

Descripción de las características clínicas de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC)

Primer informe del registro colombiano de NMPC

Description of the clinical characteristics of chronic myeloproliferative neoplasms (MPNs)

First report of the colombian registry of MPNs

VIRGINIA ABELLO, GUILLERMO QUINTERO, DANIEL ESPINOSA, MARÍA HELENA SOLANO, CLAUDIA PATRICIA CASAS, BOGOTÁ D.C.; DOMINGO SAAVEDRA, MEDELLÍN; MARIO QUINTERO, CÚCUTA; JOSÉ FERNANDO LOBATÓN, MONTERÍA; CLAUDIA SOSSA, ÁNGELA PEÑA, BUCARAMANGA; DIEGO LOPERA, PEREIRA; RICARDO ROMERO, BARRANQUILLA • (COLOMBIA)

Resumen

Introducción y objetivos: las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) son relativamente raras, con incidencias que varían entre 0.47-1.03/100 000 habitantes. Se presenta el primer informe del trabajo del registro colombiano de NMPC, cuyo objetivo es describir las características clínicas de estos pacientes en nuestro país.

Material y métodos: estudio descriptivo observacional, multicéntrico, retrospectivo y prospectivo en ocho centros del país, de abril de 2013 a diciembre de 2014. Las variables cualitativas se presentan con frecuencias absolutas y relativas; y las cuantitativas se resumen en medidas de tendencia central y dispersión.

Resultados: once centros fueron aprobados, ocho ingresaron pacientes. En los primeros 179 casos reportados, 50% eran hombres, la edad promedio al diagnóstico 58.7 años (rango 19-92). Noventa y tres muestran trombocitemia esencial (TE); 55, policitemia vera (PV); y 31, mielofibrosis (MF). El 41% tenía esplenomegalia al diagnóstico; el 20% tuvo complicaciones trombóticas; y 12.85%, sangrado. Sólo en 57.5% se realizó JAK; de ellos, en 53.5% fue positivo, en especial sólo 60% de las PV. El 8% de los casos no tenía estudio de médula ósea, el 29.3% tiene algún grado de fibrosis. El hallazgo más frecuente fue hiperplasia megacariocítica en 59.78%. Más de 50% de pacientes estaban sintomáticos al diagnóstico. Sólo el 11% no recibió tratamiento farmacológico; los más frecuentes fueron hidroxiurea en 149 casos y ASA en 79. Con promedio de seguimiento de 52.6 meses; el 97.21% de los pacientes están vivos.

Conclusiones: los hallazgos sugieren que algunas características de las NMPC podrían ser diferentes a lo reportado en otras series, lo que valida la importancia del esfuerzo de recoger información local. (*Acta Med Colomb* 2017; 42: 35-41).

Palabras clave: trastornos mieloproliferativos, trombocitemia esencial, policitemia vera, mielofibrosis primaria, mutación JAK2, Colombia, Sistema de Registros.

Abstract

Introduction and objectives: chronic MPNs are relatively rare, with incidences varying between 0.47-1.03 / 100 000 inhabitants. The first report of the work of the Colombian registry of chronic MPNs, whose objective is to describe the clinical characteristics of these patients in our country, is presented.

Materials and methods: descriptive observational, multicenter, retrospective and prospective study in eight centers of the country, from April 2013 to December 2014. Qualitative variables

Dra. Virginia Abello Polo: Servicio de Hematología, Hospital de San José. Profesora Asociada, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, D.C.; Dr. Domingo Saavedra Ramírez: Servicio de Hematología, Clínica Vida. Medellín; Dr. Mario Quintero: Servicio de Hematología, Clínica de Cancerología de Norte de Santander. Servicio de Hematología, Hospital Universitario Erasmo Meoz. Cúcuta; Dr. José Fernando Lobatón: Instituto Médico de Alta Tecnología (IMAT). Montería; Dra. Claudia Sossa: Profesora Asociada, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB). Coordinadora Posgrado Medicina Interna UNAB. Servicio de Hematología y Unidad de Trasplante, Foscal; Dr. Diego Lopera: Oncólogos de Occidente. Pereira; Dr. Guillermo Quintero: Servicio de Hematología, Fundación Santa Fe de Bogotá; Dr. Ricardo Romero: Centro de Cancerología Excelsior. Universidad del Norte. Barranquilla; Dr. Daniel Espinosa: Servicio de Hematología, Hospital de San José. Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, D.C.; Dra. Ángela Peña: Servicio de Hematología y Unidad de Trasplante, Foscal. Bucaramanga; Dra. María Helena Solano: Servicio de Hematología, Hospital de San José. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, D.C. Dra. Claudia Patricia Casas: Servicio de Hematología, Hospital de San José. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, D.C. (Colombia).

Correspondencia. Dra. Virginia Abello Polo. Bogotá, D.C. (Colombia).

E-mail: virginia.abello@gmail.com

Recibido: 2/XII/2015 Aceptado: 17/X/2016

are presented with absolute and relative frequencies, and the quantitative ones are summarized in measures of central tendency and dispersion.

Results: eleven centers were approved; 8 admitted patients. In the first 179 cases reported, 50% were men; the average age at diagnosis was 58.7 years (range 19-92). Ninety-three present essential thrombocythemia (ET); 55, polycythemia vera (PV); and 31, myelofibrosis (MF). 41% had splenomegaly at diagnosis; 20% had thrombotic complications, and 12.85%, bleeding. JAK was performed in only 57.5%. Of them, in 53.5% was positive, especially in only 60% of the PV. 8% of the cases had no bone marrow study; 29.3% had some degree of fibrosis. The most frequent finding was megakaryocytic hyperplasia in 59.78%. More than 50% of patients were symptomatic at diagnosis. Only 11% did not receive pharmacological treatment, being the most frequent hydroxyurea in 149 cases and ASA in 79, with an average follow-up of 52.6 months. 97.21% of patients are alive.

Conclusions: the findings suggest that some characteristics of chronic MPNs could be different from those reported in other series, which validates the importance of the effort to collect local information. (*Acta Med Colomb* 2017; 42: 35-41).

Keywords: *myeloproliferative disorders, essential thrombocythemia, polycythemia vera, primary myelofibrosis, JAK2 mutation, Colombia, System of Records*

Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) son un grupo heterogéneo y raro de enfermedades, caracterizadas por alteraciones en las células precursoras hematopoyéticas que terminan en la proliferación excesiva de células sanguíneas (1). Fueron descritas inicialmente en 1951 por William Dameshek como 'síndromes mieloproliferativos crónicos', que incluían la leucemia mieloide crónica (LMC), policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP) (2). La evidencia de una población clonal en todas ellas indica la presencia de una mutación somática de los progenitores hematopoyéticos; en el caso de la LMC esta fue identificada en los años 70 como la t(9;22) (cromosoma Filadelfia), que la clasifica como una entidad diferente (3).

En las NMPC Filadelfia negativas, las alteraciones en la expresión de proteínas de membrana y antiapoptóticas sugerían la presencia de anomalías en la traducción de mensajes intracelulares y la apoptosis, lo que llevó a la hipótesis de que debía existir una mutación que activaba una tirosina quinasa en estas patologías, la cual debía ser parte de la patogénesis de la PV, TE y MFP. En busca de esta mutación, en 2005 se identificó una sustitución recurrente de guanina por timina en el exón 14 del JAK2, que produce una sustitución de valina por fenilalanina en el codón 617 en el dominio JH2 (JAK2V617F) (4). Una vez demostrada la naturaleza neoplásica de estas enfermedades, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2008 cambió el nombre de desórdenes mieloproliferativos crónicos a NMPC e incluyó la mutación JAK2V617F dentro de los criterios diagnósticos de la PV, TE y MFP (5). Posteriormente, se han identificado otras alteraciones, como las mutaciones del exón 12 JAK2 y la mutación del receptor de la trombopoyetina (MPL), que hacen parte de la patogénesis de las NMPC (7). Recientemente, se describió la mutación somática de la calreticulina (CALR), que se presenta en los pacientes JAK2 negativos (8).

Las características clínicas de las NMPC incluyen síntomas inespecíficos, como diaforesis, dolores óseos y prurito; y sus complicaciones más frecuentes son la trombosis y la hemorragia (9).

La información latinoamericana y colombiana sobre las NMPC es muy escasa, en la mayoría de los casos corresponde a descripciones de cohortes de pacientes en centros aislados (10, 11), por lo cual es muy difícil delinear la realidad de estas patologías en nuestro medio, desde la frecuencia, la identificación de problemas en el diagnóstico, características clínicas propias de los pacientes, dificultades en el manejo, hasta plantear posibles problemas sujetos a investigación. Es por ello que la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO) emprendió el proyecto de un Registro Nacional de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas, que empezó a reclutar pacientes activamente en abril de 2013, después de varios meses de preparación del proyecto, con el objetivo de hacer una descripción de las características clínicas de los pacientes colombianos con NMPC. Este trabajo reúne los hallazgos de estos primeros 30 meses de trabajo.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo multicéntrico 'registro monográfico' en ocho de los principales centros de tratamiento de pacientes hematológicos en el país, que prestan atención a pacientes con NMPC. Fueron invitados a participar 14 centros, donde el investigador principal fue un asociado de ACHO, con experiencia en investigación y que representarán las principales ciudades del país.

Una vez seleccionados los centros interesados, se realizó una reunión con los investigadores donde se definieron en consenso las variables por investigar, dentro de las cuales se incluyeron aquellas que permitieran describir las principales características demográficas y clínicas, y la práctica clínica de rutina para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico clínico de cualquiera de las NMPC descritas por la OMS. Ya que en la mayoría de

los casos no se contaba con el material diagnóstico inicial, por incluir un gran número de pacientes ya diagnosticados desde hace varios años, no se efectuó una revisión del diagnóstico por un hematopatólogo; sin embargo, el formato electrónico de recolección de datos (CRFe, por su sigla en inglés) incluyó una primera sección donde era obligatorio confirmar que los pacientes cumplieran con los criterios diagnósticos de la OMS 2008⁽⁵⁾; la herramienta no permitía ingresar las variables clínicas en los pacientes que no cumplieran con dichos criterios.

El registro recolectó datos retrospectivos de casos ya diagnosticados y prospectivos de pacientes incidentes, a través de una herramienta de captura de información vía web (parametrizada de acuerdo con el tipo de variable y opciones de respuesta para cada una de ellas; no hubo un cálculo de tamaño de muestra dada la metodología de estudio escogida, se utilizó un muestreo por conveniencia). Al CRFe sólo podían ingresar los investigadores ACHO después de haber firmado un acuerdo de confidencialidad con la Asociación. Cada investigador podía visualizar únicamente la información de sus pacientes. Sólo el investigador principal y el personal de CIIC, encargado de manejar y analizar los datos, tuvieron acceso a ellos después de firmar un acuerdo de confidencialidad.

La información registrada en la herramienta de captura se tabuló en una base de datos Access y se analizó en el programa Stata versión 12.0. A las variables cuantitativas se les calculó el promedio y la desviación estándar por tipo de enfermedad; y a las variables cualitativas, las frecuencias absolutas y relativas, lo cual permitió, para este último cálculo, conocer la distribución porcentual de aquellas estudiadas.

Resultados

Catorce centros en todo el país fueron invitados a participar en el registro; de ellos, en 11 centros el protocolo fue aprobado por el comité de ética local y, de éstos, ocho han

incluido hasta la fecha este informe de pacientes. La Figura 1 muestra la distribución de los pacientes por centro. De abril de 2013 a marzo de 2015 fueron incluidos un total de 220 casos, de ellos 194 cumplieron con los criterios diagnósticos de neoplasia mieloproliferativa según la OMS 2008, y se llenó la información de la visita. Este informe incluye análisis de los primeros 179 pacientes registrados hasta diciembre de 2014, distribuidos en las tres NMPC principales: TE, PV y MFP. Ningún centro reportó pacientes con otros tipos de NMPC. La Figura 2 ilustra la distribución de los pacientes.

De los 179 pacientes, 52% (93) corresponde a pacientes con TE, 31% (55) con PV y 17% (31) restante a MFP.

Características demográficas y presentación clínica

La Tabla 1 expone las principales características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados. La media de edad del grupo completo al momento del diagnóstico fue 59.7 años, y al momento del ingreso de la información fue 63.98 (rango 19-92), sin diferencias importantes de acuerdo con el tipo de enfermedad. En relación con el sexo, de igual

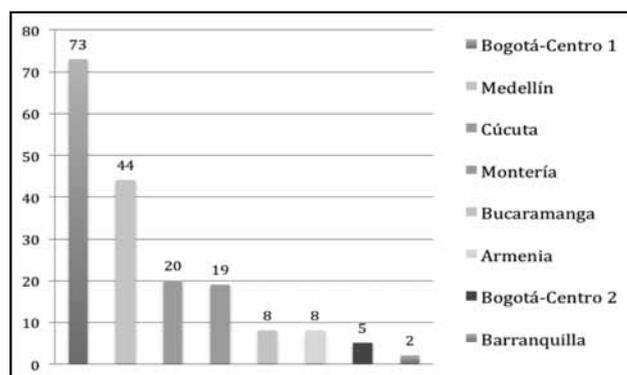


Figura 1. Distribución del registro colombiano de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas por centros, abril de 2013 a diciembre de 2014.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con NMPC, registro colombiano abril de 2013 a diciembre de 2014.

Características		Trombocitemia esencial	Policitemia vera	Mielofibrosis	Total
Pacientes		93	55	31	179
	n	Media (SD)	Media (SD)	Media (SD)	Media (SD)
Edad al diagnóstico	179	59.58 (15.25)	58.13 (11.39)	62.87 (18.10)	59.70 (14.74)
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	82	14.95 (13.79)	16.48 (16.05)	19.33 (24.88)	16.23 (16.98)
Hemoglobina (g/dL)	81	14.09 (2.50)	18.21 (3.13)	11.97 (2.85)	14.96 (3.60)
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	83	994.33 (463.40)	533.37 (434.64)	381.54 (249.07)	741.42(497.14)
	n	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)	Frecuencia (%)
Sexo	179				
Masculino	90	35 (37.6)	39 (70.9)	16 (51.6)	90 (50.28)
Femenino	89	58 (62.3)	16 (29)	15 (48.3)	89 (49.72)
Esplenomegalia	179	28 (38.36)	24 (32.88)	21 (28.76)	73 (40.78)
Trombosis	179	24 (66.67)	8 (22.22)	4 (11.11)	36 (20.11)
Sangrado	179	12 (52.17)	8 (34.78)	3 (13.04)	23 (12.85)
Pacientes con síntomas	179				
Menor a dos síntomas		88 (49.16)	48 (26.82)	20 (11.17)	156 (87.15)
Tres síntomas o más		5 (2.80)	7 (3.91)	11 (6.15)	23 (12.85)

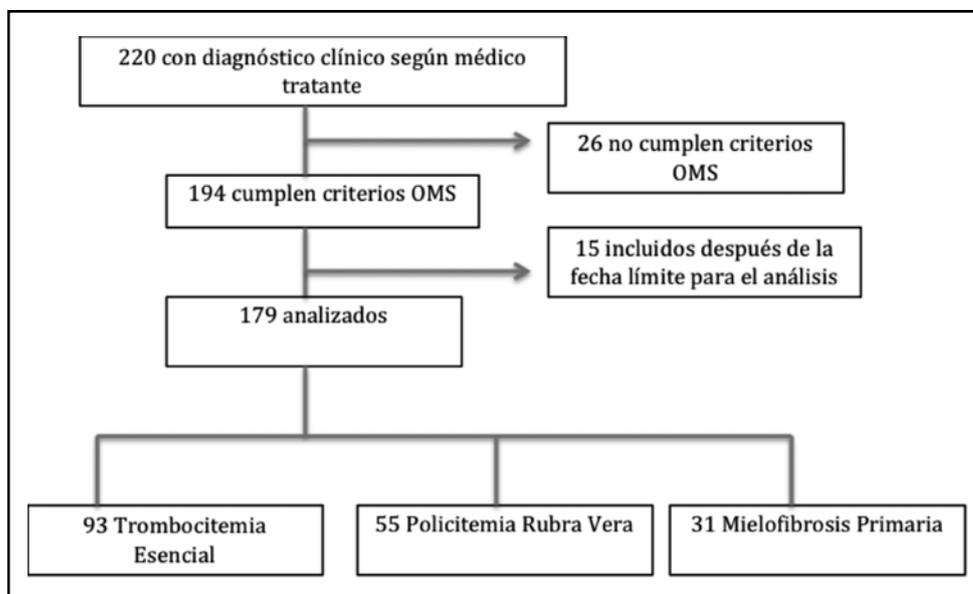


Figura 2. Población de estudio.

manera, no hubo diferencias importantes y su distribución fue homogénea.

Con respecto a las complicaciones, la más frecuente fue la trombosis en 36 pacientes (20%), siendo el accidente cerebrovascular isquémico el más común, presentándose en nueve casos (25%), seguido por trombosis venosa profunda (TVP) en ocho (22.2%). Además, se reportaron seis trombosis de la porta, tres tromboembolismos pulmonares (TEP) y 10 casos de otros tipos de trombosis. La TE fue la patología en que más se manifestó trombosis con una frecuencia de 25% (14.5% para PV y 12.9% para MFP).

En 23 (12.85%) pacientes se reportó algún tipo de sangrado, siendo el gastrointestinal el más frecuente, representando 60.87% de los pacientes con 14 casos.

El 41% de todos los pacientes tienen esplenomegalia al diagnóstico, siendo, como es de esperarse, más frecuente en los pacientes con MFP 67.74% (n=21).

De los pacientes incluidos, 48.04% (n=86) estaba asintomático. En 24.58% (n=44) se informó un síntoma y en 14.5% (n=26), dos; los dos más frecuentes fueron prurito y dolor óseo con 37 (20.67%) y 33 (18.43%) casos, respectivamente. Dieciocho pacientes padecieron manifestaciones reumatológicas; fiebre y pérdida de peso, en 11 casos cada una.

Hallazgos diagnósticos

La prueba para la mutación JAK2V617F se realizó en 57.54% (n=103) de los pacientes y fue positiva en solo el 53.5% de ellos. La prueba fue positiva en 60% de los pacientes con PV., en 45% de aquellos con TE estudiados y en 64% de los casos de MFP.

Uno de los criterios diagnósticos de las NMPC es hacer el diagnóstico diferencial con la leucemia mieloide crónica; en 70 pacientes se llevó a cabo PCR para BCR/ABL; es

llamativo que un paciente con diagnóstico clínico de PV tuvo un resultado positivo. El FISH para t(9;22) se hizo en cinco de los 179, siendo en éstos negativo.

En 113 (63%) pacientes se reportó el valor de la deshidrogenasa láctica (DHL) al momento del diagnóstico, de ellos estuvo elevada en 39.8% (n=45).

La Tabla 2 muestra los principales hallazgos de la médula ósea. En la gran mayoría de ellos se realizó biopsia de médula ósea (n=165), se reporta como no realizado en seis TE, 6 PV y 1 MFP. En un caso la muestra fue inadecuada. El hallazgo más frecuente fue la hiperplasia megacariocítica, que se presentó el 59.78% de los casos, coincidiendo con la mayor frecuencia de TE en esta serie inicial. Se desconoce la celularidad en 38.79% de los casos. De los que se tiene registro, en 50.4% es mayor de 70%.

Se informó la presencia o ausencia de fibrosis en la médula ósea en 115 pacientes, es decir, en una tercera parte (35.75%) de los casos esta información no fue reportada por el patólogo o no estaba disponible al momento de la revisión de la historia clínica. En cuatro pacientes con diagnóstico clínico de MFP no se dispone de esta información y un caso se reporta sin fibrosis, siendo éste parte de uno de los criterios mayores de la OMS para el diagnóstico de la enfermedad.

Manejo, evolución y complicaciones

La hidroxiurea fue el tratamiento más utilizado, lo recibió 56.4% (n=84) de los pacientes con TE; 32.2% (n=48) y 11.4% (n=17) de aquellos con PV y MFP, respectivamente. Al 67.9% (n=53) con TE se les administró ASA, 31.6% (n=25) de aquellos con PV y sólo un paciente con MFP. A dos con MFP se les dio talidomida; a dos, interferón; y a 19 (79.1%), ruxolitinib. El interferón fue formulado además a dos pacientes con TE y uno con PV.

Tabla 2. Características de la médula ósea al diagnóstico de NMPC.

Características	n	Trombocitemia esencial Frecuencia (%)	Policitemia vera Frecuencia (%)	Mielofibrosis Frecuencia (%)	Total Frecuencia (%)
Cariotipo					
No realizado	48	23(47.9)	17 (35.4)	8 (16.6)	48 (26.8)
Normal	89	67 (55.37)	34 (28.1)	20 (16.5)	121 (67.6)
Anormal	10	3 (30.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	10 (5.5)
Fibrosis médula ósea					
Sí	50	15 (30)	9 (18)	26 (52)	50 (43.4)
No	65	42 (64.6)	22 (33.8)	1 (1.5)	65 (56.5)
Blastos menos del 5%	159	47 (51)	27 (29.3)	18 (19.5)	92 (57.8)
Hiperplasia megacariocítica	179	64 (59.8)	24 (22.4)	19 (17.7)	107 (59.7)
Hiperplasia eritroide	179	11 (26.19)	28 (66.6)	3 (7.1)	42 (23.4)
Celularidad médula ósea mayor a 70%	165	24 (41.3)	21 (36.2)	13 (22.4)	58 (35.1)

Se reportó con menor frecuencia el uso de otros medicamentos, como eritropoyetina, quelación, esteroides, filgrastim, anticoagulación y citarabina. De ellos los más frecuentes fueron la eritropoyetina en 16 pacientes (8.94%), seguido de anticoagulación con 12 casos (6.7%).

Se registra un promedio de seguimiento de 52.6 meses (rango 1-236) para los pacientes con TE, 52.67 meses (rango 0-240) para PV y 54.23 meses (rango 3-779) para MFP. Cinco pacientes fallecieron; un caso por progresión a leucemia, dos por complicaciones infecciosas y otros dos fallecieron por otras causas. De todo el grupo, dos progresaron a LMA durante el período de seguimiento.

Discusión

Una de las grandes dificultades para la investigación en Colombia es la falta de información local confiable, que permita no sólo conocer las características propias de los pacientes colombianos y las prácticas de tratamiento, sino que además haga posible detectar las diferencias de nuestra población con la de otras latitudes, para poder, basados en ellas, plantear problemas de investigación novedosos y útiles localmente. Hasta ahora, la información disponible en Colombia y Latinoamérica proviene de estudios retrospectivos realizados por centros aislados (10, 11). En una búsqueda de la literatura no se encontró noticia de ningún otro registro de pacientes con NMPC en Latinoamérica. Según ClinicalTrials.gov, el Hospital Israelita Albert Einstein en Brasil inició la recolección de información sobre pacientes en un registro similar al de la ACHO, no obstante, todavía ninguna información ha sido publicada. No se encontró ningún otro registro de este tipo en dicha plataforma.

Las NMPC son un grupo heterogéneo de enfermedades con incidencias que varían entre 0.47-1.03/100 000 habitantes (12). La incidencia y prevalencia de las NMPC en Colombia no se conoce; según el anuario estadístico de 2011 del Instituto Nacional de Cancerología, de 251 neoplasias del sistema hematopoyético diagnosticadas durante ese año,

sólo ocho corresponden a NMPC (13). En el informe del Hospital de San José de Bogotá, en cinco años se diagnosticaron 34 pacientes con NMPC, de los cuales 50% fue TE (10). En este grupo de 179 la TE también fue la más frecuente de las tres patologías, con 93 pacientes. En reportes epidemiológicos de los Estados Unidos, la frecuencia de PV es levemente superior a la TE (46% vs. 44%) (12); sin embargo, la distribución a través del mundo de las NMPC parece ser heterogénea. En un metaanálisis que incluyó 22 centros de Europa y 12 de otras regiones, la incidencia de TE fue 1.03/100 000 habitantes, con un rango entre 0.21-2.27; la de PV 0.84, con un rango entre 0.01-2.61; y la de MFP fue de 0.47 (rango 0.22-0.99) (9).

Las NMPC se caracterizan por alteraciones muy importantes en la calidad de vida relacionadas con las manifestaciones de la enfermedad, que incluyen trombosis, hemorragia, síntomas microvasculares, prurito, hepatoesplenomegalia, anemia, caquexia y síntomas constitucionales severos. En esta serie casi la mitad de los pacientes fueron reportados como asintomáticos por su médico tratante, lo cual corresponde probablemente a un subregistro, teniendo en cuenta que los síntomas cardinales, como la fatiga, se presentan en 60-80% de los pacientes con NMPC, y el prurito, que aquí sólo se reportó en 37 (20.6%); en otras series dedicadas específicamente a la búsqueda de síntomas, se manifiesta hasta en 60% de ellos (14). Sólo el uso sistemático de herramientas validadas para el reporte por parte de los pacientes de sus síntomas permitirá medir su carga real en la calidad de vida en el futuro (15, 16). El hallazgo clínico más reportado fue la esplenomegalia, que en este grupo se presentó en 41% de todos los pacientes, al diagnóstico, más frecuente en los pacientes con MFP, lo cual representa bien lo reportado en otras publicaciones (14, 17).

Las mayores causas de muerte y complicaciones en las NMPC son la trombosis, sangrado, transformación a mielofibrosis o leucemia aguda (18). En esta serie, 20% de los pacientes tuvo alguna trombosis, la más frecuente de ellas

fue el ACV isquémico, seguida de la TVP. Hay un número significativo de eventos clasificados como otros tipos de trombosis. La herramienta no nos permitió definir el tiempo de la trombosis en relación con la enfermedad, ya que no se solicitó la fecha del evento, así que se pudieron haber registrado eventos previos a la enfermedad; no obstante, el porcentaje de trombosis parece corresponder a lo reportado en la literatura (14, 17-19).

La morfología es la clave del diagnóstico de las NMPC; los hallazgos en la inmunohistoquímica, la citogenética y los estudios moleculares dan mayor precisión a la categorización (20). La clasificación de la OMS de 2008 incluye, dentro de las ocho subcategorías de NMPC, las cuatro consideradas como 'clásicas': PV, TE, MFP y mastocitosis sistémica. Estas están caracterizadas morfológicamente por ausencia de displasia celular y monocitosis, en presencia de aumento del número de megacariocitos (20); en esta serie la hiperplasia megacariocítica se presentó casi en 60% de los casos. La morfología de los megacariocitos y el grado de proliferación de las tres líneas permiten diferenciar las tres NMPC más frecuentes. En TE son grandes, hiperlobulados y maduros; en MFP, de apariencia inmadura, con núcleos hiper cromáticos e irregulares; y con defectos de maduración pleomórficos en PV. Otros cambios típicos son una apariencia por lo demás normal en TE, la proliferación granulocítica con desviación a la izquierda en la MFP, que puede no tener fibrosis en sus fases prefibróticas, y la panmielosis de la PV (20). Hacer este tipo de diferencias requiere una amplia experiencia del patólogo. Uno de los objetivos de este registro fue detectar las dificultades en el diagnóstico de estas patologías en el país. Es claro que hay un déficit de hematopatólogos en Colombia; según cifras del Ministerio de Salud y Protección Social de 2013, solo hay 327 patólogos en todo el territorio nacional (21), de los que se estima que menos de 15 son hematopatólogos. Nuestros hallazgos reflejan estas dificultades; un ejemplo es el hecho de que no se haya reportado si hay o no fibrosis en 38% de los casos de TE, 43% de los casos de PV y 12.9% de los de MFP. No se realizó cariotipo en casi 48% de los 179 pacientes, y en 38% no se contó con información sobre la celularidad.

En el año 2005, un grupo liderado por el Dr. Kralovics encontró en forma repetitiva un cambio puntual de guanina por timina en el brazo corto del cromosoma 9, que resulta en cambio único de un aminoácido, V617F, en la región pseudoquinasa de la tirosina quinasa JAK2, que inhibe su actividad de quinasa. Este cambio no estaba presente en 142 individuos sanos, por lo cual se concluyó que no se trata de un polimorfismo. Se determinó que el JAK2 V617F es una mutación somática en las células hematopoyéticas (1), que determina un aumento en la proliferación de las líneas celulares. Se estima que el 96, 55 y 65% de los pacientes con PV, TE y MFP tienen la mutación, respectivamente. Una minoría de pacientes tiene otras mutaciones, como la del exón 12, MPL, TET2, ASXL1 o CALR (22, 23). Existe en el país una limitación importante en el acceso a estos estudios, que hoy en día hacen parte de los criterios diagnósticos de las NMPC. La mayoría de los centros

no tiene acceso a la mutación JAK2 y prácticamente ninguno a las mutaciones menos frecuentes. La primera sólo se realizó en una tercera parte de los pacientes, lo cual se convierte en la mayor limitación para analizar los resultados de este registro en relación con esa variable. Es especialmente llamativa la baja positividad de la mutación en PV (60%) y en TE (45%). Curiosamente, la positividad en MFP parece ser similar a lo descrito en la literatura (1, 4, 7, 20). Teniendo en cuenta que en 42.4% de los pacientes ésta no estuvo disponible, no será fácil llegar a conclusiones sobre el origen de estas diferencias; sin embargo, se podrían plantear distintas hipótesis, que deben ser objeto de un estudio posterior: nuestra población diferente en cuanto al porcentaje de pacientes con la mutación, se trata de una baja sensibilidad de las pruebas que se está usando en el país, tenemos problemas en diagnóstico patológico o estamos viendo un sobrediagnóstico de PV teniendo en cuenta que un porcentaje alto de pacientes vive en Bogotá (43.5%), donde no se han realizado estudios que determinen el valor normal de la hemoglobina y el hematocrito a esta altura sobre el nivel del mar.

El manejo de las NMPC se ha enfocado hasta ahora en la prevención de eventos trombohemorrágicos mediante la disminución de los recuentos de plaquetas y el hematocrito, por flebotomías o hidroxiurea y el uso de antiagregantes plaquetarios. La terapia actualmente disponible es insuficiente en términos de prologar la supervivencia o aliviar los síntomas (14). Un estudio aleatorizado publicado en 2013 demostró que mantener un hematocrito menor de 45% con hidroxiurea y/o flebotomía se relacionó con una disminución significativa en la tasa de muertes por eventos cardiovasculares o eventos trombóticos mayores (2.7% para el grupo de hematocrito bajo *versus* 9.8% para el de hematocrito alto) (18). En nuestro grupo, la hidroxiurea fue administrada al 83.24% (n=149) de los pacientes. No se exploró qué porcentaje de ellos lograron un nivel de hematocrito <45%. La mayoría de los pacientes recibió además ASA (44.1%); otras terapias fueron mucho menos frecuentes.

La única terapia disponible en el país que ha demostrado aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes con MFP es el ruxolitinib (24, 25), que fue utilizado casi 80% de ellos en esta serie.

De los 179 pacientes, cinco murieron, sólo uno de ellos por progresión a leucemia mieloide aguda, con un promedio de seguimiento de un poco más de cuatro años. Este grupo es muy pequeño para hacer comentarios sobre la importancia de este hallazgo. La mortalidad de las NMPC es heterogénea, siendo mayor en los pacientes con MFP. El impacto de estas enfermedades en la supervivencia fue estudiado recientemente en 9384 pacientes del registro sueco de cáncer, diagnosticados desde 1973-2008, encontrando que la expectativa de vida está significativamente reducida en todos los pacientes, siendo este efecto más marcado en MFP (tasas relativas de supervivencia a 10 años de 0.64 en PV, 0.68 en TE y 0.21 en MFP. Las causas más frecuentes de muerte son las complicaciones trombóticas, hemorrágicas (10%) y la transformación a leucemia (17).

Este trabajo supuso un enorme esfuerzo de nuestros investigadores, todos expertos en el tratamiento de esta patología, que trabajaron con gran compromiso, pero puso de manifiesto las dificultades tan importantes que sigue habiendo en nuestro país para llevar a cabo investigaciones como éstas: los investigadores no cuentan con tiempos protegidos en sus instituciones para dedicar a estas actividades, los tiempos y requisitos para aprobación de los comités de ética son largos y dispendiosos, los pacientes no son tratados en forma integral y son trasladados de una institución a otra, lo que hace que sea muy difícil obtener la información del diagnóstico inicial. A esto podría deberse el hecho de que 26 de ellos inicialmente clasificados como NMPC, no cumplieran con los criterios diagnósticos de la OMS. La falta de acceso a algunas pruebas tan importantes como el JAK2, por no estar incluidas en el Plan Obligatorio de Salud, hace difícil llegar a conclusiones más precisas sobre las características de nuestros pacientes. A pesar de todas estas limitaciones, consideramos que los hallazgos de este registro son valiosos y nos permiten hacer un diagnóstico del estado actual de la práctica clínica, sus limitaciones y aspectos por investigar más a fondo.

Este es primer reporte del Registro Colombiano de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas, un proyecto liderado por la ACHO, que está comprometida con realizar una serie de registros de enfermedades hematológicas y oncológicas, que nos permita delinear en forma multicéntrica la población colombiana de pacientes con estas patologías, con el fin de documentar nuestras diferencias con las de otras latitudes, detectar los problemas propios del ejercicio de la hematología y la oncología en Colombia, plantear nuevas preguntas de investigación y fortalecer el trabajo en grupo de nuestros asociados. La información recolectada en este tipo de trabajos servirá de base para la toma de decisiones por parte de las entidades gubernamentales que se encargan de definir las políticas de atención para pacientes en el país. Esta experiencia nos ha permitido diseñar un proyecto de registro más ambicioso, incluyendo otras enfermedades de mayor prevalencia.

Declaración de fuentes de financiación y posibles conflictos de interés

El Registro Colombiano de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas es un esfuerzo colaborativo de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Clínica que recibió apoyo financiero de Novartis Colombia en la fase de recolección de datos. El patrocinador no intervino en el registro, la tabulación de la información, el análisis de los resultados, ni en la redacción o corrección de la publicación.

Ninguno de los investigadores declara conflictos de interés individuales o de grupo que puedan interferir de manera alguna con la interpretación de los resultados de este estudio.

Referencias

- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005; **352**(17): 1779-90.
- Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*. 1951; **6**(4): 372-5.
- Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic my-

eogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973; **243**(5405): 290-3.

- Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005; **7**(4): 387-97.
- Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008; **22**(1): 14-22.
- Kilpivaara O, Levine RL. JAK2 and MPL mutations in myeloproliferative neoplasms: discovery and science. *Leukemia*. 2008; **22**(10): 1813-7.
- Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013; **369**(25): 2391-405.
- Titmarsh G, Duncombe AS, McMullin MF, O'Rourke M, Mesa R, De Vocht F, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2014; **89**(6): 581-7.
- Solano J, Casas C, Abello V, Solano MH. Características clínicas y paraclinicas de las neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativas. *Acta Médica Colombiana*. 2012: 66-73.
- Linardi Cda C, Pracchia LF, Buccheri V. Diagnosis and treatment of polycythemia vera: Brazilian experience from a single institution. *Sao Paulo Med J* 2008; **126**(1): 52-7.
- Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2014; **55**(3): 595-600.
- Pardo C. Anuario estadístico 2011. Instituto Nacional de Cancerología - Colombia; 2011. p. 27-8.
- Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer*. 2007; **109**(1): 68-76.
- Mesa RA, Kantarjian H, Tefferi A, Dueck A, Levy R, Vaddi K, et al. Evaluating the serial use of the Myelofibrosis Symptom Assessment Form for measuring symptomatic improvement: performance in 87 myelofibrosis patients on a JAK1 and JAK2 inhibitor (INCB018424) clinical trial. *Cancer*. 2011; **117**(21): 4869-77.
- Mesa RA, Schwager S, Radia D, Chevillat A, Hussein K, Niblack J, et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leuk Res*. 2009; **33**(9): 1199-203.
- Passamonti F, Thiele J, Girodon F, Rumi E, Carobbio A, Gisslinger H, et al. A prognostic model to predict survival in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2012; **120**(6): 1197-201.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013; **368**(1): 22-33.
- Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013; **27**(9): 1874-81.
- Tefferi A, Noel P, Hanson CA. Uses and abuses of JAK2 and MPL mutation tests in myeloproliferative neoplasms: a paper from the 2010 William Beaumont hospital symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn*. 2011; **13**(5): 461-6.
- Amaya J, Beltrán A, Chavarro D, Romero G, Matallana M, Puerto S, et al. Estudio de disponibilidad y distribución de la oferta de médicos especialistas, en servicios de alta y mediana complejidad en Colombia. Documento técnico GPES/1682C-13. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Observatorio%20Talento%20Humano%20en%20Salud/DisponibilidadDistribucion%20C3%B3nMdEspecialistasCendex.pdf>
- Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia*. 2010; **24**(6): 1128-38.
- Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, Bernard OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2011; **118**(7): 1723-35.
- Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, Catalano JV, Deininger MW, Shields AL, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2013; **31**(10): 1285-92.
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012; **366**(9): 799-807.
- Hultcrantz M, Kristinsson SY, Andersson TM, Landgren O, Eloranta S, Derolf AR, et al. Patterns of survival among patients with myeloproliferative neoplasms diagnosed in Sweden from 1973 to 2008: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2012; **30**(24): 2995-3001.