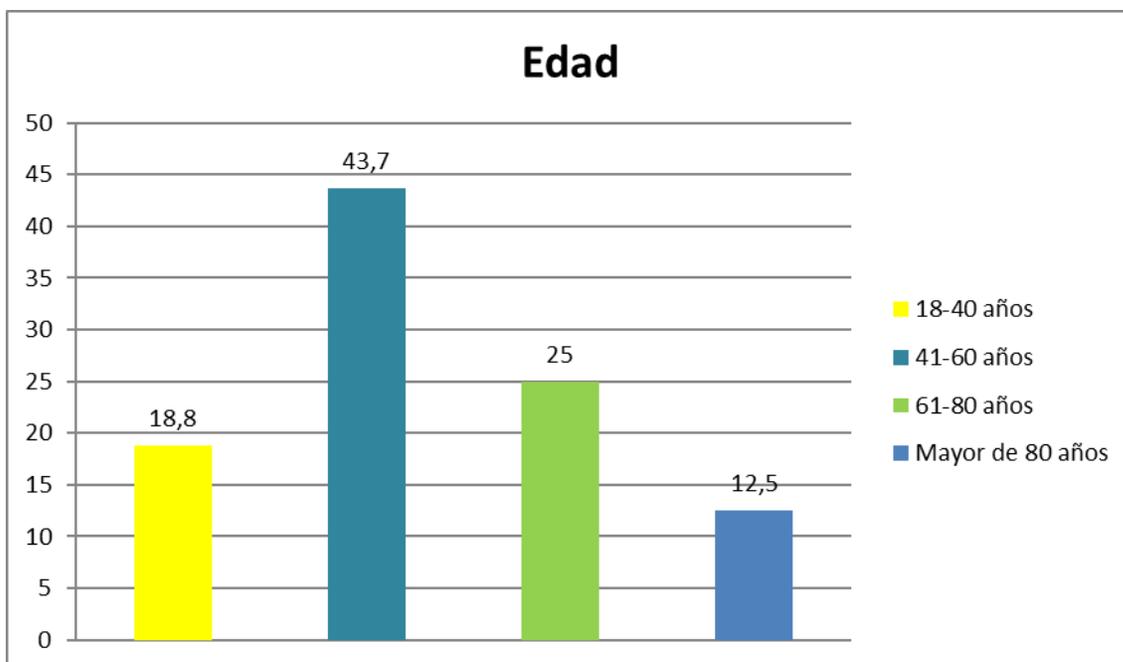
Cuadro 2. Efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en pacientes con policitemia vera en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. 2017-2019, según edad.

Edad (años)	Frecuencia	%
18-40	3	18.8
41-60	7	43.7
61-80	4	25.0
Mayor de 80	2	12.5
Total	16	100

Fuente: expedientes clínicos.

El 43.7 por ciento de los pacientes tenían edad entre 41-60 años, seguidos por los que tenían edad entre 61-80 años con un 25.0 por ciento y el 12,5 por ciento mayor de 80 años.

Gráfico 2. Efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en pacientes con policitemia vera en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. 2017-2019, según edad.



Fuente: cuadro 1.

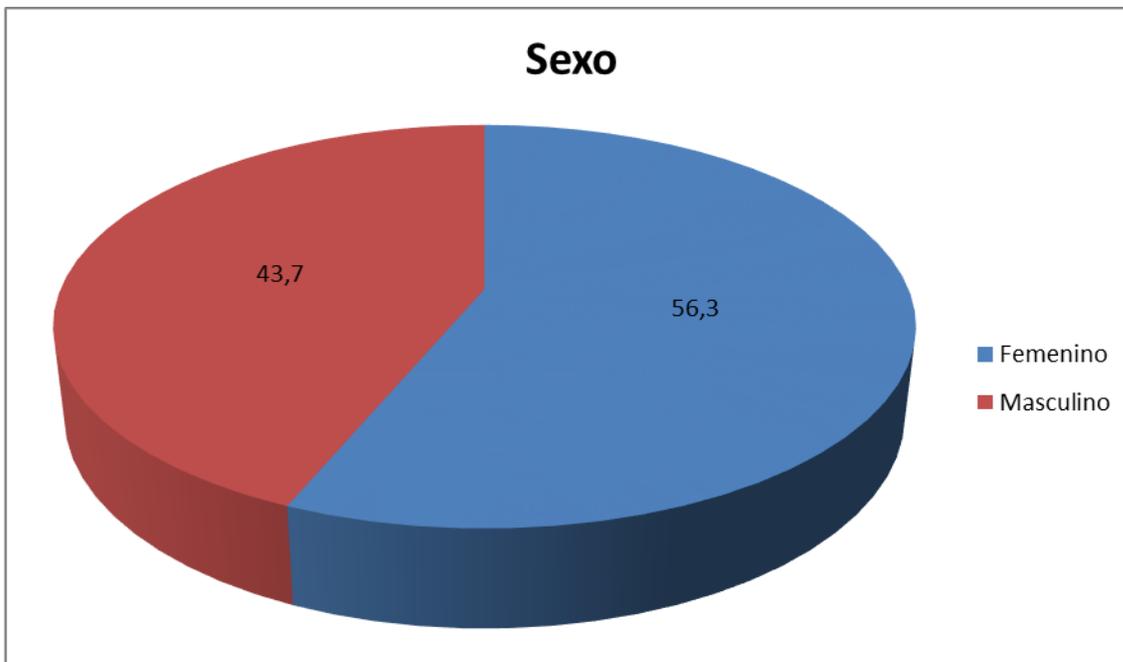
Cuadro 3. Efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en pacientes con policitemia vera en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. 2017-2019, según sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	9	56.3
Masculino	7	43.7
Total	16	100

Fuente: expedientes clínicos.

El 56.3 por ciento de los pacientes eran del sexo femenino y el 43.7 por ciento de los pacientes del sexo masculino.

Gráfico 3. Efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en pacientes con policitemia vera en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. 2017-2019, según sexo.



Fuente: cuadro 3.

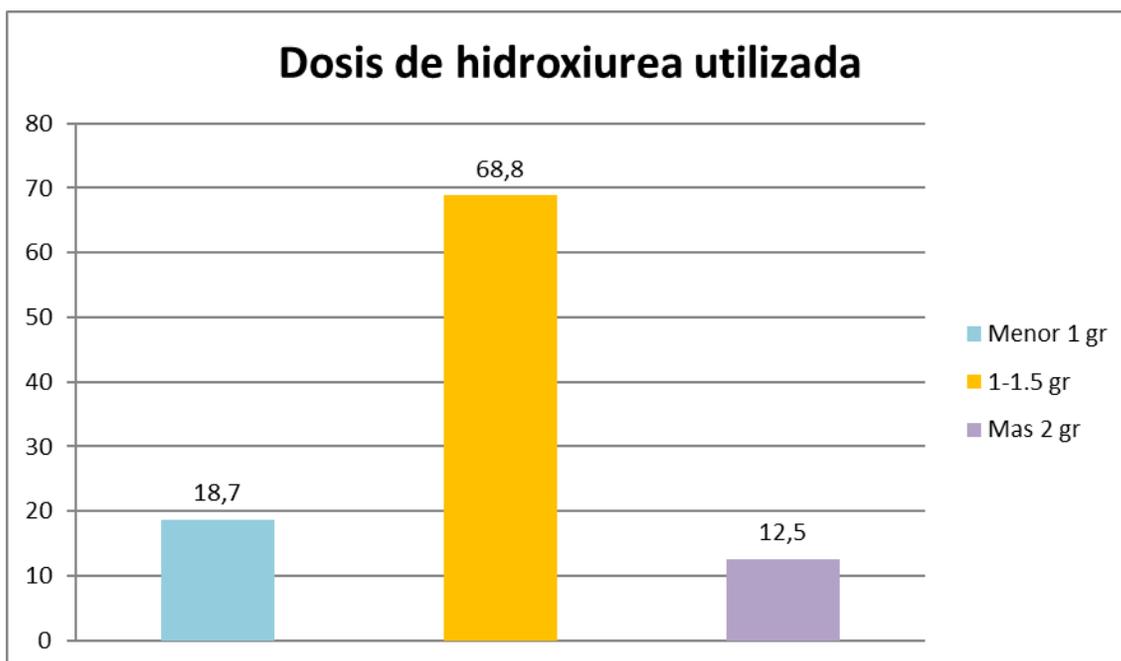
Cuadro 4. Efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en pacientes con policitemia vera en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. 2017-2019, según dosis de hidroxiurea utilizada.

Dosis de hidroxiurea utilizada	Frecuencia	%
Menor 1 gr	3	18.7
1-1.5 gr	11	68.8
Más 2 gr	2	12.5
Total	16	100

Fuente: expedientes clínicos.

El 68.8 por ciento de los pacientes utilizaba de 1-1.5 gramos de dosis, el 18.7 por ciento menor de 1 gramos y el 12.5 por ciento más 2 gramos.

Gráfico 4. Efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en pacientes con policitemia vera en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. 2017-2019, según dosis de hidroxiurea utilizada.



Fuente: cuadro 4.

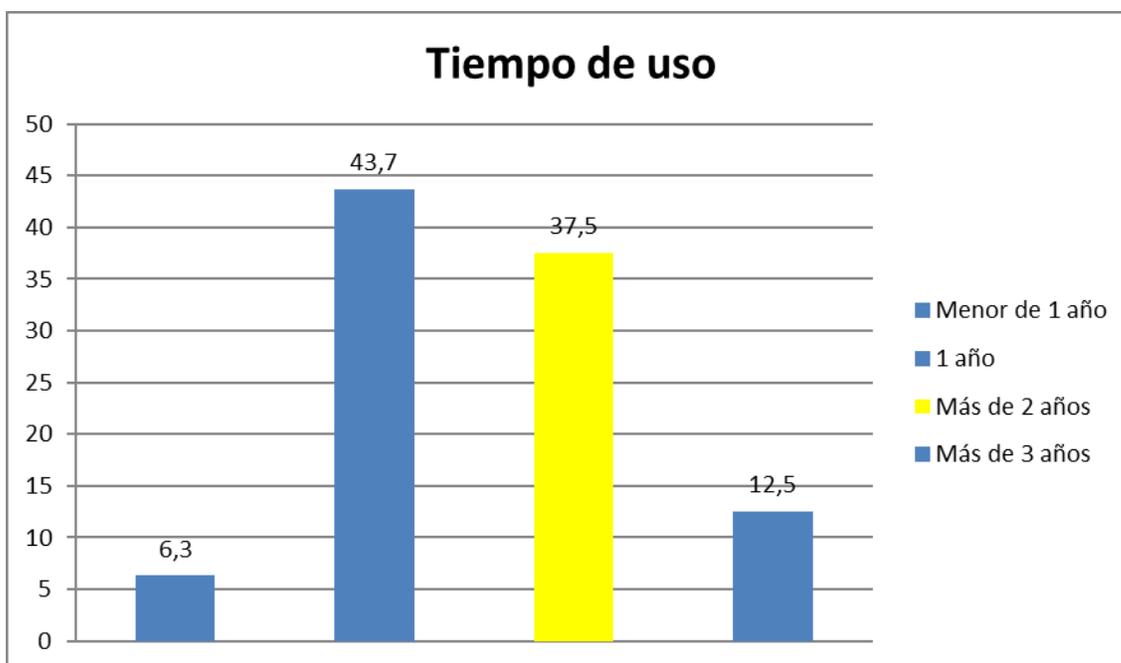
Cuadro 5. Efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en pacientes con policitemia vera en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. 2017-2019, según tiempo de uso.

Tiempo de uso (en años)	Frecuencia	%
Menor de 1 año	1	6.3
1 año	7	43.7
Más de 2 años	6	37.5
Más de 3 años	2	12.5
Total	16	100

Fuente: expedientes clínicos.

El 43.7 por ciento de los pacientes tuvieron 1 año usaron la hidroxiurea, el 37.5 por ciento mas de 2 años, el 12.5 por ciento mas de 3 años años y el 6.3 por ciento menos de un año.

Gráfico 5. Efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en pacientes con policitemia vera en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. 2017-2019, según tiempo de uso.



Fuente: cuadro 5.

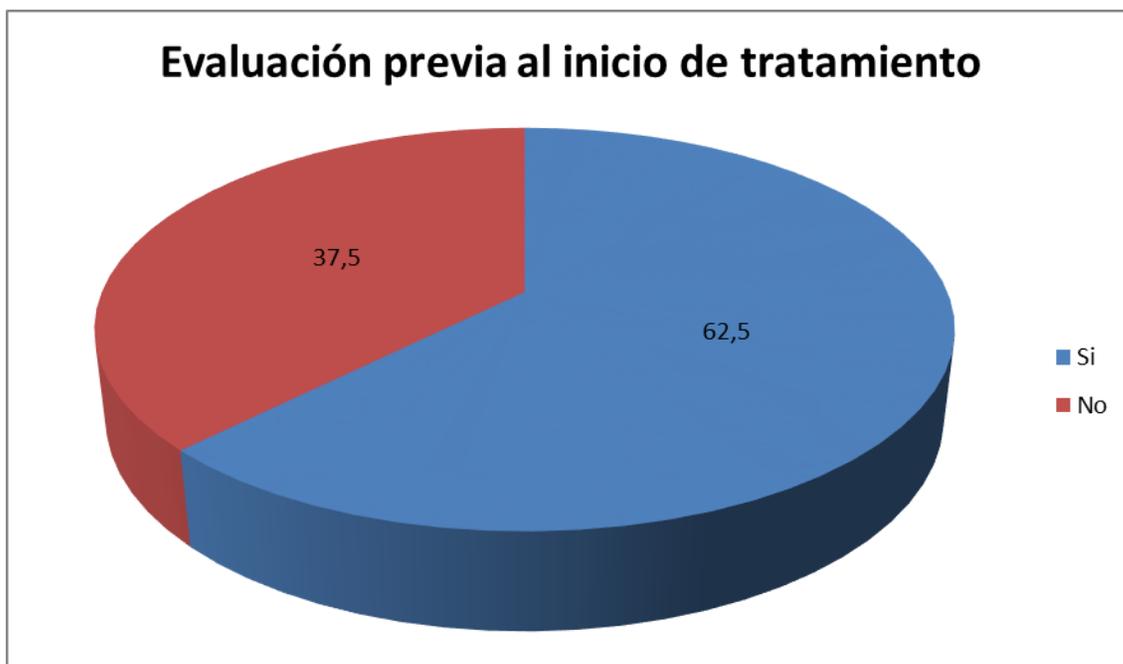
Cuadro 6. Efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en pacientes con policitemia vera en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. 2017-2019, según evaluación previa al inicio de tratamiento.

Evaluación previa al inicio de tratamiento	Frecuencia	%
Sí	10	62.5
No	6	37.5
Total	16	100

Fuente: expedientes clínicos.

El 62.5 por ciento de los pacientes tuvieron una evaluación previa al inicio del tratamiento y el 37.5 por ciento no.

Gráfico 6. Efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en pacientes con policitemia vera en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. 2017-2019, según evaluación previa al inicio de tratamiento.



Fuente: cuadro 6.

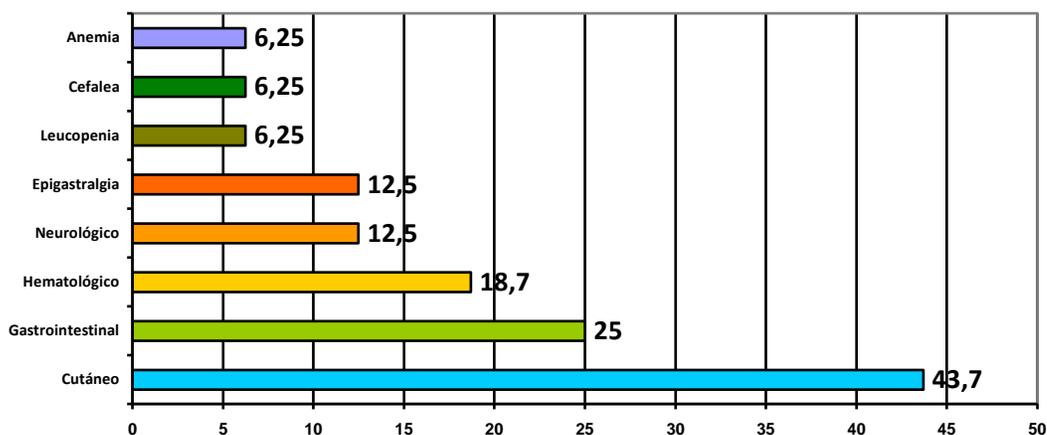
Cuadro 7. Efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en pacientes con policitemia vera en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. 2017-2019, según efectos adversos observados.

Efectos adversos observados	Frecuencia	%
Cutáneo	7	43.7
Gastrointestinal	4	25.0
Hematológico	3	18.7
Neurológico	2	12.5
Epigastralgia	2	12.5
Leucopenia	1	6.25
Cefalea	1	6.25
Anemia	1	6.25

Fuente: expedientes clínicos.

El 43.7 por ciento de los pacientes tuvieron efectos adversos cutáneos, el 25.0 por ciento efectos gastrointestinales, el 12.5 neurológico y epigastralgia respectivamente, el 6.25 por ciento leucopenia, el 6.25 cefalea y el 6.25 por ciento anemia.

Gráfico 7. Efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en pacientes con policitemia vera en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. 2017-2019, según efectos adversos observados.



Fuente cuadro 7.

VIII. DISCUSIÓN

La policitemia vera es un síndrome mieloproliferativo crónico resultado de la proliferación anormal de la célula madre pluripotente, que da lugar a una hematopoyesis clonal con predominio de hiperplasia eritroide sobre el resto de las líneas hematopoyéticas. Como en otros síndromes mieloproliferativos, se observan complicaciones tromboticas y hemorrágicas, que son causa de morbimortalidad en este grupo de pacientes. La asociación de policitemia vera y estados trombofílicos no es frecuente y cuando aparece aumenta la tendencia a la formación de trombos.³³

Por otro lado, las trombofilias son un grupo heterogéneo de condiciones asociadas a un mayor riesgo de aparición de trombosis arteriales y venosas en las que existen un grupo de factores de riesgo. El 16.6 por ciento de los pacientes tuvo diagnóstico de policitemia vera.³⁴

En cuanto a la edad el 43.7 por ciento de los pacientes tenían edad entre 41-60 años datos estos muy similares a los reportados por Fernández Delgado, Norma, *et al.*, (2015), con respecto a la edad, en la muestra total se encontró una media de 54,5 años con una desviación estándar de 16,2 (rango 18 a 81 años). Llama la atención que el 35,5 % (n = 16) de los pacientes tenían menos de 50 años. En esta casuística, el diagnóstico en menores de 50 años constituyó poco más de la tercera parte de los pacientes estudiados, superior a la mayoría de las series revisadas.³⁴

Con relación al sexo en nuestro estudio el 56.3 por ciento de los pacientes eran del sexo femenino datos estos muy similares a los reportados por el estudio publicado por Fernández Delgado, Norma, *et al.*, (2015), donde reporta que el 53,33% eran del sexo femenino.³⁴

La hidroxiurea al inhibir a la ribonucleótido reductasa, provoca mielotoxicidad, lo que ocasiona tanto la estimulación de los precursores eritroides, que mantienen la capacidad de síntesis de cadenas G, como la caída del número elevado de leucocitos y neutrófilos, que constituyen un factor predictivo independiente de mal pronóstico en pacientes con anemia de células falciformes. La hidroxiurea reduce la expresión de la molécula de adhesión endotelial VCAM-1, dificulta la unión del eritrocito al endotelio y ocasiona la liberación sistémica de óxido nítrico que favorece la perfusión sanguínea; así, la interrupción temprana del proceso vaso-oclusivo

podría prevenir o demorar el daño tisular, responsable de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con anemia de células falciformes.

Por lo general, la hidroxiurea es una droga bien tolerada con un perfil de toxicidad bajo. Sin embargo, se han reportado efectos adversos sistémicos, tales como fiebre, cefalea, diarrea, fatiga y vómitos. Además, se han descrito efectos adversos cutáneos que son dosis dependiente, entre los que destacan la xerosis, alopecia, hiperpigmentación difusa, cambios ungueales, atrofia, telangectasias, erupciones dermatomiositis-like, lesiones tipo liquen plano, aftas, estomatitis e incluso carcinomas cutáneos (de células basales y escamosas). También se ha descrito que hasta el 9% de los pacientes en tratamiento con hidroxiurea pueden presentar úlceras en extremidades inferiores.

El estudio histológico no es específico y se solicita básicamente para descartar otras causas de úlceras dolorosas, especialmente pioderma gangrenos. Los hallazgos histológicos descritos son espongirosis, infiltración perivascular linfocítica no vasculítica y adelgazamiento de la pared de los vasos a nivel de la dermis.

El único tratamiento efectivo comprobado es la suspensión de la hidroxiurea. En la literatura se describe el uso de corticoides, oxígeno hiperbárico, antibióticos locales y sistémicos, gasas con hidrogel, ungüentos con fibrinolíticos, pero con resultados poco satisfactorios hasta ahora.

Otras terapias reportadas son el factor estimulante de colonias de macrófagos tópico, la eritropoyetina recombinante humana o colgajos de piel creados con bioingeniería. También se ha reportado el tratamiento exitoso con prostaglandina E1, factor estimulante de colonias de neutrófilos, uso de esponjas con matriz moduladora de la proteasa y pentoxifilina. Esta última, actúa como vasodilatador y flexibiliza a los eritrocitos, mejorando la microcirculación y la entrega de oxígeno a tejidos.

IX. CONCLUSIONES

1. Vistos y discutidos los resultados hemos llegado a las siguientes conclusiones:
2. El 16.6 por ciento de los pacientes tuvo diagnóstico de policitemia vera.
3. El 43.7 por ciento de los pacientes tenían edad entre 41-60 años.
4. El 56.3 por ciento de los pacientes eran del sexo femenino.
5. El 68.8 por ciento de los pacientes utilizaba de 1-1.5 gramos de dosis.
6. El 43.7 por ciento de los pacientes tuvieron 1 año usaron la hidroxiurea.
7. El 62.5 por ciento de los pacientes tuvieron una evaluación previa al inicio del tratamiento.
8. El 43.7 por ciento de los pacientes tuvieron efectos adversos cutáneos, el 25.0 por ciento efectos gastrointestinales.

X. RECOMENDACIONES

La determinación de la frecuencia los efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en los pacientes con policitemia vera vistos por el servicio de hematología del hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, presenta una alta relevancia, ya que es una patología cuya frecuencia ha ido en aumento durante los últimos años. Analizando la presente investigación hago las siguientes recomendaciones:

1. Realización de una base de datos de los pacientes con policitemia vera para mejor acceso en investigaciones futuras.
2. Se sugiere aplicar los protocolos de evaluación previa al uso de hidroxiurea, con miras de poder identificar más rápidamente la posible presencia de efectos adversos.
3. Se sugiere un seguimiento más estrecho de los pacientes con policitemia vera que estén bajo tratamiento con hidroxiurea.

XI. REFERENCIAS

1. Parasuraman S, DiBonaventura M, Reith K, Naim A, Concialdi K, Sarlis N. Patrones de uso de hidroxiurea y resultados clínicos entre pacientes con policitemia vera en la práctica clínica del mundo real: una revisión de la tabla. Hematología y oncología experimental. 2016 . Suppl 3: 2162-3619
2. García Gutiérrez V, Antelo L, Kerguelen A, Álvarez-Larrán A. Manual de recomendaciones en neoplasias mieloproliferativas crónicas filadelfia negativas. 2ª edición,2016. P.41-19.
3. Barbui T, Vannucchi A, Finazzi G, Finazzi M, Masciulli A, Carobbio A, et al. Una reevaluación del perfil de riesgo-beneficio de la hidroxiurea en policitemia vera: un estudio de propensión compatible.AJH. 2017. P. 1131-1136. (Consultar: <https://doi.org/10.1002/ajh.24851>)
4. Manuel L, Milligan G, Graham U, Taylor G. Evaluación del nivel de resistencia / intolerancia al tratamiento con hidroxiurea entre pacientes con policitemia vera en Europa. Elsevier Inc. 2015. P. A436. (Consultar: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.1054>)
5. Alvarez A, Kerguelen A, Hernandez J, Perez M, Ferrer F, Barez A, et al.Frecuencia y valor pronóstico de la resistencia / intolerancia a la hidroxycarbamida en 890 pacientes con policitemia vera.BJH.2015. p. 786-793. (Consultar: <https://doi.org/10.1111/bjh.13886>)
6. Nazha A, Khoury D, Verstovsek S, Daver N. Terapias de segunda línea en policitemia vera: ¿Cuál es la estrategia óptima después de la falla de hidroxiurea?.Elsevier.2016.P.112-117.(Consultar en:<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.06.013>)
7. Fernández-Delgado N,. Fundora-Sarraf T, Macías-Pérez I. Policitemia Vera. Experiencias en el diagnóstico y tratamiento en el Instituto de Hematología e Inmunología. Revista Cubana de Hematología Inmunología y Hemoterapia 2011;27(1)77-90.
8. Álvarez D, Arellano J , Silva C, Corredoira Y. Úlceras por hidroxiurea en paciente con policitemia vera. RevChilDermatol 2016; 32 (4).

9. Vannucchi A, Kiladjian J, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus terapia estándar para el tratamiento de policitemia vera. *N Engl J Med* 2015.P. 426-435.
10. Correa Saavedra M, Ruiz Mejía C. Policitemia vera: presentación clínica, diagnóstico y nuevos abordajes terapéuticos. *Arch Med (Manizales)* 2018.P. 421-31.(Consultar en: <https://doi.org/10.30554/archmed.18.2.2681>).
11. Vannucchi A. De Sanguijuelas A Medicina Personalizada: Conceptos En Evolución En El Manejo De Policitemia Vera. 2017. P. 18-29.
12. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas bcr-abl negativas. Policitemia Vera. Sociedad Argentina de Hematología .Guías de Diagnóstico y Tratamiento .2017. P. 580-585.
13. Stein B, Oh S, Berenzon D, Hobbs G, Kremyanskaya M, Rampal R, et al. Policitemia Vera: una evaluación de la biología y el manejo 10 años después del descubrimiento de *JAK2 V617F*.2015. (Consultar en: [10.1200 / JCO.2015.61.6474](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6474))
14. Pérez López R, Moraleda Jiménez J. Policitemia vera .Pregrado de Hematología. Madrid: Luzán 5. 2017. p. 287-297.
15. Medscape (Web en línea). Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/205114-overview> con acceso el 20 de agosto de 2019
16. Server M, Newberry K, Verstovsek S. Opciones terapéuticas para pacientes con policitemia vera y trombocitemia esencial refractaria / resistente a la hidroxiurea. 2014. (Consultar en: [10.3109 / 10428194.2014.893310](https://doi.org/10.3109/10428194.2014.893310))
17. "Hydroxyurea". The American Society of Health-System Pharmacists. Retrieved 8 December 2016.
18. "Hydrea 500 mg Hard Capsules – Summary of Product Characteristics (SPC) – (eMC)". www.medicines.org.uk. Archived from the original on 20 December 2016. Retrieved 14 December 2016.
19. "WHO Model List of Essential Medicines (19th List)" (PDF). World Health Organization. April 2015. Archived (PDF) from the original on 13 December 2016. Retrieved 8 December 2016.

20. "Hydroxycarbamide". International Drug Price Indicator Guide. Archived from the original on 22 January 2018. Retrieved 8 December 2016.
21. Hamilton, Richart (2015). Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2015 Deluxe Lab-Coat Edition. Jones & Bartlett Learning. p. 295. ISBN 9781284057560.
22. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. (July 2005). "Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia". *N. Engl. J. Med.* 353 (1): 33–45.
23. Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, et al. (June 2008). "Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease". *Ann. Intern. Med.* 148 (12): 939–55.
24. Sharma VK, Dutta B, Ramam M (2004). "Hydroxyurea as an alternative therapy for psoriasis". *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 70 (1): 13–7. PMID 17642550. Archived from the original on 2009-07-03.
25. Steinman H, Kobza-Black A, Lotti T, Brunetti L, Panconesi E, Greaves M (1987). "Polycythaemia rubra vera and water-induced pruritus: blood histamine levels and cutaneous fibrinolytic activity before and after water challenge". *Br J Dermatol.* 116 (3): 329–33.
26. Jackson N, Burt D, Crocker J, Boughton B (1987). "Skin mast cells in polycythaemia vera: relationship to the pathogenesis and treatment of pruritus". *Br J Dermatol.* 116 (1): 21–9.
27. Fjellner B, Hägermark O (1979). "Pruritus in polycythemia vera: treatment with aspirin and possibility of platelet involvement". *Acta Derm Venereol.* 59 (6): 505–12. PMID 94209.
28. Jump up to:^{a b c} Berlin NI (1975). "Diagnosis and classification of polycythemia". *Semin Hematol.* 12: 339.
29. Torgano G, Mandelli C, Massaro P, Abbiati C, Ponzetto A, Bertinieri G, Bogetto S, Terruzzi E, de Franchis R (2002). "Gastrointestinal lesions in polycythaemia vera: frequency and role of *Helicobacter pylori*". *Br J Haematol.* 117 (1): 198–202.

30. Van Genderen P, Michiels J (1997). "Erythromelalgia: a pathognomonic microvascular thrombotic complication in essential thrombocythemia and polycythemia vera". *Semin Thromb Hemost.* 23 (4): 357–63.
31. Pérez Ivis Macías, Policitemia vera y trombofilia, *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter.* 2014;30(4):381-386.
32. Fernández Delgado, Norma, *et al* Policitemia Vera en la era del Jak: breve análisis del diagnóstico después de su introducción, *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter.* 2015;31(2):127-137.
33. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2017; VI (2): 321.
34. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations for Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2015.

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2017- 2019	
Selección del tema	2017- 2019	Abril
Búsqueda de referencias		Mayo-Junio
Elaboración del anteproyecto		Julio-Agosto
Sometimiento y aprobación		Septiembre
Recolección de datos		Octubre
Tabulación y análisis de la información		Noviembre
Redacción del informe		Noviembre
Revisión del informe		Noviembre
Encuadernación		Noviembre
Presentación		Noviembre

XII.2. Instrumento de recolección

Frecuencia de los efectos adversos asociados al uso de hidroxiurea en los pacientes con policitemia vera en el hospital Dr. Salvador B. Gautier en el periodo 2017-2019.

I- Características socio-demográficas

1- Edad

- a) 18 a 40 años
- b) 41 a 60 años
- c) 61 a 80 años
- d) Mayor de 80 años

2- Sexo

- a) Femenino
- b) Masculino

II- Diagnostico de policitemia vera

- a) Si
- b) No

III- Dosis de hidroxiurea utilizada

- a. Menor 1gr
- b. 1 a 1.5 gr
- c. Mas 2 gr
- d. Mas 3 gr

IV- Tiempo de uso

- a) Menor de 1 año
- b) 1 año
- c) Mas de 2 años
- d) Mas de 3 años

V- Evaluación previa al inicio de tratamiento

- a) Si
- b) No

VI- Efectos adversos observados

- a) Gastrointestinal
- b) Cutáneo
- c) Neurológico
- d) Hematológico
- e) Otros

V.4.4. Evaluación

Sustentante:

Dra. Catherine Ruthlyn Muzo Urbaz

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez Berroa
(Metodológico)

Dra. Evelin Mena Toribio
(Clínico)

Jurado:

Dra. Marlenys Alvarez

Dra. Dennis Díaz

Autoridades:

Dr. Cesar Augusto Matos Moronta
Jefe Departamento de Hematología

Dra. Esmedaly Romero
Coordinadora de la Residencia

Dr. John González

Jefe de Enseñanza e investigaciones científicas

Autoridades:

Dra. Claridania Rodríguez
Coordinadora de Unidad Posgrado y
Residencias Medicas (UNPHU)

Dr. William Duke
Decano Facultad de Ciencias de
la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____