

# POLICITEMIA VERA: PRESENTACIÓN CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y NUEVOS ABORDAJES TERAPÉUTICOS

MARÍA ANTONIA CORREA SAAVEDRA<sup>1</sup>, CAMILO RUIZ MEJÍA<sup>2</sup>

Recibido para publicación: 20-08-2018 - Versión corregida: 17-09-2018 - Aprobado para publicación: 29-10-2018

## Resumen

**Introducción:** *los desórdenes mieloproliferativos como la Policitemia vera (PV) pertenecientes al grupo clásico filadelfia negativo, son un área de la hematología que requiere un acercamiento de mayor profundidad, de modo que sea posible ofrecer un abordaje clínico, diagnóstico y terapéutico de carácter amplio, pertinente y actualizado. Así será factible ofrecer alternativas a individuos que no responden a un tratamiento convencional.* **Objetivo:** *recoger los elementos clínicos característicos o de mayor importancia de la Policitemia vera y realizar una contextualización sobre las opciones terapéuticas existentes o disponibles y las nuevas alternativas en desarrollo, desde diferentes disciplinas médicas básicas como la biología molecular y el área de la inmunología.* **Materiales y métodos:** *se realizó durante el segundo semestre de 2017 y el primer trimestre de 2018 una revisión exhaustiva de material bibliográfico existente sobre la Policitemia vera, su fisiopatología, enfoque terapéutico actual y las nuevas alternativas médicas disponibles para su tratamiento, todo lo anterior en la base de datos de la Universidad Pontificia Bolivariana, utilizando motores de búsqueda como lo son PubMed, Clinical Key, SciELO y Science Direct.* **Conclusión:** *es de vital importancia el estudio y la comprensión de la fisiopatología de la Policitemia vera para llegar, en un futuro, a la instauración de nuevas alternativas terapéuticas para los pacientes que la padecen y no responden a terapias tradicionales, pues aún no existe cura para esta condición hematológica y actualmente su enfoque terapéutico se centra principalmente, en controlar, mitigar y prevenir las complicaciones asociadas a la misma.*

**Palabras clave:** *policitemia vera, hidroxíúrea, enfermedades melodisplásicas-mieloproliferativas.*

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 18 N° 2, Julio-Diciembre 2018, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Correa Saavedra M.A., Ruiz Mejía C.

- 1 Estudiante de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78B # 72A-109, Medellín, Colombia. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, teléfono +57(4) 4488388. e-mail: mariaa.correa@upb.edu.co. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8873-816X/print>
- 2 Estudiante de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Calle 78B # 72A-109, Medellín, Colombia. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, teléfono +57(4) 4488388. e-mail: camilo.ruiz@upb.edu.co. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8151-0787?lang=en>

Correa-Saavedra MA, Ruiz-Mejía C. Policitemia vera: presentación clínica, diagnóstico y nuevos abordajes terapéuticos. Arch Med (Manizales) 2018; 18(2):421-31. DOI: <https://doi.org/10.30554/archmed.18.2.2681.2018>

## Polycythemia Vera: clinical presentation, diagnosis and new therapeutic approaches

### Summary

**Introduction:** *myeloproliferative disorders such as Polycythemia vera (PV) belonging to the classic Philadelphia negative group, are an area of internal medicine and hematology that requires a closer look, in order to offer a clinical, diagnostic and therapeutic approach of a broad, pertinent and updated nature. Thus it would be feasible to offer alternatives to individuals who do not respond or do not have an indication to apply a conventional treatment.* **Objective:** *to collect the characteristic or most important clinical elements of the Polycythemia Vera and to contextualize the existing or available therapeutic options and the new alternatives in development, from different basic medical disciplines such as molecular biology and the area of immunology.* **Materials and methods:** *an exhaustive review of existing bibliographic material on Polycythemia Vera, its physiopathology, current therapeutic approach and the new medical alternatives available for its treatment, was carried out during the second semester of 2017 and the first quarter of 2018. This was made under the license of Universidad Pontificia Bolivariana database, using search engines such as PubMed, Clinical Key, SciELO and Science Direct.* **Conclusion:** *the study and understanding of the pathophysiology of Polycythemia Vera is of vital importance to reach the establishment of new therapeutic alternatives for patients who suffer it and do not respond to traditional therapies, as there is still no cure for this hematological condition and currently, its therapeutic approach is mainly focused on controlling, mitigating and preventing complications associated with it.*

**Key words:** *polycythemia vera, hydroxyurea, myelodysplastic-myeloproliferative diseases.*

### Introducción

La Policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa (MPN) perteneciente al grupo clásico filadelfia negativo [1], 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 [2-4]. En este escrito se pretende realizar una revisión narrativa de la literatura

actual sobre esta patología hematológica, sus características clínicas y de laboratorio, además de su enfoque terapéutico tradicional y alternativo.

La gran mayoría de los pacientes que padecen PV albergan una mutación en la tirosin cinasa JAK2 (Janus kinase 2), aproximadamente el 96% y el 3% presentan mutaciones activadoras somáticas en el exón 14 y 12 del mismo gen, respectivamente [1]. Los pacientes que

poseen la mutación del exón 12 del gen JAK2, suelen presentar una mielopoyesis eritrocítica predominante, niveles bajos de eritropoyetina en suero y una edad menor al momento del diagnóstico [2]. Ahora bien, los pacientes que carecen de ambas características son extremadamente raros y las mutaciones atípicas de la línea germinal del gen JAK2 (V617F), pueden ser responsables de cooperar con este y también de una eritrocitosis hereditaria. [1,5-7].

Esta clase de neoplasma mieloproliferativo puede darse en 1 a 40 por cada 100.000 individuos, con mayor prevalencia en la población masculina [8]. Su edad media de presentación ronda los 65 años; esta clase de desórdenes son poco comunes en personas menores de 50, el patrón de herencia familiar se da únicamente en casos raros [8]. Sin embargo, en adultos, la adquisición esporádica de una mutación compatible con síndromes mieloproliferativos por parte de una célula madre hematopoyética no garantiza su expansión clonal a expensas de las células madre no afectadas [9]. En Colombia, la edad promedio al momento del diagnóstico de PV es de 60 años, con predominio de pacientes de sexo masculino (70,9%) [10]. El 48% de los pacientes que sufren esta enfermedad refieren ser sintomáticos, de los cuales sólo el 3,91% presentan 3 o más síntomas [10].

Teniendo en cuenta que la PV es un desorden hematológico raro, es necesario profundizar en las temáticas pertinentes, de modo que sea posible ofrecer un abordaje clínico, diagnóstico y terapéutico amplio, que supla las necesidades de los pacientes y que ofrezca también, alternativas a quienes no pueden recibir un tratamiento convencional por múltiples factores. Es de esta forma en que será factible reducir la mortalidad ocasionada por esta enfermedad.

## Materiales y métodos

Se realizó una recolección bibliográfica durante el segundo semestre del 2017 y el primer trimestre de 2018 mediante motores

de búsqueda como SciELO, PubMed, Clinical Key, Science Direct, entre otros, bajo la licencia de la Universidad Pontificia Bolivariana. La literatura utilizada para la construcción de este artículo se relaciona con los desórdenes mieloproliferativos y en concreto, la policitemia vera, su epidemiología, presentación clínica, tratamiento convencional y opciones terapéuticas alternativas. Se incluyeron artículos en español e inglés con publicación entre 2004 y 2018. Las palabras de búsqueda en español fueron: policitemia vera, hidroxiúrea, enfermedades mielodisplásicas-mieloproliferativas y las palabras de búsqueda en inglés fueron: polycythemia vera, hydroxyurea, myelodysplastic-myeloproliferative diseases.

## Desarrollo

### Fisiopatología

Las MPN, son desordenes únicos de las células madre de la médula ósea, que comparten mutaciones que activan las señales de las vías de transducción responsables de la hematopoyesis [9]. Estas mutaciones llevan a recuentos celulares elevados en sangre periférica asociados a hallazgos normales en médula ósea, a diferencia de los síndromes mielodisplásicos que se caracteriza por la presencia de hallazgos anormales o displásicos en médula ósea que lleven a diferentes grados de citopenia [11]. La MPN más frecuente es la PV, consecuencia en la mayoría de los casos a mutaciones genéticas de ganancia de función la tirosín cinasa JAK2 y en casos más raros de los genes CALR o LNK [10]. La mutación del gen JAK2 consiste en la sustitución de una valina en la posición 617 por fenilalanina (8)b (JAK2V617F), la cual se ha asociado a otras MPN como la trombocitopenia esencial, y la mielofibrosis primaria [12-16].

### Vía de señalización JAK-STAT

Las quinasas Janus (JAK) son una familia de tirosín quinasas que actúan a través de la fosforilación de factores transductores y ac-

tivadores de la señal de transcripción (STAT por sus siglas en inglés); esta familia incluye las siguientes enzimas: JAK1, JAK2, JAK3, y Tyk2; después de la fosforilación los factores STAT se dimerizan a través de su dominio SH2 y se traslocan al núcleo, donde actúan como factores de transcripción. Estas vías regulan cómo los receptores de citoquinas o factores de crecimiento transducen señales intracelulares, controlando la proliferación, diferenciación, migración, y apoptosis de diferentes líneas celulares, de ahí su asociación con diferentes MPN [9]. Sin embargo esta mutación no puede ser la única causa de esta condición ya que su presencia se solapa sustancialmente con otras MPN, adicionalmente evidencia reciente sugiere que factores genéticos y epigenéticos adicionales están involucrados en el desarrollo de este trastorno [16-19].

### **Mecanismo de trombogénesis**

Los mecanismos de trombogénesis en los pacientes con PV siguen sin esclarecerse, sin embargo se conoce que el incremento del hematocrito acerca a las plaquetas a la pared de los vasos, y se ha demostrado que aumenta la probabilidad de colisión de paredes adhesivas mediadas por la unión de plaquetas al factor de Von Willebrand y el colágeno [20]. Además, bajo dichas condiciones las fuerzas de cizallamiento se exacerban gracias a la presencia de un hematocrito elevado y la afectación de las arterias de mediano calibre por el estrechamiento ocasionado por fenómenos ateroscleróticos; [20] es factible que la señalización constitutiva activa de la JAK2 genere la activación directa de trombocitos y granulocitos, e indirectamente pueda llevar a la activación endotelial gracias a la unión de leucocitos y plaquetas con las células endoteliales, lo cual desencadena fenómenos trombóticos [20].

### **Presentación clínica y diagnóstico**

A pesar de estar clasificada como una neoplasia, la expectativa de vida de los pacientes con PV no es sustancialmente inferior a la de

la población general, sin embargo los trastornos vasculares (trombosis y hemorragia) y la transformación a mielofibrosis o leucemia son las principales complicaciones asociadas a esta condición [21]. La PV puede permanecer clínicamente silenciosa, el 40% de los pacientes relatan síntomas debilitantes. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad incluyen síntomas constitucionales (fatiga, prurito y sudores nocturnos), síntomas microvasculares (cefalea, aturdimiento, parestesias acrales, eritromelalgia –síndrome clínico caracterizado por con aumento de la temperatura de la piel y dolor de carácter urente localizado en las extremidades– así como dolor torácico atípico), y complicaciones macrovasculares (trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, accidentes cerebrovasculares, angina inestable e infarto agudo de miocardio) [22]. Aproximadamente el 70% de los pacientes refieren la presencia de prurito acuagénico, que es aquel que es provocado por el contacto con agua. Los hallazgos anormales más comunes en el examen físico de quienes padecen de PV incluyen: esplenomegalia (presente en aproximadamente el 30% a 40% de los pacientes), plétora facial (67% de los pacientes) y hepatomegalia (40% de los pacientes) [4, 23, 24].

Se ha demostrado la existencia de una asociación entre una mayor supervivencia y la presentación de prurito por parte de los pacientes. Esto podría reflejar una disminución en el tiempo de espera para el tratamiento de la enfermedad derivado de un diagnóstico precoz basado en la sintomatología. No obstante, también es signo de una biología favorable subyacente, como lo sugiere su previa relación con una menor incidencia de trombosis arterial [25]. Otro signo de la enfermedad que se ha relacionado con un buen pronóstico, es la trombocitosis, si bien su impacto no es tan determinante. [25] Por otro lado, un factor de riesgo que influye de manera significativa en el progreso de la enfermedad es el tabaquismo, puesto que propicia tanto la eritropoyesis acelerada, como la leucocitosis,

que son hallazgos característicos de esta patología [26].

Para realizar un diagnóstico acertado de PV se recomienda seguir los criterios planteados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que se muestran en la Tabla 1.

**Criterios mayores:** 1. Hemoglobina >16,5 g/dl en hombres o >16 g/dl en mujeres, o hematocrito >49% en hombres y >48% en mujeres, o aumento de la masa de glóbulos rojos (25% mayor del valor esperado), 2. biopsia de médula ósea que muestre hiperplasia y crecimiento trilineal (panmielosis) para la edad del paciente, incluyendo además una proliferación a nivel de eritrocitos, granulocitos y megacariocitos, siendo estos últimos de carácter maduro y pleomórfico, 3. presencia de mutación del gen JAK2 (V617F) o de su exón 12 [2].

**Criterio menor:** niveles séricos disminuidos de eritropoyetina [2]

El diagnóstico de PV requiere el cumplimiento de los tres criterios mayores o de dos criterios mayores más el criterio menor. [2] Sin embargo, la biopsia de médula ósea puede ser no requerida en casos de eritrocitosis: niveles de hemoglobina > 18,5 g/dl en hombres (hematocrito de 55,5%) o > 16,5 g/dl en mujeres (hematocrito de 49,5%), si el criterio mayor número 3 y el criterio menor están presentes [1,2].

Las complicaciones de la enfermedad a las cuales se les atribuye el mayor índice de mortalidad son precisamente, las trombóticas puesto que son las responsables del 45% de las muertes en pacientes con PV [26]. En adición, se ha documentado una fuerte conexión entre complicaciones arteriales isquémicas y la PV [27,28]. La alta frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes con esta patología puede no estar únicamente relacionada con un hematocrito incrementado, sino también con cifras tensionales arteriales elevadas y el desarrollo de daño de órgano blanco a raíz de la afección directa de la función ventricular izquierda como impacto desencadenado por

una alteración de la morfología miocárdica [27]. Estas complicaciones parecen estar relacionadas con una meta terapéutica para el hematocrito superior al 45% debido a que estas cifras se asocian con cuatro veces la tasa de muerte por causas de origen cardiovascular u ocasionadas por trombosis masivas [3,28,29].

La estratificación de riesgo potencial de trombosis en pacientes con PV se hace principalmente a partir de dos factores: una edad mayor a 60 años e historia clínica de eventos trombóticos previos. Se dice que un paciente es clasificado como de alto riesgo cuando cumple ambos criterios, y se considera de bajo riesgo cuando dichos criterios se encuentran ausentes [12,30]. Un hematocrito elevado y la presencia de leucocitosis, mas no de trombocitosis, se han asociado también al desarrollo de complicaciones relacionadas a trombosis [21,28,31,32].

Recientemente, se ha asociado a las mutaciones de la JAK2 V617F con la trombosis de la vena esplácnica en mujeres que suelen ser de edades menores a las esperadas en pacientes con PV y alto riesgo de eventos trombóticos [33].

## Tratamiento (Figura 1)

En la actualidad no existe cura conocida para la PV y el tratamiento está dirigido a prevenir eventos trombóticos y hemorrágicos a través de flebotomías, con el objetivo de mantener un hematocrito < 45% y el uso de aspirina a bajas dosis; en los casos en los cuales es necesaria la citorreducción (alto riesgo de trombosis e hipermieloproliferación), las hidroxycarbamidas como la hidroxiúrea son la primera línea de tratamiento en la mayoría de los casos [34-36].

Debido a que la trombosis es la complicación más frecuente, el tratamiento de elección dependerá en gran medida del riesgo de presentar esta complicación, siendo la edad mayor a 60 años y la historia de episodios previos de trombosis los principales predictores de complicaciones vasculares [20,34,37,38].

Tabla 1. Criterios diagnósticos para policitemia vera [2,51].

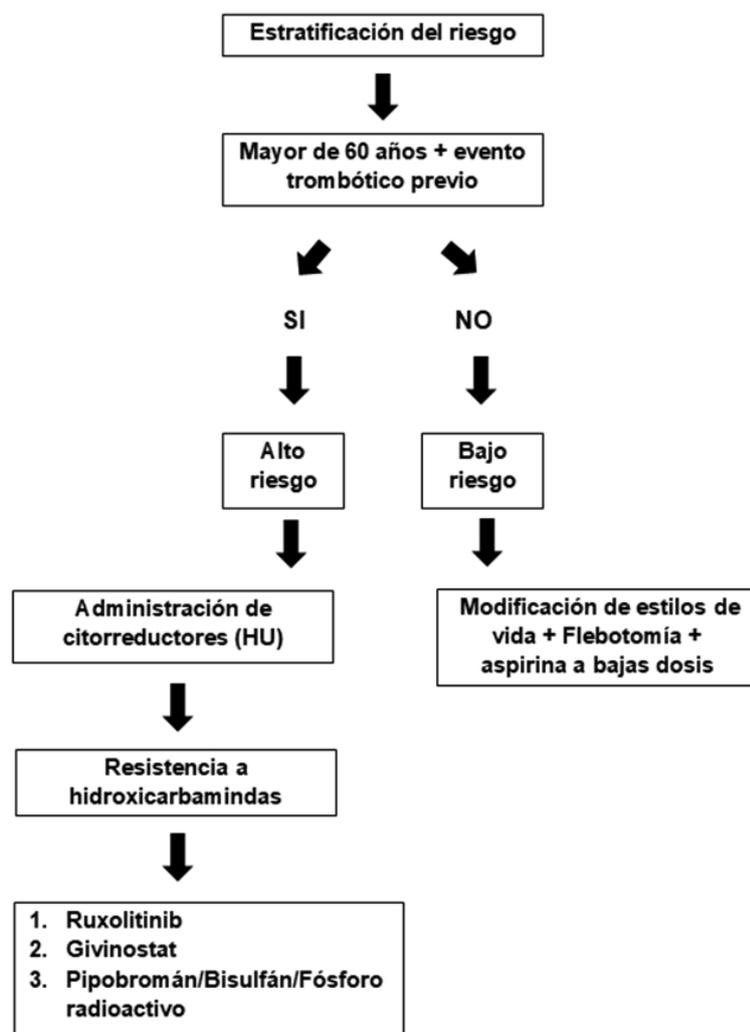
<b>Criterios de la Organización Mundial de la Salud (2016)</b> *El diagnóstico de PV requiere la presencia de los 3 criterios mayores, o de los 2 primeros criterios mayores mas 1 criterio menor.
<b>Criterios mayores</b>
Hemoglobina > 16,5 g/dl en hombres y > 16 g/dl en mujeres o, hematocrito > 49% en hombres y > 48% en mujeres o, aumento de la masa de glóbulos rojos (un 25% por encima del valor predictivo normal). Biopsia de médula ósea que muestre hiper celularidad para la edad con crecimiento trilineal (panmielosis), que incluye proliferación eritroide, granulocítica y megacariocítica marcada, con megacariocitos pleomórficos maduros. Presencia de mutaciones del exón 12 del gen JAK2 o del gen JAK2 V617F
<b>Criterios menores</b>
1. Nivel subnormal de eritropoyetina sérica.
<b>Criterios del Comité Británico de Estándares en Hematología (2007)</b>
Policitemia vera JAK2-positiva *El diagnóstico requiere la presencia de ambos criterios.
A1. Hematocrito elevado (> 0,52 en hombres, > 0,48 en mujeres) o aumento de la masa de glóbulos rojos (> 25% del valor predictivo normal). A2. Mutación en el gen JAK2
Policitemia vera JAK-2 negativa *El diagnóstico requiere A1 + A2 + A3 + ya sea otro criterio A o dos criterios B.
A1. Aumento de la masa de glóbulos rojos (> 25% del valor predictivo normal) o, hematocrito $\geq$ 0,60 en hombres y $\geq$ 0,56 en mujeres. A2. Ausencia de la mutación en el gen JAK2. A3. Ningún caso de eritrocitosis secundaria. A4. Esplenomegalia palpable. A5. Presencia de un anomalía genética adquirida (excluyendo BCR-ABL) en células hematopoyéticas.
B1. Trombocitosis (conteo de plaquetas > 450 x 10 <sup>9</sup> /l). B2. Leucocitosis a raíz de neutrofilia (conteo de neutrófilos > 10 x 10 <sup>9</sup> /l en no fumadores o > 12,5 x 10 <sup>9</sup> /l en fumadores). B3. Evidencia radiológica de esplenomegalia. B4. Colonias eritroides endógenas o eritropoyetina sérica baja

En los pacientes de bajo riesgo (edad < 60 años sin antecedentes de trombosis) el tratamiento incluye las siguientes intervenciones:

- **Modificación del estilo de vida y control de factores de riesgo cardiovascular:** interrupción de tabaquismo, control de presión arterial, glucosa sanguínea, niveles de colesterol, etc [20,39].
- **Flebotomía:** suele iniciarse como la remoción diaria o interdiaria de 250-500 mL

de sangre y esta debe continuarse hasta lograr un hematocrito entre 40-45%. En pacientes de edad avanzada o aquellos con riesgo cardiovascular la frecuencia y volumen de sangre removida pueden variar [20,39].

- **Dosis bajas de aspirina:** se utilizan dosis bajas de 100 mg/día, las cuales se han asociado a una disminución significativa de los eventos de trombosis sin incremento en las tasas de sangrado mayor [20,39].



**Figura 1.** Esquema terapéutico para la policitemia vera.  
Fuente: los autores.

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 [20,32]. La hidroxiúrea es el agente citorreductor de primera línea, suele comenzarse a dosis de 15-20 mg/día hasta lograr respuesta terapéutica; [40,41] los principales efectos adversos de la hidroxiúrea incluyen neutropenia, anemia macrocítica, úlceras orales y en miembros inferiores y le-

siones cutáneas [40,41]. Otro agente citorreductor es el Interferón  $\alpha$  que suele usarse como alternativa a la hidroxiúrea [20,32,40,41].

### Opciones terapéuticas alternativas

Aproximadamente el 16 a 24% de los pacientes con PV tratados con hidroxycarbamidas desarrollan resistencia/intolerancia a estos medicamento [42].

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

Después de 3 meses de uso de hidroxiúrea a dosis  $\geq 2$  g/d y cualquiera de los siguientes criterios:

- Necesidad de flebotomía para mantener un hematocrito  $<45\%$  [42, 43].
- Mieloproliferación descontrolada: conteo de plaquetas  $> 400$  x /L y WCB  $> 10$  x /L [42,43].
- Incapacidad para reducir la esplenomegalia masiva  $>50\%$  mediante palpación o resolver síntomas relacionados con la esplenomegalia

[42,43].

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

- Conteo absoluto de neutrófilos (ANC)  $< 1.0$  x /L [42,43].
- Conteo de plaquetas  $< 100$  x /L [42,43].
- Hb  $< 100$  g/L [42,43].

#### Uso de hidroxiúrea a cualquier dosis:

- Presencia de úlceras en las piernas o de cualquier otra toxicidad no hematológica relacionada con la HU [42,43].

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 1-2 [20]. Vannucchi *et al.* encontraron en un estudio que los pacientes con PV avanzada (curso mayor a 10 años) que fueron tratados con este fármaco en un promedio de 21 meses, lograron un hematocrito inferior a 45%, más del 50% de reducción del tamaño del bazo, normalización de la leucocitosis y trombocitosis, es decir, una respuesta completa al tratamiento [20]. Los pacientes también obtuvieron una mejoría significativa en la sintomatología y han reportado un menor número de eventos adversos [43]. El estudio clínico aleatorizado fase 3 Response trial de Ruxolitinib versus la mejor terapia disponible demostró que en pacientes con PV 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 [43-45].

Otra clase de nuevos agentes dirigidos que se están probando en pacientes con PV resistentes a la HU 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 [16]. Según Rambaldi *et al.*, el Givinostat, un inhibidor de la HDAC con especificidad por el gen JAK2, administrado 50 mg BID ha sido bien tolerado por los pacientes; [46] 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 [46]. Otras toxicidades asociadas incluyen anemia, trombocitopenia y fatiga [16]. 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 [46].

Un 75% de los pacientes que recibieron este tratamiento demostraron una reducción en la esplenomegalia y un 54% ha tenido respuesta clínica luego de 12 semanas de tratamiento [46]. El estudio fase II realizado por Finazzi *et al.* sobre la combinación de Givinostat con HU muestra como resultado que dicha combinación terapéutica tiene una actividad modesta (tasa de respuesta global del 50%) en pacientes con PV que no respondieron a la dosis máxima tolerada de HU [47]. 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 [48]. 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 HU o INF-alfa [48]. Sin embargo, debido al potencial inductor de leucemia de estos medicamentos, la baja tasa de progresión de la PV 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 [49]. Un estudio poblacional realizado en Suecia por Björkholm *et al.* demostró que el uso de dos o más líneas de terapia citorreductora (comúnmente HU seguido de agentes alquilantes), se asoció con un aumento de 2,9 veces en la tasa de transformación celular [50].

## Conclusiones

Si bien la PV es una patología rara para la cual aún no existe cura y cuyo tratamiento se centra principalmente en controlar y prevenir las complicaciones asociadas a ella, actualmente, es de vital importancia estudiar su fisiopatología y con ello llegar a la comprensión de la etiología de la misma, y los posibles blancos terapéuticos

alternativos, además de la historia natural de la enfermedad dado que se trata de una condición claramente incapacitante y que se desarrolla en edades avanzadas, lo que se correlaciona con el aumento cada vez mayor de la sobrevida en los pacientes y el incremento de la prevalencia de las enfermedades de carácter crónico hoy en día.

En pacientes con PV, el uso de hidroxycarbamidas suele ser la tratamiento de primera elección, sin embargo, la inmunología y la biología molecular han abierto nuevas puertas en este campo, puesto que su visión hacia una aproximación terapéutica con medicamentos como lo son el

Ruxolitinib y Givinostat, se centra en atacar o resolver la problemática de raíz y no ejercer una óptica paliativa como anteriormente se había considerado. En adición, es posible brindar alternativas a aquellos pacientes que no responden de manera adecuada al tratamiento estándar.

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Fuentes de financiación:** no se contó con financiación externa para la elaboración de este manuscrito.

## Literatura citada

- Nazha A, Khoury JD, Verstovesk S, Daver N. **Second line therapies in polycythemia vera: What is the optimal strategy after hydroxyurea failure?** *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 105:112-117. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.013.
- Rumi E, Cazzola E. **Diagnosis, risk stratification, and response, evaluation in classical myeloproliferative neoplasms.** *Blood Adv* 2017; 129(6):680-692. DOI: 10.1182/blood-2016-10-695957.
- Zimran E, Hoffman R, Kremyanskaya M. **Current approaches to challenging scenarios in myeloproliferative neoplasms.** *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;1-12. DOI: 10.1080/14737140.2018.1457441.
- Spivak JL. **Polycythemia Vera.** *Curr Treat Options Oncol* 2018; 19(2):12(2):12. DOI: 10.1007/s11864-018-0529-x.
- Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR. **JAK2 Exon 12 Mutations in Polycythemia Vera and Idiopathic Erythrocytosis.** *N Eng J Med* 2007; 356:459-468. DOI: 10.1056/NEJMoa065202.
- Kralovics R, Passamnti F, Busser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg J.R. **A Gain-of Function Mutation of JAK2 in Myeloproliferative Disorders.** *N Eng J Med* 2005; 352:1779-1790. DOI: 10.1056/NEJMoa051113.
- Campbell PJ, Green AR. **Mechanisms of Disease: The Myeloproliferative Disorders.** *N Eng J Med* 2006; 355:2452-2466. DOI: 10.1056/NEJMra063728.
- Parnes A, Ravi A. **Polycythemia and Trombocytosis.** *Prim Care Clin Office Pract* 2016; 43(4):589-605. DOI: 10.1016/j.pop.2016.07.011.
- Spivak L. **Myeloproliferative Neoplasms.** *N Engl J Med* 2017; 376:2168-2181. DOI: 10.1056/NEJMra1406186.
- Abello V, Quintero G, Espinosa D, Solano MH, Casas CP, Saavedra D. **Description of the clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms (MPNs).** *Acta Med Colomb* 2017; 42(1):35-41.
- Meier B, Burton JH. **Myeloproliferative Disorders.** *Hematol Oncol Clin North Am* 2017; 31(6):1029-1044. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.08.007.
- Patterson-Fortin J, Moliterno AR. **Molecular Pathogenesis of Myeloproliferative Neoplasms: Influence of Age and Gender.** *Curr Hematol Malign Rep* 2017; 12(5):424-31. DOI: 10.1007/s11899-017-0411-0.
- Tefferi A, Vladiman JW. **Mechanisms of Disease: Myelodysplastic Syndromes.** *N Eng J Med* 2009; 361:1872-1885. DOI: 10.1056/NEJMra0902908.
- Krause DS, Van Etten RA. **Mechanisms of Disease: Tyrosine Kinases as Targets for Cancer Therapy.** *N Eng J Med* 2005; 353:172-187. DOI: 10.1056/NEJMra044389.
- Tefferi A, Pardanani A. **Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review.** *JAMA Oncol* 2015; 1(1):97-105. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.89.
- Stein BL, Moliterno AR. **Primary Myelofibrosis and the Myeloproliferative Neoplasms: The Role of Individual Variation.** *JAMA* 2010; 303(24):2513-2518. DOI: 10.1001/jama.2010.853.
- Spivak JL, Considine M, Williams DM, Talbot CC Jr, Rogers O, Moliterno AR, Jie C, Ochs MF. **Two clinical phenotypes in polycythemia vera.** *N Engl J Med* 2014;371(9):808-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1403141.

18. O' Shea J.J, Holland S.M., Staudt L.M. **Mechanisms of Disease: JAKs and STATs in Immunity, Immunodeficiency, and Cancer.** *N Eng J Med* 2013; 368:161-170. DOI: 10.1056/NEJMra1202117.
19. Chen G, Prchal JT. **Polycythemia vera and its molecular basis: An update.** *Best Pract Res Clin Hematol* 2006; 19(3):387-397. DOI: 10.1016/j.beha.2005.07.003.
20. Kroll MH, Michaelis LC, Verstovsek S. **Mechanisms of thrombogenesis in polycythemia vera.** *Blood Rev* 2015; 29:215-221. DOI: 10.1016/j.blre.2014.12.002.
21. Choi CW, Bang SM, Jang S, Jung CW, Kim HJ, Kim HY, et al. **Guidelines for the management of myeloproliferative neoplasms.** *Korean J Intern Med* 2015;30(6):771-88. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.6.771.
22. Falchi L, Newberry KJ, Verstovsek S. **New Therapeutic Approaches in Polycythemia Vera.** *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15(S1):S27-S33. DOI: 10.1016/j.clml.2015.02.013.
23. Sirhan S, Busque L, Foltz L, Grewal K, Hamm C, Laferrriere N. **Evolving Therapeutic Options for Polycythemia Vera : Perspectives of the Canadian Myeloproliferative Neoplasms Group.** *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15(12):715-727. DOI: 10.1016/j.clml.2015.07.650.
24. Barbui T, Finazzi G, Marchioli R. **Current Treatment Approaches of Polycythemia Vera.** *Clin Leuk* 2006; 1(1):41-46. DOI: 10.3816/CLK.2006.n.007.
25. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F. **Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: and international study.** *Leu* 2013; 27(9):1874-1881. DOI: 10.1038/leu.2013.163.
26. Hasselbach HC. **Smoking as a contributing factor for development of polycythemia vera and related neoplasms.** *Leuk Res* 2015; 39:1137-1145. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.09.002.
27. Dobrowolski P, Klisiewicz A, Prejbisz A, Sikorska A, Wójcicki J, Lewandowski J. **Reduced left ventricular strain is related to blood parameters in patients with polycythemia vera.** *Int J Cardiol Heart Vasc* 2016; 226:34-37. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.048.
28. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cillonì D. **Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera.** *N Engl J Med* 2013; 368:22-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1208500.
29. Stein BL, Moliterno AR, Tiu RV. **Polycythemia vera disease burden: contributing factors, impact on quality of life, and emerging treatment options.** *Ann Hematol* 2014; 93(12):1965-76. DOI: 10.1007/s00277-014-2205-y.
30. De Stefano V, Za T, Rossi E, Elli E, Vannucchi AM, Ruggeri M. **Recurrent Venous Thrombosis in Patients with Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia.** *Clin Leuk* 2007; 1(6):339-344. DOI: 10.3816/CLK.2007.n.027.
31. Schafer AI. **Current Concepts: Thrombocytosis.** *N Eng J Med* 2004; 350: 1211-1219. DOI: 10.1056/NEJMra035363.
32. Passamonti F. **Prognostic Factors and Models in Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis.** *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11(S1):S25-S27. DOI: 10.1016/j.clml.2011.01.002.
33. Akpan IJ, Stein BL. **Splanchnic Vein Thrombosis in the Myeloproliferative Neoplasms.** *Curr Hematol Malig Rep* 2018; 13(3):183-190. DOI: 10.1007/s11899-018-0446-x.
34. Passamonti F, Maffioli M, Mora B. **Therapy of polycythemia vera: is it time to change?** *Oncotarget* 2017; 8(61):102759-0. DOI:10.18632/oncotarget.22282.
35. Álvarez-Larrán A, Pérez-Encinas M, Ferrer-Marín F, Hernández-Boluda H J, Ramírez M, Martínez-López J. **Risk Of Thrombosis According To Need Of Phlebotomies In Patients With Polycythemia Vera Treated With Hydroxyurea.** *Hematol* 2017; 102:103-109. DOI: 10.3324/haematol.2016.152769.
36. Geyer L, Mesa RA. **Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how?** *Blood* 2014; 124:3529-3537. DOI: 10.1182/blood-2014-05-577635.
37. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C. **Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera.** *N Eng J Med* 2004; 350:114-124. DOI: 10.1056/NEJMoa035572.
38. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R. **Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet.** *Leukemia* 2018; 32:1057-1069. DOI: 10.1038/s41375-018-0077-1.
39. Barbui T, Finazzi MC, Finazzi G. **Front-line therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia.** *Blood Rev* 2012; 26(5):205-211. DOI: 10.1016/j.blre.2012.06.002.
40. Parasuraman S, Yu J, Paranagama D, Shrestha S, Wang L, Baser O, Scherber R. **Cytoreductive treatment patterns among US veterans with polycythemia vera.** *BMC Cancer* 2018;18(1):528. DOI: 10.1186/s12885-018-4422-6.
41. Lubberich RK, Walenda T, Goecke TW, Strathmann K, Isfort S, Brümmendorf TH, Koschmieder S, Wagner W. **Serum of myeloproliferative neoplasms stimulates hematopoietic stem and progenitor cells.** *PLoS One* 2018; 13(5):e0197233. DOI: 10.1371/journal.pone.0197233.

42. Basses C, Álvarez-Larrán A. **How to Treat Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera.** *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16(S1):S114-S123. DOI: 10.1016/j.clml.2016.02.029.
43. Passamonti F. **How I treat polycythemia vera.** *Blood* 2012; 120:275-284. DOI: 10.1182/blood-2012-02-366054.
44. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F. **Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera.** *N Engl J Med* 2015; 372(5):426-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1409002.
45. Sekhar M, McVinnie K, Burroughs AK. **Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms.** *Br J Haematol* 2013; 162(6):730-47. DOI: 10.1111/bjh.12461.
46. Rambaldi A, Dellacasa CM, Finazzi G, Carobbio A, Ferrari ML, Guglielmelli P. **A pilot study of the Histone-Deacetylase inhibitor Givinostat in patients with JAK2V617F positive chronic myeloproliferative neoplasms.** *Br J Hematol* 2010; 150:446-455. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08266.x.
47. Finazzi G, Vannucchi AM, Martinelli V, Ruggeri M, Noblle F, Specchia G. **A phase II study of Givinostat in combination with hydroxycarbamide in patients with polycythaemia vera unresponsive to hydroxycarbamide monotherapy.** *Br J Hematol* 2013; 161:688-694. DOI: 10.1111/bjh.12332.
48. Amaru Calzada A, Todoerti K, Donadoni L, Pellicoli A, Tuana G, Gatta R. **The HDAC inhibitor Givinostat modulates the hematopoietic transcription factors NFE2 and C-MYB in JAK2(V617F) myeloproliferative neoplasm cells.** *Exp Hematol* 2012; 40(8):634-45.e10. DOI: 10.1016/j.exphem.2012.04.007.
49. Sever M, Newberry KJ, Verstovsek S. **Therapeutic options for patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia refractory/resistant to hydroxyurea.** *Leuk Lymphoma* 2014; 55(12):2685-2690. DOI: 10.3109/10428194.2014.893310.
50. Björkholm M, Derolf ÅR, Hultcrantz M, Kristinsson SY, Ekstrand C, Goldin LR. **Treatment-Related Risk Factors for Transformation to Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Myeloproliferative Neoplasms.** *J Clin Oncol* 2011; 29:2410-2415. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.7542.
51. Geetha JP, Arathi CA, Shalini M, Srinivasa Murthy AG. **JAK2 Negative Polycythemia Vera.** *J Lab Physicians* 2010; 2(2):114-6. DOI:10.4103/0974-2727.72215.

