

Trabajo Fin de Grado

Universidad de La Laguna

Facultad de Ciencias de la Salud – Sección Medicina



**Importancia del diagnóstico precoz de la policitemia
vera: experiencia en un centro.**

Autor: Octavio Rubén Díaz Sánchez

Tutores: Sunil Lakhwani Lakhwani

José María Raya Sánchez

Servicio de Hematología y Hemoterapia

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	4
INTRODUCCIÓN	5
Concepto	5
Diagnóstico	6
Clínica	7
Pronóstico	7
Tratamiento	8
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y MÉTODO	13
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	27
¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?	28
BIBLIOGRAFÍA	29
Agradecimientos	32

RESUMEN

La policitemia vera es una enfermedad hematológica clonal que se engloba dentro del grupo de las neoplasias mieloproliferativas Filadelfia negativa, caracterizada fundamentalmente por un aumento de la masa eritrocitaria, junto a leucocitosis y trombocitosis. Esto se traduce en una mayor predisposición a desarrollar trombosis (principalmente accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, trombosis periférica arterial y venosa). Para prevenir la trombosis, el tratamiento fundamental consiste en mantener el hematocrito por debajo del 45%, para lo cual se emplean flebotomías y/o terapia citorreductora según el riesgo de cada paciente, además de ácido acetilsalicílico a dosis bajas de forma indefinida. Un retraso en el diagnóstico e instauración del tratamiento dirigido pueden suponer un mayor riesgo de aparición de eventos tromboticos. Algunos pacientes debutan o son diagnosticados de forma tardía cuando han sufrido trombosis, con poliglobulia ya presente en hemogramas previos.

En este trabajo revisamos de forma retrospectiva las historias clínicas de 56 pacientes diagnosticados de policitemia vera entre 1986 y 2018 en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, prestando especial atención al momento del diagnóstico, la presencia de eventos tromboticos y el momento de aparición, así como la presencia o no de poliglobulia previa al diagnóstico. Se registraron 18 trombosis, de las que 14 tuvieron lugar antes del diagnóstico de policitemia vera; en 7 de estos 14 casos se tenía constancia de una poliglobulia previamente al evento trombotico, alteración del hemograma que podría haber sido motivo de enviar al paciente al hematólogo para un diagnóstico más temprano y la instauración del tratamiento más precozmente. De los 4 pacientes que sufrieron trombosis durante la evolución de la enfermedad, dos de ellos habían abandonado el tratamiento profiláctico con antiagregantes. Los pacientes que desarrollaron trombosis previa al diagnóstico tuvieron una supervivencia menor que el resto de enfermos. Por el contrario, la antiagregación se asoció a una mayor supervivencia.

Palabras clave: Policitemia vera, trombosis, JAK2, neoplasia mieloproliferativa

ABSTRACT

Polycythemia vera is a clonal hematological disease that is included in the group of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms, characterized mainly by an increase in the erythrocyte mass, together with leukocytosis and thrombocytosis. These blood abnormalities translate into a greater predisposition to develop thrombosis (mainly cerebrovascular accidents, myocardial infarction, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, peripheral thrombosis, both arterial and venous). To prevent thrombosis, the main treatment consists of maintaining the hematocrit below 45%, for which phlebotomies and / or cytoreductive therapy are used according to the risk of each patient, in addition to acetylsalicylic acid at low doses indefinitely. A delay in the diagnosis and establishment of a directed treatment can suppose a greater risk of appearance of thrombotic events. Some patients debut or are diagnosed late when they have suffered thrombosis, with polyglobulia already present in previous blood counts.

In this work, we retrospectively reviewed the medical records of 56 patients diagnosed with polycythemia vera between 1986 and 2018 at the University Hospital Complex of the Canary Islands, paying special attention to the time of diagnosis, the presence of thrombotic events and the time of onset, as well as the presence or absence of polyglobulia prior to diagnosis. A total of 18 thromboses were recorded, of which 14 occurred before the diagnosis of polycythemia vera; in 7 of these 14 cases there was evidence of a polyglobulia prior to the thrombotic event, alteration of the blood count that could have been the reason for sending the patient to the haematologist for an earlier diagnosis and the initiation of treatment. Of the 4 patients who suffered thrombosis during the evolution of the disease, two of them had abandoned prophylactic treatment with antiplatelet agents. Patients who developed thrombosis prior to diagnosis had a lower survival than the rest of the patients. On the contrary, antiplatelet therapy was associated with greater survival.

Key words: Polycythemia vera, thrombosis, JAK2, myeloproliferative neoplasia

INTRODUCCIÓN

Concepto

La policitemia vera (PV) es una enfermedad hematológica que se engloba dentro de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) Filadelfia-negativas, grupo en que se encuentran además la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP) ⁽¹⁾. La PV es la más frecuente dentro del grupo, se estima que la prevalencia es de 44-57 por 100.000 personas, y la edad mediana de diagnóstico se sitúa en la sexta década de la vida con un ligero predominio masculino ⁽²⁾. Es un trastorno clonal de células madre progenitoras hematopoyéticas, que se traduce en una expansión de la masa de glóbulos rojos ⁽³⁾. La proliferación clonal no solo implica precursores eritroides, sino también en menor medida a los precursores comprometidos con las series granulocítica y megacariocítica ⁽⁴⁾. Se caracteriza por una tasa aumentada de trombosis y hemorragia. En la mayoría de los pacientes con PV, se encuentran mutaciones en el gen *JAK2* (mutación puntual *JAK2* V617F en exón 14 principalmente, exón 12 con mucha menor frecuencia). La mutación *JAK2* V617F da como resultado una sustitución de una valina por una fenilalanina en el residuo 617 que como consecuencia produce una activación constitutiva de la proteína JAK2. Esto provoca una activación permanente de esta vía de transducción de señales y, como resultado, un aumento de la masa eritrocitaria, acompañada frecuentemente de leucocitosis y trombocitosis ^(1,3,4).

La proliferación de glóbulos rojos da como resultado una hiperviscosidad sanguínea, que juega un papel central en la patogénesis de la trombosis en la PV, y a ello contribuyen además las anomalías funcionales en las plaquetas y los leucocitos ⁽¹⁾. Se ha postulado que los eritrocitos de los pacientes con PV y la mutación *JAK2* V617F, tienen una mayor adhesión endotelial. Asimismo, además de los factores de riesgo convencionales, según diversos estudios también se ha implicado la leucocitosis, las plaquetas activadas, una carga alélica elevada de *JAK2* V617F y tiempos de coagulación significativamente reducidos ⁽⁵⁾.

Diagnóstico

La clasificación OMS de los tumores hematopoyéticos, en su versión más reciente de 2016, establece unos criterios diagnósticos para la PV, dividiéndolos en criterios mayores y menores.

Criterios mayores:

1. Hemoglobina >165 g/L, o hematocrito >49% en hombres, Hemoglobina >160 g/L, o hematocrito >48% en mujeres. o, incremento en masa eritrocitaria.
2. Biopsia de médula ósea (BMO) que muestra hiper celularidad y panmielosis.
3. Presencia de la mutación *JAK2* V617F o de la mutación *JAK2* exon 12.

Criterio menor: niveles bajos de eritropoyetina sérica.

El diagnóstico requiere cumplir los tres criterios mayores, o los dos primeros criterios mayores y el criterio menor.

Anteriormente existían otros criterios diagnósticos, OMS 2008, que incluían valores de hemoglobina superiores a los de 2016 (185 g/L en hombres y 165 g/L en mujeres) como un marcador sustituto del aumento absoluto de la masa eritrocitaria ⁽³⁾. Otros grupos, como el que elaboró las guías inglesas (BCSH) usaron valores de hematocrito (superior a 52% en varones, 48% en mujeres) como marcador sustituto del aumento de la masa eritrocitaria ⁽⁶⁾. Hay que tener en cuenta que la medición de la masa eritrocitaria no se encuentra disponible en todos los centros.

Los umbrales de hemoglobina diagnósticos más bajos que establece la OMS 2016 pueden conducir a un mayor número de pacientes estudiados en el despistaje y diagnóstico de la PV y un mayor gasto. Sin embargo, dado que un diagnóstico precoz de estos pacientes puede prevenir potencialmente la aparición de trombosis al instaurar un tratamiento que reduzca eficazmente la cifra del hematocrito, parece justificada esta nueva clasificación ⁽³⁾.

Clínica

Los pacientes diagnosticados de PV presentan una tasa aumentada de fenómenos tromboembólicos. También se describen con mayor frecuencia que en la población general la trombosis venosa en sitios inusuales, como el territorio esplácnico (trombosis mesentérica o portal), síndrome de Budd-Chiari, trombosis de los senos venosos cerebrales y de la vena central de la retina. Además son comunes los síntomas microvasculares como problemas auditivos o visuales, parestesias o dolor de cabeza ⁽³⁾.

Los pacientes con PV experimentan fatiga en grado variable, prurito, síntomas derivados de la esplenomegalia, síntomas constitucionales y reducción de la calidad de vida. El prurito, típicamente “hidrogénico”, es una queja incapacitante manifestada por hasta el 70% de los pacientes, llegando en el 15% a limitar sustancialmente la calidad de vida de los pacientes, produciendo alteraciones del sueño, depresión y alteraciones en las relaciones laborales ⁽³⁾.

Se observan además otras complicaciones en la PV sin tratamiento, como son la hipertensión, hiperuricemia y gota, cálculos renales y eritromelalgia, todas ellas reducibles mediante una intervención temprana en la terapia de la PV ⁽⁴⁾.

A esto se le unen los efectos secundarios del tratamiento de la PV, así la fatiga puede empeorar con las flebotomías, pueden aparecer diferentes manifestaciones de la intolerancia de la hidroxiurea, toxicidad del interferón o la mayor reactivación del herpes zoster con el uso de ruxolitinib. Además se ha descrito un riesgo 3.44 veces mayor de neoplasias linfoproliferativas en comparación con la población general, y según registros, mayor prevalencia de todos los tipos de cáncer, en especial de melanoma maligno ⁽³⁾.

Pronóstico

Se ha avanzado mucho en la comprensión y el manejo de la PV, pero a pesar de ello el tratamiento no es curativo. Las principales causas de muerte en estos pacientes se deben a la aparición y recurrencia de eventos trombóticos y complicaciones cardiovasculares, seguidos de la progresión de la PV a mielofibrosis (MF) o la transformación a leucemia aguda (LA) mieloide ^(3,4).

El historial de trombosis es un criterio clave para la estratificación del riesgo en los pacientes con PV ⁽⁵⁾. Aproximadamente el 15% pueden sufrir un evento trombotico durante el curso de la enfermedad, siendo principalmente accidentes cerebro vasculares (ACV) como ataques isquémicos transitorios e ictus, infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, trombosis periférica arterial o venosa ⁽³⁾. En algunas series, los eventos tromboticos representan el 40% de las causas de mortalidad ⁽⁷⁾, y se han descrito tasas de trombosis de 2.7 a 3.8 por 100 personas y año. La mediana de supervivencia en algunos estudios es de 14.1 años ⁽⁴⁾.

El riesgo de transformación a MF presenta un riesgo acumulado después del diagnóstico de un 6% a los 10 años, 14% a los 15 y 26% a los 20 años. Dicha transformación conlleva un acortamiento de la supervivencia de una mediana de 6 años (*hazard ratio* 2,17). La transformación a LA se diagnostica por un aumento de blastos superior al 20% en médula ósea o en sangre periférica. Se estima un ratio de progresión a LA de un 2% a los 10 años, 5% a los 15 años, y más del 10% a los 20 años ⁽³⁾.

Actualmente la estratificación de riesgo que se sigue para tomar decisiones terapéuticas está diseñada para estimar la probabilidad de desarrollar complicaciones tromboticas, no las eventuales transformaciones a MF o LA. Los pacientes se clasifican de “bajo riesgo” (trombotico) si tienen menos de 60 años y no han tenido un episodio previo de trombosis, y de “alto riesgo” si tienen al menos 60 años y/o han presentado una trombosis previa al diagnóstico de PV ^(3,5).

Gracias a un mayor conocimiento de su fisiopatología, al diagnóstico temprano y un mejor manejo de la enfermedad, se puede suponer que la supervivencia media de los pacientes con PV continuará mejorando, sobre todo al reducir la tasa de trombosis, pues lamentablemente no podemos en la actualidad disminuir la tasa de progresión a MF o LA ⁽³⁾.

Tratamiento

Actualmente no existe cura para la PV, por lo que sigue siendo una NMP potencialmente mortal ⁽¹⁾. Como objetivos fundamentales del tratamiento se encuentran los siguientes ^(1,4):

1. Mejorar los síntomas relacionados con la enfermedad, la esplenomegalia y las complicaciones.
2. Prevenir la aparición o recurrencia de trombosis
3. Retrasar o prevenir la progresión a mielofibrosis o LA.
4. Aumentar la supervivencia.
5. Mejorar la calidad de vida.

Para ello se busca mantener el hematocrito por debajo del 45%, pues se ha demostrado que disminuye la viscosidad sanguínea asociada y se ha relacionado con una menor tasa de trombosis ⁽¹⁾, considerándose la variable clave para reducir el riesgo trombótico ⁽⁷⁾. Con este fin se realizan sangrías terapéuticas y/o terapia citorreductora de acuerdo con el riesgo de trombosis y las características de los pacientes ⁽¹⁾. En una primera visita se evalúan los factores de riesgo cardiovasculares y síntomas relacionados con la enfermedad, se administra baja dosis de ácido acetilsalicílico (AAS, antiagregante plaquetario) y se programan las sangrías terapéuticas; además se establece el grupo de riesgo trombótico al que pertenece el paciente para así instaurar tratamiento ⁽⁶⁾. La estratificación del riesgo es la base para decidir cuándo debe instaurarse la terapia citorreductora ⁽⁸⁾. Las terapias citorreductoras se reservan para pacientes con alto riesgo de trombosis (edad mayor de 60 años y/o antecedentes de trombosis previa), mientras que en los de bajo riesgo se usarán solo sangrías y AAS. Cuando la citorreducción está indicada se usa hidroxiurea (HU) como terapia de primera línea más empleada ⁽¹⁾. La terapia citorreductora está indicada en pacientes de bajo riesgo solamente para controlar leucocitosis progresiva y/o trombocitosis marcada (plaquetas por encima de 1-1.5 millones/mm³), esplenomegalia sintomática o síntomas incapacitantes ⁽³⁾.

Por tanto, los pilares básicos de la terapéutica en la PV son tres:

1-Sangrías terapéuticas: El objetivo es reducir el hematocrito por debajo del 45%, lo cual consigue una mejor supervivencia general, con escasos efectos secundarios. No existe consenso en cuanto al número aceptable de flebotomías que requiere un paciente, ya sea solas (en pacientes de bajo riesgo) o combinadas con citorreducción (en pacientes de alto riesgo). Se considera enfermedad inadecuadamente controlada si se requiere cualquier flebotomía tras tres meses con dosis óptima de hidroxiurea. La necesidad de un mayor número de sangrías para alcanzar el objetivo de un hematocrito < 45% se asocia a un mayor riesgo de trombosis ⁽⁷⁾.

2-AAS: Está recomendado el uso de AAS a dosis bajas a todos los pacientes con PV, a no ser que esté contraindicado ⁽³⁾. Ha demostrado que reduce significativamente el riesgo de eventos tromboembólicos vasculares arteriales y venosos no fatales, y la muerte por causas cardiovasculares, por lo que debe usarse en todos aquellos pacientes que la toleren sin sangrado o gastritis ⁽⁴⁾. En 2004 se publicó el ensayo ECLAP (Colaboración Europea sobre la Aspirina de Baja Dosis en la PV), proponiendo AAS a baja dosis para prevenir con seguridad las complicaciones trombóticas en pacientes con PV ⁽⁷⁾. También puede ser efectiva para reducir síntomas vasomotores, como en la eritromelalgia, dolores de cabeza y alteraciones oculares ⁽²⁾.

3-Hidroxiurea: Es un antimetabolito oral que inhibe la síntesis de ADN, utilizado como terapia citorreductora de primera línea en pacientes con PV. La tasa de respuesta completa ha sido de un 24%, y un 66% de respuesta parcial según los criterios de la *European Leukemia Net* (ELN), junto con menos eventos tromboembólicos ⁽⁴⁾. A la mayoría de los pacientes les va bien su uso durante toda la duración de la enfermedad. Entre un 15 a 20% de los pacientes desarrollan algo de intolerancia o se vuelven resistentes al tratamiento ⁽³⁾, aunque en otros estudios se describe hasta un 24% de resistencia o intolerancia. La resistencia a HU se ha relacionado con un aumento 5.6 veces más de muerte y aumento de riesgo 6.8 veces más de transformación a MF o LA, por lo que estos pacientes necesitan terapias alternativas ⁽⁴⁾. Actualmente, en los pacientes que no toleran la hidroxiurea se trata de usar una dosis más baja y de aumentar el número de sangrías terapéuticas para conseguir un hematocrito objetivo, aunque ello conlleva mayor deficiencia sintomática de hierro ⁽³⁾.

Ruxolitinib: Es el primer y único inhibidor de JAK2 que ha sido aprobado como tratamiento de segunda línea en pacientes con PV que son refractarios o intolerantes a la hidroxiurea. En este grupo de pacientes ha demostrado mejoría significativa en el control del hematocrito (sin necesidad de sangrías terapéuticas) y de la esplenomegalia, en comparación con la mejor terapia disponible ⁽⁴⁾. Si bien se trata de un fármaco muy bien tolerado, se ha registrado una mayor incidencia de reactivaciones del herpes zóster con respecto a otros tratamientos, así como cánceres de piel no melanoma ⁽³⁾.

Otros tratamientos: Mucho menos utilizados en la práctica diaria que los anteriores, incluyen el interferón alfa, el busulfán y el pipobroman, y se consideran de segunda línea.

Como resumen del tratamiento, todos los pacientes deben tener un hematocrito por debajo de 45% y tomar baja dosis de AAS para evitar las trombosis. En los pacientes de alto riesgo está indicado usar hidroxiurea como terapia de primera línea. Si hubiera intolerancia o resistencia se puede usar ruxolitinib, interferón pegiladoalfa o busulfán, pero su uso debe ser considerado caso por caso ⁽²⁾.

Un diagnóstico precoz de la PV es de gran importancia para minimizar el riesgo de trombosis, mediante la adopción rápida de medidas para controlar el hematocrito, instaurar terapia antiagregante y controlar factores de riesgo cardiovascular. Generalmente la sospecha diagnóstica de PV viene motivada por el hallazgo de una poliglobulia en un análisis realizado por otro motivo o por clínica relacionada con la PV. Sin embargo, en ocasiones hay un retraso importante desde el hallazgo de una poliglobulia en un análisis hasta la derivación al hematólogo para el estudio de dicha alteración. Y este retraso puede condicionar el desarrollo de un evento trombótico previo al diagnóstico de PV y por tanto antes de instaurar las medidas terapéuticas apropiadas de la enfermedad. Entendemos que esos eventos trombóticos que ocurren en ese período de tiempo entre el hallazgo de una eritrocitosis y el diagnóstico de PV serían evitables con una derivación temprana, un diagnóstico precoz y un tratamiento apropiado. Y es posible que esta disminución de eventos trombóticos se traduzca en un aumento de la supervivencia global.

HIPÓTESIS

El retraso en el diagnóstico de la policitemia vera y, por tanto, el retraso en las medidas terapéuticas para evitar eventos trombóticos implicaría el desarrollo de trombosis evitables que podrían condicionar una menor supervivencia.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Analizar los eventos trombóticos en los pacientes diagnosticados de policitemia vera, tanto los que ocurren antes del diagnóstico como los que ocurren durante la evolución.

Objetivo secundario:

- Descripción de los pacientes con policitemia vera de nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un análisis retrospectivo observacional en el Servicio de Hematología y Hemoterapia del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC), sin grupo control ni aleatorización o enmascaramiento. Se revisaron los registros médicos, usando tanto las historias en papel (solicitadas al Archivo Central del centro) como en el programa informático del hospital (SAP), de los pacientes adultos diagnosticados de PV entre 1986 y 2018. Se registraron los datos clínicos y biológicos de interés.

Sujetos:

Los sujetos objeto de estudio fueron aquellos pacientes diagnosticados de PV en el CHUC, que fueron seguidos y tratados en el servicio de Hematología de dicho centro. Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión: todos aquellos pacientes diagnosticados de PV y tratados por ello en este periodo de tiempo.
- Criterios de exclusión: se descartaron aquellos pacientes que no fueron diagnosticados en nuestro centro o aquellos cuyo seguimiento fue inferior a un año.

VARIABLES ANALIZADAS:

Fueron recogidas una serie de variables cuantitativas y cualitativas con el fin de responder a los objetivos del estudio.

VARIABLES AL DIAGNÓSTICO:

- Edad, sexo, edad a la que fue diagnosticada la PV
- Fecha de constatación de la poliglobulia (primera hemoglobina elevada >16 g/dl en mujeres o 16,5 g/dl en varones, registrada tanto en análisis realizado en el hospital como en Atención Primaria)
- Hemoglobina.
- Antecedente de trombosis en ausencia de poliglobulia (aquellos pacientes que tuvieron un evento trombótico sin poliglobulia previa registrada en el hemograma). Registrando el tipo de trombosis como ictus, infarto agudo

de miocardio (IAM), trombosis venosa profunda (TVP), trombosis arterial periférica y tromboembolismo pulmonar (TEP), u otra, así como la fecha del evento.

- Antecedente de trombosis coincidente con poliglobulia constatada en un hemograma previo (aquellos eventos trombóticos que suceden en la ventana desde que se constata la primera hemoglobina elevada hasta el momento en que es diagnosticada la PV por el servicio de hematología), incluyendo tipo y fecha del evento.
- Tiempo desde que se constata primera hemoglobina alta hasta el diagnóstico de PV
- Fecha en que se diagnostica PV
- Análisis del gen *JAK2*
- Cifra de leucocitos, hemoglobina, hematocrito y plaquetas
- Signos y síntomas (prurito, eritromelalgia, cefaleas, HTA, síntomas oftalmológicos, parestesias, síntomas ORL, esplenomegalia palpable en la exploración, esplenomegalia en centímetros medible en prueba de imagen)
- Niveles de EPO y LDH séricas.
- Riesgo de trombosis (definidos como alto riesgo aquellos pacientes mayores de 60 años o que sufrieron un evento trombótico previo, y como bajo riesgo el resto de pacientes que no cumplen ninguna de estas características).

Variables terapéuticas y evolutivas:

- Requerimiento y realización de flebotomías
- Antiagregación
- Citorreducción con hidroxiurea
- Otros tratamientos empleados para el manejo de la PV
- Transformación a mielofibrosis
- Transformación a leucemia aguda
- Trombosis durante la evolución (aquellos pacientes que sufrieron algún evento trombótico una vez diagnosticado y/o tratado por el servicio de hematología), incluyendo fecha y tipo de trombosis.

- Se registró además la última fecha de seguimiento (tanto por última visita o consulta realizada en la evolución como por exitus) y motivo de exitus si procede

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado mediante el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, Illinois, USA) versión 15.0 para Windows.

Se calcularon las medias, medianas, desviaciones estándar y extremos en las variables cuantitativas, y los porcentajes en las variables cualitativas. Se usó el test de Chi-cuadrado para la comparación de variables cualitativas. Para la supervivencia global se usó el Long Rank Test y las curvas de Kaplan Meier.

RESULTADOS

➤ Características de los pacientes al diagnóstico

Se estudiaron 56 pacientes, 24 mujeres y 32 hombres diagnosticados de PV en nuestro centro. La edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 61 años, con un rango entre 28 y 83 años. El 61,5% de los pacientes tenía una edad superior o igual a 60 años, y se estimó un alto riesgo de trombosis (edad ≥ 60 y/o evento trombótico previo) al diagnóstico, en el 64,3% de los pacientes.

Los pacientes diagnosticados tenían una hemoglobina media al diagnóstico de 18,3 g/dL (extremos 13,3-24,0 g/dL). La cifra media de leucocitos fue de 11.920 /mm³ (extremos 4.500-36.900/mm³). Una leucocitosis, descrita como superior a 10.000/mm³, fue encontrada en 30 (54%) pacientes. La media del recuento de plaquetas fue 476.000/mm³ (extremos 116.000-1.124.000 mil/mm³), y en 31 (55%) pacientes se encontró trombocitosis (plaquetas > 450.000/mm³).

Estas y otras variables al diagnóstico se resumen en la Tabla 1 (variables cuantitativas) y la Tabla 2 (variables cualitativas).

Tabla 1: Variables cuantitativas al diagnóstico

Variables	n	Media	Desviación Típica	Mínimo	Máximo	Mediana
Edad	56	61	13	28	83	63
Leucocitos	56	11,9	5,7	4,5	36,9	10,6
Hemoglobina	56	18,3	2,1	13,3	24,0	18,1
Hematocrito	56	56,5	6,5	40,6	72,4	56,6
Plaquetas	56	476	201	116	1124	470
Esplenomegalia (cm. por imagen)	31	16,1	3,6	12	27	15

Tabla 2: Variables cualitativas al diagnóstico

Variables		N=56	%
Género	Mujer / Hombre	24 / 32	42,9% / 57,10%
Riesgo de trombosis	Bajo / Alto	20 / 36	35,7% / 64,3%
JAK2	Hetero / homo / exon12	42 / 5 / 2	72% / 8,9% / 3,6%
	Total	49	87,50%
	No analizado o no se sabe	7	12,50%
Leucocitosis	Sí / No	30 / 26	53,6% / 46,4%
Trombocitosis	Sí / No	31 / 25	55,4% / 44,6%
Prurito	Sí / No	22 / 34	39,3% / 60,7%
Eritromelalgia	Sí / No	7 / 49	12,5% / 87,5%
Cefalea	Sí / No	20 / 36	35,7% / 64,3%
Parestesias	Sí / No	6 / 50	10,7% / 89,3%
Síntomas oftalmológicos	Sí / No	4 / 52	7,1% / 92,9%
Síntomas área ORL	Sí / No	7 / 49	12,5% / 87,5%
Hipertensión arterial	Sí / No	27 / 29	49,2% / 51,8%
Eritropoyetina sérica	Normal / Baja	17 / 31	30,4% / 55,4%
	No se sabe	8	14,30%
LDH	Normal / Elevada	19 / 37	33,9% / 66,1%
Esplenomegalia palpable	Sí / No	9 / 47	16,1% / 83,9%
Esplenomegalia por imagen	Sí / No	31 / 25	55,4% / 44,6%

➤ **Análisis de los eventos trombóticos**

Encontramos 14 pacientes (25%) que sufrieron algún tipo de trombosis antes del diagnóstico de PV. Estos 14 pacientes los agrupamos en dos escenarios diferentes. Un primer escenario son aquellos pacientes que sufrieron el evento trombótico sin saber si tenían o no una eritrocitosis y que por tanto no podemos saber si ese evento trombótico está o no relacionado con la PV diagnosticada posteriormente. El segundo escenario lo constituyen aquellos pacientes en los que se había documentado una eritrocitosis antes de que sufrieran la trombosis y por tanto podemos interpretar que ésta es secundaria a la PV, aunque este hemograma fuera realizado por cualquier otro motivo.

El primer grupo lo forman 7 pacientes (12,5%) que sufrieron el evento trombótico sin tener una poliglobulia documentada. Los eventos encontrados en fueron 4 ACV, 1 IAM y 2 TEP. El tiempo transcurrido desde la trombosis hasta el diagnóstico de PV en estos 7 pacientes fue de 125 meses de media, con un mínimo registrado de 28 meses y un

máximo de 324 meses. En nuestro análisis no encontramos relación entre estos eventos trombóticos con la presencia o ausencia de leucocitosis, trombocitosis o el tipo de mutación de *JAK2*.

El segundo grupo lo forman también 7 pacientes (12,5%) que desarrollaron una trombosis cuando ya se tenía constatación de eritrocitosis en algún hemograma realizado antes del evento trombótico. El valor medio de la hemoglobina en este grupo de enfermos fue de 17,9 g/dL (mínimo 16,1 y máximo 23,0 g/dL). El tipo de trombosis fue ACV en 5 de ellos e IAM en los otros dos. El periodo que pasa desde que se detecta la poliglobulia hasta el diagnóstico resulta en una media de 31,5 meses en estos siete pacientes, con extremos que van desde 2 hasta 123 meses. En este grupo de pacientes se analizó el gen *JAK2*, encontrándose mutación en todos ellos: 6 heterocigotos para la mutación V617F y uno con mutación en el exón 12. El tipo de mutación de *JAK2* no se relacionó con el riesgo de haber sufrido trombosis previa al diagnóstico de PV, así como tampoco la presencia o ausencia de leucocitosis o trombocitosis.

Por otro lado, hay 4 pacientes (7%) que durante el seguimiento sufrieron alguna trombosis. Dos pacientes tuvieron un ACV (en uno de ellos cuando el paciente suspendió el tratamiento antiagregante por otro motivo) y los otros dos pacientes sufrieron IAM (uno de los pacientes tampoco tenía AAS y el otro paciente sufrió 4 episodios de IAM durante la evolución de su PV).

➤ Características evolutivas

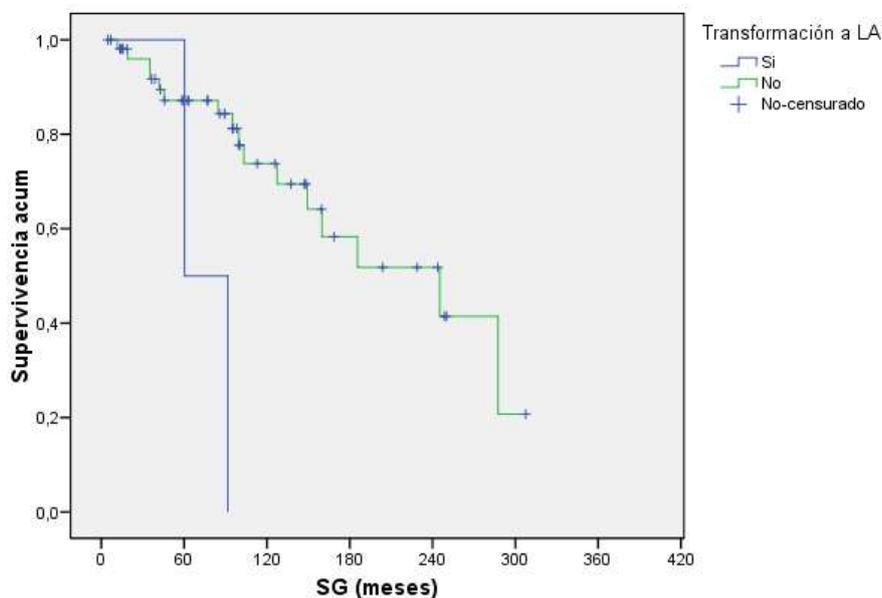
En cuanto a los tratamientos recibidos encontramos que 45 pacientes (80,4%) requirieron tratamiento citorreductor con hidroxiurea, a 51 pacientes (91,1%) se les practicó sangrías terapéuticas para mantener un hematocrito inferior al 45%, y 51 pacientes (91,1%) recibieron antiagregación con dosis bajas de AAS.

Durante la evolución de la enfermedad, 16 sujetos (28,6%) sufrieron transformación a mielofibrosis, y 2 pacientes (3,6%) lo hicieron a leucemia aguda.

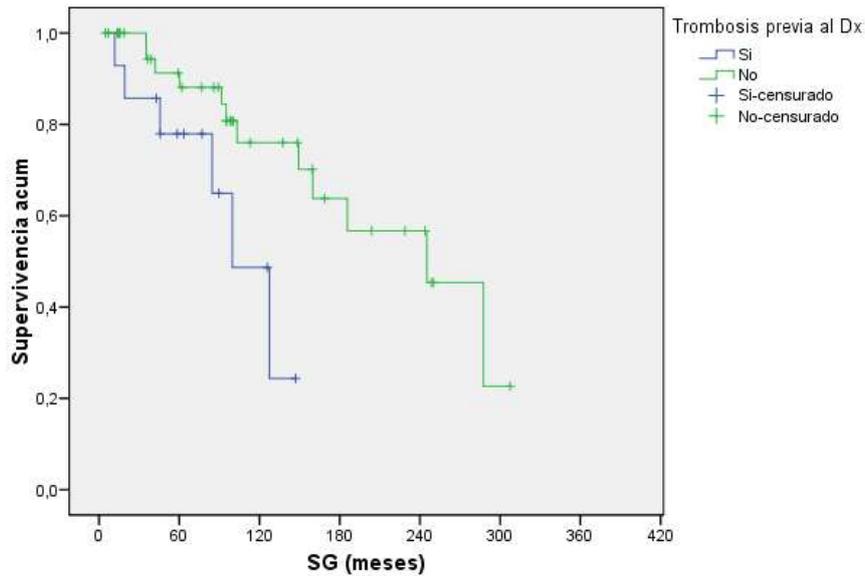
➤ Supervivencia global

De los 56 pacientes estudiados, 18 (32,1%) fallecieron durante el seguimiento, siendo la media de supervivencia global de 193,7 meses, con una mediana de 185,6 meses. Buscamos diferencias de supervivencia global en relación a diferentes aspectos clínicos y terapéuticos:

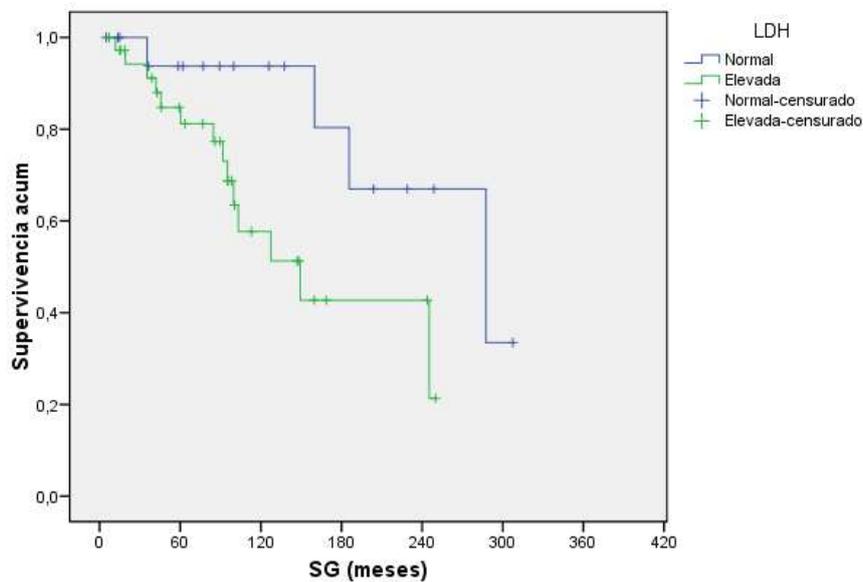
- Evolución a mielofibrosis o leucemia aguda: No encontramos diferencias en las curvas de supervivencia de Kaplan Meier entre los pacientes que evolucionaron a mielofibrosis frente a los que no. Sin embargo aquellos que evolucionaron a LA (2 pacientes) tuvieron una supervivencia global inferior estadísticamente significativa, mediana de 60 meses frente a 245 meses ($p=0,007$).



- Eventos trombóticos: Los pacientes que sufrieron una trombosis previa al diagnóstico tuvieron una supervivencia global significativamente menor que los que no tenían trombosis previa al diagnóstico (mediana de 99 meses de SG frente a 245 meses respectivamente, $p=0,025$). Sin embargo, aquellos que desarrollaron una trombosis durante la evolución de la enfermedad no tuvieron diferencias significativas de SG frente al resto.

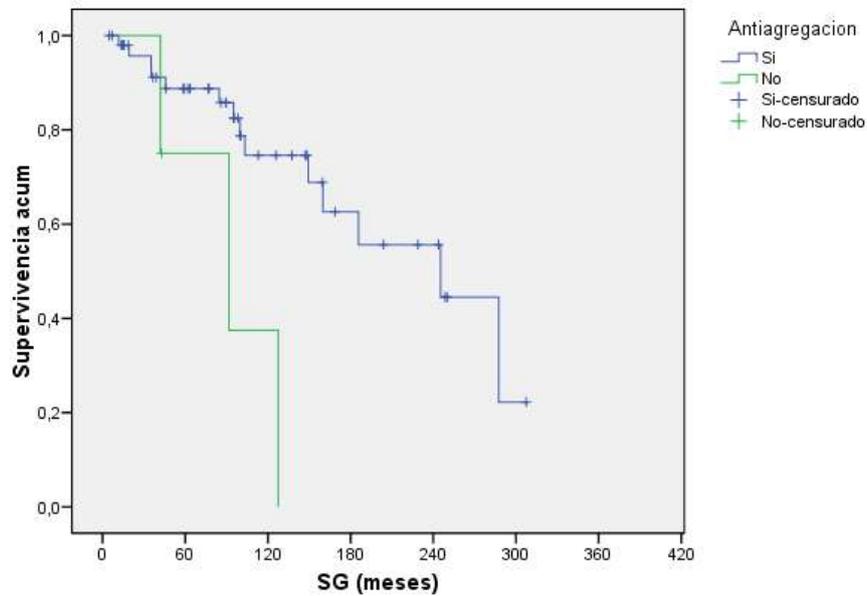


- Valores analíticos al diagnóstico (LDH y EPO séricas, leucocitosis, trombocitosis): En el caso de la LDH, aquellos que tenían niveles elevados en sangre tuvieron una SG estadísticamente inferior frente a los que tenían valores normales en sangre (mediana de 149 meses frente a 287 meses; $p=0,03$).

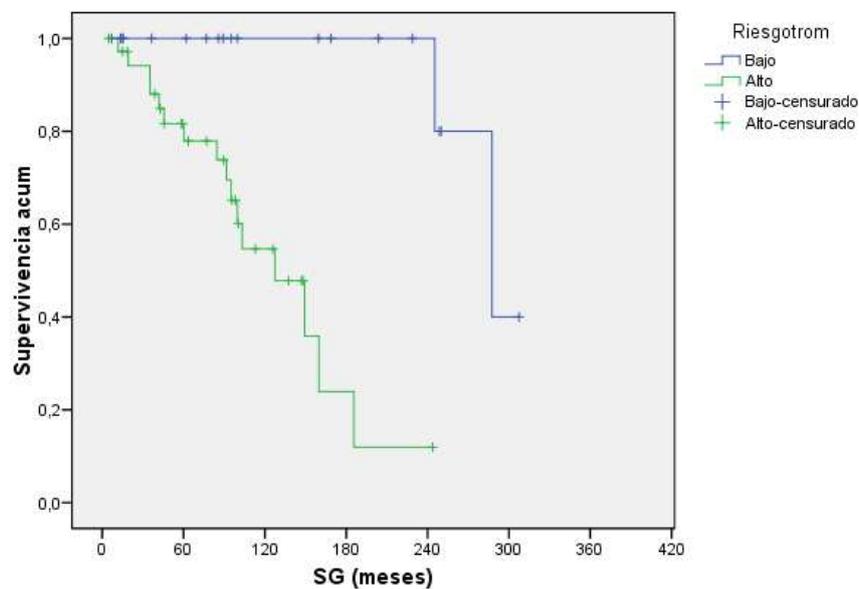


Sin embargo no encontramos diferencias cuando comparamos la SG de los sujetos con leucocitosis o trombocitosis al diagnóstico frente a los que no. Tampoco encontramos diferencias entre los que tenían niveles séricos de EPO bajos frente a los que tenían EPO normal.

- Antiagregación: En el grupo de pacientes que recibieron antiagregación se encontró una mediana de SG de 245 meses frente a 91,7 meses en los que no habían sido tratados, obteniéndose una SG estadísticamente significativa a favor de los pacientes que tomaron AAS ($p=0,011$).



- Riesgo trombótico: Los pacientes clasificados como de alto riesgo de trombosis al inicio del estudio, presentaron una SG inferior al resto ($p<0,001$), con una mediana de SG de 287 meses en los de bajo riesgo frente a 127 meses en los de alto riesgo.



DISCUSIÓN

Las características de nuestra población de pacientes diagnosticados de PV son similares a las descritas en la literatura para esta enfermedad. La edad media, situada entre la sexta y séptima décadas de la vida, coincide con lo publicado en grandes series (1,9-12). Igualmente, encontramos un discreto predominio del género masculino (1,10,11,13,14). En cuanto a la sintomatología observada al diagnóstico (prurito, eritromelalgia, cefalea, parestesias, alteraciones visuales y vértigo), en nuestra serie coincide con lo ya recogido previamente por otros autores (9,13). La hipertensión arterial asociada a PV se encontró en aproximadamente la mitad de los pacientes y una esplenomegalia palpable en una quinta parte de los mismos, datos que también son concordantes con lo descrito en la bibliografía revisada (9,15). La frecuencia de esplenomegalia diagnosticada por técnicas de imagen, siempre más elevada que la detectada por exploración física, es del mismo modo equiparable.

Entre los datos analíticos que podemos encontrar al diagnóstico en pacientes con PV, encontramos leucocitosis y/o trombocitosis en aproximadamente la mitad de casos, siendo este hallazgo similar al publicado en otras series (9). El porcentaje de enfermos con una LDH elevada (50-60%) resulta equiparable a lo comunicado por otros autores. Por último, una eritropoyetina sérica disminuida se encontró en un 64,5% de los pacientes en los que se determinó, cifra ésta en consonancia con lo recogido anteriormente (9).

La mutación para *JAK2* V617F, alteración molecular estrechamente relacionada con la etiopatogenia de la enfermedad, estaba presente en el 96% de los casos en los que se investigó, y la mutación *JAK2* exón 12 en un 4%; estos porcentajes se repiten de forma constante en la literatura (4,9,13,16,17).

Es un hecho conocido que un evento trombótico puede preceder hasta en varios años el debut de una NMP (5,18,19), y en el caso concreto de los ACV, estos constituyen la forma de presentación de una NMP en un 4% de los pacientes (20). La tasa de trombosis que acontece previamente a establecer el diagnóstico de PV, y que en algunos casos puede constituir la forma de presentación de la enfermedad, es de un 15-30% en la mayoría de las series publicadas (9,10,12,13,19); en nuestro estudio fue del 25%. El episodio

tromboembólico en estos 14 pacientes consistió en 9 ACV, tres IAM y dos TVP/TEP. Es decir, que la mayoría de eventos son de tipo arterial (12/14), y por tanto, teóricamente relacionables más directamente con esta neoplasia mieloproliferativa, como está ampliamente descrito. Además, en 7 de estos casos (50%) se había documentado previamente la eritrocitosis, lo cual apoya la hipótesis de una relación patogénica entre PV y estas trombosis. Esto nos lleva a pensar en la posibilidad de que, al menos en estos 7 casos, el evento trombótico pudiera haberse evitado si se hubiera hecho un diagnóstico más precoz de la enfermedad, y consecuentemente, haberse instaurado un tratamiento preventivo apropiado (flebotomías, antiagregación y/o terapia citorreductora).

En los otros 7 episodios trombóticos que tuvieron lugar antes del diagnóstico y sin que estuviera previamente documentada la existencia de una poliglobulia concomitante, no podemos asumir que hubiera una relación causa-efecto con la PV diagnosticada posteriormente. Sin embargo, es un hecho descrito que la propia mutación *JAK2*, en ausencia de cualquier otra causa trombótica y de una hemoglobina elevada, puede asociarse al desarrollo de complicaciones tromboembólicas ^(17,21,22). En relación a lo anterior, algunos autores consideran que la mutación *JAK2 V617F* debería considerarse como causa potencial de evento trombótico de etiología desconocida, incluso si el paciente no reúne criterios clínicos propios de enfermedad mieloproliferativa ⁽¹⁷⁾.

Por otra parte, llama la atención la diferencia entre la incidencia de trombosis antes de establecer un diagnóstico de PV (14 de 56 pacientes, 25%) y la misma una vez diagnosticados en el curso evolutivo de la propia enfermedad (4 casos entre los 56,7%). Esto es, se observó que del total de eventos trombóticos registrados, un 78% fueron antes del diagnóstico y un 22% durante el seguimiento, hecho similar ya descrito en otras series más largas ^(9,19). Este dato pone de manifiesto la importancia del tratamiento preventivo tanto con antiagregación como con el control del hematocrito ^(2,3,6,8,23). El estudio ECLAP demostró, en su momento, la importancia del tratamiento antiagregante profiláctico con dosis bajas de AAS en los pacientes con PV, evidenciando una reducción significativa del riesgo del *endpoint* combinado en dicho estudio: mortalidad cardiovascular, IAM no mortal, ACV no mortal y tromboembolismo venoso. Desde entonces se recomienda realizar tratamiento antiagregante con AAS a todos los pacientes con PV ^(3,6,8,24). Además, nosotros encontramos que dos de los cuatro pacientes que desarrollaron un evento trombótico durante la evolución no estaban

tomando el tratamiento antiagregante en el momento de la trombosis, circunstancia esta recogida también en la literatura ⁽²⁵⁾. Y también, que la supervivencia de los pocos pacientes que no recibieron tratamiento antiagregante fue significativamente menor que la del resto, a pesar de que alguno de estos pacientes seguía tratamiento anticoagulante.

De la mano de la antiagregación, como medida profiláctica, y no menos importante, es necesario un control adecuado del hematocrito, ya fuera mediante flebotomías, tratamiento citorreductor, o ambos, para disminuir la incidencia de trombosis. Varios trabajos inciden en mantener el hematocrito por debajo del 45% en estos pacientes (1,3,5,7,19).

En nuestro estudio observamos que aquellos pacientes que desarrollaron una trombosis previa al diagnóstico de PV tienen una supervivencia menor que el resto de enfermos. Esta asociación ya se ha encontrado previamente en otras series con un amplio número de pacientes ^(9,10,14). Nosotros nos preguntamos por qué viven menos: ¿Tienen una NMP más agresiva o con mayor tendencia a transformarse? ¿Por la morbilidad derivada del evento trombotico inicial? Cuando revisamos las muertes ocurridas en este grupo de pacientes en nuestra serie encontramos que, de los 14 pacientes con trombosis previa, 6 se habían muerto (43%) frente a 12 muertes en los otros 42 pacientes (28%). Las causas de fallecimiento en estos 6 enfermos fueron las siguientes: 2 sepsis graves, 1 hemorragia intracraneal, 2 insuficiencia cardiaca, 1 transformación a MF. Cuando revisamos las causas de muerte de los otros pacientes casi todas fueron por segundas neoplasias, por infección o por transformación a leucemia aguda. No encontramos ninguna relación causal directa entre el haber padecido una trombosis previa y la menor supervivencia a pesar de ser un hecho que se repite en las diferentes series. Además, como hemos comentado, la mitad de estas trombosis previas al diagnóstico de PV ocurrieron en pacientes en los que ya se había documentado una eritrocitosis. Esto hace preguntarnos qué habría pasado si se hubiera hecho un diagnóstico precoz e instaurado tratamiento apropiado de forma temprana: ¿Se hubieran evitado esos episodios tromboticos? ¿Hubiera cambiado el pronóstico de estos pacientes?

Un aspecto que consideramos relevante en nuestro trabajo, es el que relaciona las restantes variables analizadas (al margen de la propia trombosis) y la SG de nuestra población de estudio. En este sentido, encontramos:

- Relación entre transformación a MF y SG: no encontramos diferencias, a pesar de que en otros estudios con mayor número de pacientes sí las encuentran ^(3,9). Creemos que este hecho discordante puede ser debido al tamaño reducido de nuestra muestra, y que sí encontraríamos diferencias si nuestra casuística fuera superior
- Relación entre transformación a LA y SG: sí encontramos diferencias significativas, coincidiendo con la bibliografía al respecto ^(3,8).
- Relación entre niveles de LDH sérica y SG: Sin que encontremos una explicación clara al porqué, y sin que se trate de un factor habitualmente relacionado en las NMP, unos niveles de LDH sérica elevados al diagnóstico se asociaron con una menor supervivencia. Podríamos especular que unos niveles incrementados de LDH estarían relacionados con una mayor capacidad mieloproliferativa, y por tanto una mayor “agresividad” de la enfermedad, al igual que se describe en otros procesos oncohematológicos.
- Relación entre niveles de EPO sérica y SG: Tampoco encontramos diferencias en SG al comparar los pacientes con niveles bajos de EPO séricos al diagnóstico frente al resto, al igual que se describe en la literatura ⁽⁹⁾.
- Relación entre leucocitosis y/o trombocitosis al diagnóstico y SG: En nuestra serie presentar leucocitosis o trombocitosis al diagnóstico no predispuso a una menor supervivencia. Sin embargo ambas alteraciones hematológicas se han relacionado previamente por algunos autores, fundamentalmente la leucocitosis ^(3,5,9,14).
- Relación entre antiagregación y SG: Se trata de una de las asociaciones más evidentes en nuestro análisis de supervivencia, comparable a lo encontrado en otros grupos ⁽¹⁴⁾.
- Relación entre riesgo trombótico y SG: El riesgo trombótico en pacientes con PV viene determinado por la edad y la presencia o no de un evento trombótico previo. Nosotros también encontramos que los enfermos de riesgo alto tienen una supervivencia significativamente menor, al igual que se describe en la literatura ^(9,14).

Una de las limitaciones de nuestro estudio es el relativamente escaso número de pacientes analizado. Esto condiciona que no podamos realizar un análisis multivariante para establecer el peso real de estas asociaciones estadísticas antes comentadas. Con

todo, estimamos que algunas de ellas, ya reconocidas en series más amplias publicadas, están bien fundamentadas y no son debidas a un eventual factor de confusión.

La principal asociación que encontramos de nuestro estudio fue que aquellos enfermos que sufren una trombosis previa al diagnóstico tienen una SG significativamente menor que el resto. Hemos constatado que en la mitad de los casos el diagnóstico podría haberse realizado antes del episodio trombótico y se podría haber evitado el mismo. Es probable que un diagnóstico precoz pudiera haber cambiado la supervivencia de estos enfermos. En nuestra serie la media de tiempo entre la detección de una eritrocitosis y el diagnóstico de PV en los enfermos que tuvieron un evento trombótico fue de más de dos años, lo que supone una ventana de oportunidad suficientemente amplia para conseguir un correcto diagnóstico y un tratamiento adecuado que pudiera evitar la trombosis. Varios estudios, al igual que el nuestro defienden que instaurar una terapia adecuada de forma precoz supondría una mejoría en el pronóstico y en la supervivencia ^(18,26), así como una menor tasa de recurrencia en aquellos que han desarrollado trombosis previa al diagnóstico ^(18,20,23,25,27). Una forma de llegar al diagnóstico precoz podría ser realizando formación en Atención Primaria para remitir enfermos con sospecha de eritrocitosis.

CONCLUSIONES

1. En nuestra serie, un 25% de los pacientes diagnosticados de PV tiene un episodio trombótico previo al diagnóstico. La mitad de ellos, ya tenía documentada una poliglobulia antes del evento trombótico. Si se hubiera realizado un diagnóstico precoz, con mucha probabilidad esas trombosis se podrían haber evitado.
2. Los pacientes con trombosis previa tienen una supervivencia global significativamente menor que los pacientes sin trombosis previa. Por ello, evitar estas trombosis mediante un diagnóstico precoz, es probable que implique una mejora en su supervivencia.
3. Durante la evolución, sólo el 7% de los pacientes desarrollaron alguna trombosis y la mitad de ellos sin antiagregación en el momento de la misma. Las medidas terapéuticas para prevenir la trombosis en PV son efectivas, especialmente la antiagregación.
4. Del total de eventos trombóticos observados en nuestra casuística, el 78% tuvo lugar antes del diagnóstico de PV.
5. Los pocos pacientes de nuestra serie que no llevaban tratamiento antiagregante tienen una supervivencia global significativamente menor, y ello a pesar de que algunos sigan tratamiento anticoagulante.
6. Las características de los pacientes de nuestra serie tanto al diagnóstico como durante la evolución son similares a las descritas por otros autores en la literatura.

¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TRABAJO FIN DE GRADO?

He aprendido a aplicar el método científico en la investigación. Pude valorar la importancia de una buena recogida de datos como base para cualquier estudio, la gestión adecuada de la información y el manejo del Excel y SPSS. Como herramienta fundamental la búsqueda bibliográfica en pubmed, seleccionando información útil tanto para profundizar en el conocimiento de un tema, como para contrastar valores y resultados valorando críticamente los hallazgos. Por último la importancia del trabajo en equipo como clave durante todo el proceso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Larrán A, Pérez-Encinas M, Ferrer-Marín F, Hernández-Boluda JC, Ramírez MJ, Martínez-López J et al. Risk Of Thrombosis According To Need Of Phlebotomies In Patients With Polycythemia Vera Treated With Hydroxyurea. *Haematol.* January 2017; 102:103-109.
2. Aruch D, Mascarenhas J. Contemporary approach to essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Curr Opin Hematol.* 2016; 23:150-160.
3. Vannucchi AM. From leeches to personalized medicine: evolving concepts in the management of polycythemia vera. *Haematologica.* 2017; 102:18-29.
4. Nazha A, Khoury JD, Verstovsek S, Daver N. Second line therapies in polycythemia vera: What is the optimal strategy after hydroxyurea failure?. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2016; 105:112-117.
5. Kroll MH, Michaelis LC, Verstovsek S. Mechanisms of thrombogenesis in polycythemia vera. *Blood rev.* 2015; 29:215-221.
6. McMullin MF, Wilkins BS, Harrison CN. Management of polycythaemia vera: a critical review of current data. *Br J Haematol.* 2016; 172:337-349.
7. Barbui T, Carobbio A, Ghirardi A, Masciulli A, Rambaldi A, Vannucchi AM. No correlation of intensity of phlebotomy regimen with risk of thrombosis in polycythemia vera: evidence from European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera and Cytoreductive Therapy in Polycythemia Vera clinical trials. *Haematologica.* 2017; 102:e219-e221.
8. Besses C, Alvarez-Larrán A. How to Treat Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016; 16:S114-S123.
9. 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; 27:1874–1881.

10. Enblom A, Lindskog E, Hasselbalch H, Herby D, Bak M, Tetu J, et al. High rate of abnormal blood values and vascular complications before diagnosis of myeloproliferative neoplasms. *Eur J Intern Med.* 2015; 26:344-347.
11. Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, Guglielmelli P, Vannucchi AM, Dellacasa CM, et al. *JAK2* V617F allele burden and Thrombosis: a direct comparison in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Exp Hematol.* 2009; 37: 1016-1021.
12. Zoraster RM, Rison RA. Acute cerebral ischemia as an initial presentation of polycythemia vera: a case report. *J Med Case Rep.* 2013; 7:131
13. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / edited by Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele. – Revised 4th edition.
14. Bonicelli G, Abdulkarim k, Mounier M, Johansson P, Rossi C, Jooste V, et al. Leucocytosis and thrombosis at diagnosis are associated with poor survival in polycythaemia vera: a population-based study of 327 patients. *Br J Haematol.* 2013; 160: 251-254.
15. McMullin MF, Reilly JT, Campbell P, Bareford D, Green AR, Harrison CN, et al. Amendment to the guideline for diagnosis and investigation of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol.* 2007; 138:821-822.
16. Barbui T, Falanga A. Molecular biomarkers of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res.* 2016; 140 Suppl 1:S71-75.
17. Nezu T, Aoki S, Ochi K, Sugihara S, Takahashi T, Hosomi N, et al. A Case of Recurrent Ischemic Stroke Involving Subacute, Progressive Intracranial Cerebral Arterial Sclerosis Prior to Diagnosis with *JAK2*-mutated Polycythemia Vera. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015; 24:e4-6.
18. Trifan G, Shafi N, Testai FD. Implications of Janus Kinase 2 Mutation in Embolic Stroke of Unknown Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018; 27:2572-2578.
19. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med.* 1995; 123:656–664.

20. Ong E, Barraco F, Nighoghossian N, Praire A, Desestret V, Derex L, et al. Cerebrovascular events as presenting manifestations of Myeloproliferative Neoplasms. *Rev neurol (Paris)*. 2016;172:703-708.
21. Dhrami-Gavazi E, Lee W, Horowitz JD, Odel J, Mkkamala SK, Blumberg DM, et al. Jak2 mutation-positive polycythemia vera presenting as central retinal artery occlusion. *Retin Cases Brief Rep*. 2015; 9:127-130.
22. Brière JB. Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis associated with myeloproliferative disorders: diagnosis and management. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 32:208-218.
23. De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica*. 2008; 93:372-380.
24. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2004; 350:114-124.
25. Berchie PO, Sarfo FS, OpareSem OK, Ovbiagele B. Recurrent Stroke in a Ghanaian Patient With Polycythemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019; 28:850-852.
26. Ren S, Gao F, Chen Z, Wang Z. A case report of cerebral infarction caused by polycythemia vera. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97:e13880
27. Stefanou MI, Richter H, Härtig F, Wang Y, Örgel A, Bender B et al. Recurrent ischaemic cerebrovascular events presenting manifestations of myeloproliferative neoplasms. *Eur J Neurol*. 2019; 26:903-e64.

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, por ayudarme tanto, por estar pendientes, por hacerme sentir siempre acompañado y conseguir que no pareciera tan largo y difícil y, sobre todo, por hacer que disfrutara tanto haciendo este trabajo fin de grado:

A Sunil por su respuesta a los 1550 whatsapp que envié, por su retroalimentación, por esos “¡Bien, muy bien!” y por todos esos “¡me gusta!” que hacen que sienta que merece la pena esforzarse.

A José María, Chema, por escucharme una y otra vez, por leer y releer todo lo que escribía y aportar sus inestimables correcciones y su visión, por ser tan atento, por responder siempre tan rápido, por todos esos ratos compartidos, tanto ante el ordenador como con el café, por todas esas llamadas y por estar siempre ahí.

A los dos, muchas gracias.

Trabajo Fin de Grado
Conformidad para la presentación de la memoria y defensa

Dr. Sunil Lakhwani Lakhwani y Dr. José María Raya Sánchez, tutores del trabajo realizado por el alumno Octavio Rubén Díaz Sánchez con el título "Importancia del diagnóstico precoz de la policitemia vera, experiencia en un centro", damos nuestra aprobación para la presentación de la memoria y a su defensa como Trabajo Fin de Grado.

La Laguna, 29 de Mayo de 2019



Firmado Sunil Lakhwani Lakhwani



Firmado José María Raya Sánchez