



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE MEDICINA**

**TEMA**

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LA  
TROMBOCITEMIA ESENCIAL.**

**TRABAJO DE PROPUESTA DE TITULACION**

**NOMBRE DEL ESTUDIANTE:**

**MUÑOZ ZAMBRANO MANUEL ALEJANDRO**

**NOMBRE DEL TUTOR:**

**DRA. VERDUGA ZAVALA AZUCENA**

**GUAYAQUIL-ECUADOR**

**AÑO**

**2018**



Presidencia  
de la República  
del Ecuador



Plan Nacional  
de Ciencia, Tecnología,  
Innovación y Saberes



SENESCYT  
Secretaría Nacional de Educación Superior, Ciencia,  
Tecnología e Innovación

<b>REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA</b>			
<b>FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE GRADUACIÓN</b>			
<b>TÍTULO Y SUBTÍTULO:</b>	<b>MANIFESTACIONES CLINICAS Y DE LABORATORIO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL</b>		
<b>AUTOR(ES) (apellidos/nombres):</b>	<b>MUÑOZ ZAMBRANO MANUEL ALEJANDRO</b>		
<b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES) (apellidos/nombres):</b>	<b>DR. Zea Pizarro William / DRA. Azucena Verduga Zavala</b>		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	<b>UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL</b>		
<b>UNIDAD/FACULTAD:</b>	<b>FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS</b>		
<b>MAESTRÍA/ESPECIALIDAD :</b>	<b>ESCUELA DE MEDICINA</b>		
<b>GRADO OBTENIDO:</b>	<b>MEDICO GENERAL</b>		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>		<b>No. DE PÁGINAS:</b>	<b>51</b>
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>			
<b>PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:</b>	<b>TROMBOCITEMIA ESENCIAL, JAK2V617F</b>		

**RESUMEN/ABSTRACT:** La trombocitemia esencial (TE) es uno de los trastornos mieloproliferativos Ph-negativos más frecuentes. La TE se caracteriza por una elevación mantenida de las plaquetas >600 billones/L debida a la proliferación excesiva de los megacariocitos de la médula ósea. Desde la disponibilidad de sistemas automáticos para el recuento de plaquetas, la TE se diagnostica con frecuencia en pacientes jóvenes asintomáticos. Las causas mayores de morbilidad y mortalidad en la TE son los trastornos vasculares y oclusivos así como las complicaciones hemorrágicas. Los trastornos microvasculares como la eritromegalia y la isquemia cerebral u ocular transitoria son síntomas muy sugerentes relacionados con la activación plaquetaria y que pueden aliviarse selectivamente con agentes antiagregantes como la aspirina. Las trombosis arteriales en las arterias coronarias, cerebrales o periféricas son más típicas que los accidentes tromboembólicos venosos. Representan la mayor causa de mortalidad o morbilidad y ocurren más frecuentemente en pacientes mayores con trombosis previa. Los episodios hemorrágicos severos son raros y sólo ocurren en pacientes con recuento elevado de plaquetas. Es muy raro también que evolucione a leucemia y mielodisplasia o progrese a mielofibrosis. En consecuencia, la esperanza de vida de los pacientes con TE no está reducida significativamente respecto a los controles. El manejo terapéutico es un compromiso entre el riesgo de trombosis, hemorragia y los efectos a largo plazo de los medicamentos disponibles. La decisión de empezar un tratamiento citorreductor se basa en la estratificación de los riesgos de eventos trombóticos o hemorrágicos. Una estrategia de espera no intervencionista es la opción más frecuente en pacientes jóvenes asintomáticos y de bajo riesgo. La profilaxis primaria antitrombótica con aspirina para reducir las complicaciones vasculares puede ser una opción racional tanto si se utiliza también la terapia citorreductora.

**Introducción:** La Trombocitemia esencial (TE) es una enfermedad que se caracteriza por una trombocitosis mantenida en sangre periférica y un hiperplasia megacariocitos maduros en médula ósea, que en la clínica puede presentar manifestaciones trombóticas o hemorrágicas, esta enfermedad está catalogada como una enfermedad neoplásica mieloproliferativa (NMP), entre las cuales se incluyen la leucemia mieloide crónica (LMC), policitemia vera (PV), mielofibrosis primaria (MFP), leucemia neutrofilica crónica, leucemia eosinofílica crónica, mastocitosis y las NMP inclasificables. Las Neoplasias Mieloproliferativas se conocen por presentar trastornos clonales proliferativos que se originan en los progenitores hematopoyéticos, por lo cual se produce una producción excesiva de las diversas líneas mieloides, por lo cual se diferencia varios tipos de fenotipos patológicos. En 1986 se plantean los primeros criterios para el diagnóstico de la Trombocitemia Esencial (TE), los criterios planteados por, Polycythemia Vera Study Group (PVSG) fueron modificados en 1997. En el 2001 la OMS propone nuevos criterios que en el 2008 fueron actualizados.

En el año 2005 varios grupos de investigadores independientes hallaron, la mutación JAK2V617F, que se localiza en el exón 14 del gen Janus Kinase 2 (JAK2), mutación corriente en las NMP no leucémicas como la PV, TE y MP. (1)

La incidencia de la TE es relativamente baja a nivel mundial, 1- 2.5 por 100.000 personas en un año, suele ser diagnosticada en pacientes entre los 50 a 60 años de edad, sin predominio de género. En la mujeres que cursan

En el grupo de las Neoplasias Mieloproliferativas la Trombocitemia esencial, es la de mayor incidencia. En un estudio realizado en Corea en el 2014, con un total de 150 pacientes con sospechas de NMP entre los años 2003 a 2013, de estos 84 fueron diagnosticado con TE, 50 con PMF, 7 con PV y 9 con NMP no especificada.

<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b>	
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:</b>	<b>Nombre:</b>	
	<b>Teléfono: (04) 229-3598</b>	
	<b>E-mail: <a href="http://www.ug.edu.ec">www.ug.edu.ec</a></b>	



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**CERTIFICACIÓN DEL TUTOR REVISOR**

**Guayaquil, 07 de Mayo del 2018**

Habiendo sido nombrado el Dr. Zea Pizarro William, tutor revisor del trabajo de titulación "MANIFESTACIONES CLINICAS Y DE LABORATORIO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL", certifico que el presente trabajo de titulación, elaborado por Muñoz Zambrano Manuel con C.I. No 0802313262, con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de Médico, en la Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, ha sido revisado y aprobado en todas sus partes, encontrándose apto para su sustentación.

---

**DR. ZEA PIZARRO WILLIAM**  
**C.I. NO.0906667811**



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL  
USO NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS**

Yo, **MUÑOZ ZAMBRANO MANUEL ALEJANDRO** con C.I. No. **0802313262**, certifico que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es **"MANIFESTACIONES CLINICAS Y DE LABORATORIO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL"** son de mi absoluta propiedad y responsabilidad Y SEGÚN EL Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN\*, autorizo el uso de una licencia gratuita intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la presente obra con fines no académicos, en favor de la Universidad de Guayaquil, para que haga uso del mismo, como fuera pertinente

**MUÑOZ ZAMBRANO MANUEL ALEJANDRO**  
**C.I. No. 0802313262**

\*CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN (Registro Oficial n. 899 - Dic./2016) Artículo 114.- De los titulares de derechos de obras creadas en las instituciones de educación superior y centros educativos.- En el caso de las obras creadas en centros educativos, universidades, escuelas politécnicas, institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y los conservatorios superiores, e institutos públicos de investigación como resultado de su actividad académica o de investigación tales como trabajos de titulación, proyectos de investigación o innovación, artículos académicos, u otros análogos, sin perjuicio de que pueda existir relación de dependencia, la titularidad de los derechos patrimoniales corresponderá a los autores. Sin embargo, el establecimiento tendrá una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra con fines académicos



Universidad de Guayaquil

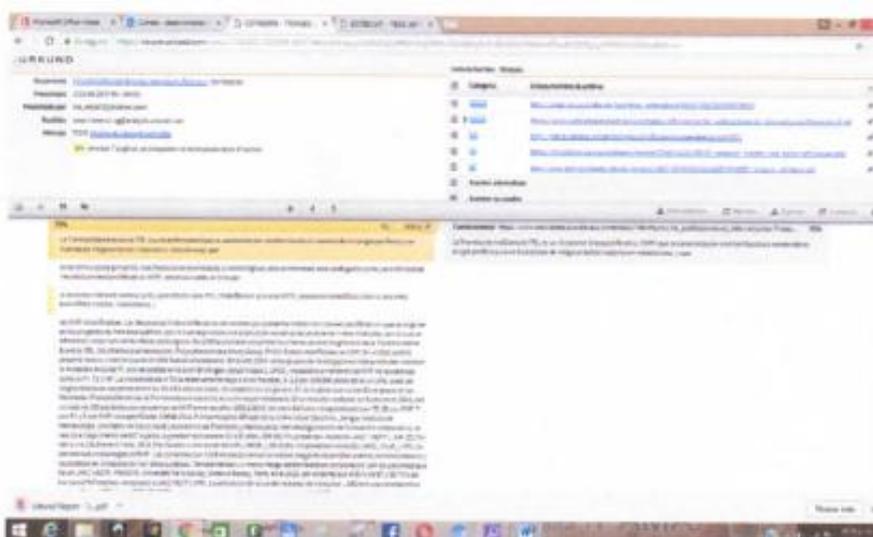
ANEXO 6

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD CIENCIAS MÉDICA**  
**ESCUELA/CARRERA MEDICINA**  
**Unidad de Titulación**

## CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD

Habiendo sido nombrado, DRA. VERDUGA ZAVALA AZUCENA tutor del trabajo de titulación certifico que el presente trabajo de titulación ha sido elaborado por MUÑOZ ZAMBRANO MANUEL ALEJANDRO C.I. 0802313262. Con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de \_\_\_\_\_MEDICO.

Se informa que el trabajo de titulación: **"MANIFESTACIONES CLINICAS Y DE LABORATORIO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL"**, ha sido orientado durante todo el periodo de ejecución en el programa antiplagio (indicar el nombre del programa antiplagio empleado) quedando el 6% de coincidencia.



<https://secure.arkund.com/view/37286822-700309-289878>

DRA. VERDUGA ZAVALA AZUCENA  
C.I. 0901323949

*Dra. Mariana Verduga Zavala*  
**HEMATÓLOGA**  
 Reg. C.M.G. - 1892  
 Reg. Sant. - 2313  
 Reg. Profesional 5575  
 Libro 9 - Folio 043



Universidad de Guayaquil

ANEXO 4

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA  
UNIDAD DE TITULACIÓN**

---

Guayaquil, 07 de mayo de 2018

Sr. Dr.

**DIRECTOR DE LA CARRERA DE MEDICINA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL  
Ciudad.-**

De mis consideraciones:

Envío a Ud. El Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación **MANIFESTACIONES CLINICAS Y DE LABORATORIO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL** del estudiante **MUÑOZ ZAMBRANO MANUEL ALEJANDRO**, indicando ha cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud y la valoración del trabajo de titulación con la respectiva calificación.

Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, **CERTIFICO**, para los fines pertinentes, que el estudiante está apto para continuar con el proceso de revisión final.

Atentamente,

TUTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

C.I. \_

**DEDICATORIA**

Este trabajo se lo dedico a Dios, familiares y amigos. Al hospital Teodoro Maldonado Carbo y a sus pacientes por permitirme realizar este estudio. A cada uno de los docentes que me ayudaron y guiaron en la realización de este proyecto.

**AGRADECIMIENTO**

A Dios en primer lugar por darme la vida y ponerme en este camino de la Medicina, pero sobre todo por permitirme llegar a la meta. A mi familia, a mis padres, Lino Muñoz y María Zambrano por darme las herramientas necesarias para construir mi futuro, a mis hermanos Dra. María Muñoz; Ing. Edna Muñoz e Ing. Eder Muñoz por su apoyo y cariño en cada etapa de mi vida. A mis amigos.

## ÍNDICE GENERAL

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA .....	II
CERTIFICACIÓN DEL TUTOR REVISOR.....	IV
LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS.....	V
DEDICATORIA.....	VIII
AGRADECIMIENTO .....	IX
ÍNDICE GENERAL .....	X
ÍNDICE DE TABLAS .....	XII
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XII
RESUMEN.....	XIII
ABSTRACT.....	XIV
INTRODUCCIÓN .....	1
CAPITULO I.....	4
El problema.....	4
1.1. PLANTEAMIENTO del problema.....	4
1.2. Formulación del problema .....	4
1.3. Justificación .....	5
1.4. delimitación del problema .....	5
1.5. Objetivo general y específico.....	6
1.5.1. general .....	6
1.5.2. específicos .....	6
1.6. Variables.....	6
Variable dependiente.....	6
Variable independiente.....	6
1.7. HIPOTESIS.....	7
CAPITULO II.....	8
MARCO TEORICO .....	8
2.1. OBJETO DEL ESTUDIO.....	8
2.1.1. NEOPLASIA MIOPLOPROLIFERATIVA.....	8
2.1.2. Mutación en la NMPC.....	8

Alteración del JAK2 .....	8
Alteración CARL.....	8
Mutaciones en MPL.....	9
2.2. TROMBOCITEMIA ESENCIAL.....	10
2.2.1. DEFINICION .....	10
2.2.2. MECANISMO MOLECULAR.....	10
2.2.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	11
2.2.4. LABORATORIO.....	12
2.2.5. Diagnóstico.....	15
2.2.6. PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD .....	16
2.2.7. TRATAMIENTO .....	17
2.3. REFERENTES INVESTIGATIVOS .....	18
CAPITULO III.....	20
Metodología.....	20
Tipo de estudio .....	20
Diseño de investigación.....	20
Población y muestra .....	20
Selección de la muestra .....	21
operacionalización de las Variables.....	21
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	22
Criterios de inclusión .....	22
Criterios de Exclusión.....	22
Calculo de la muestra.....	22
Análisis de resultados.....	23
GÉNERO.....	23
EDAD .....	24
SIGNOS Y SINTOMAS .....	25
DIAGNOSTICO .....	26
TRATAMIENTO .....	27
CAPITULO IV .....	28
RESULTADOS y DISCUSIÓN .....	28
RESULTADOS.....	28
Discusión.....	29

CAPITULO V .....	31
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	31
Conclusiones .....	31
Recomendaciones .....	32
REFERENCIAS .....	33

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Clasificación Who De Las Nmpc (2016).....	9
Tabla 2: Manifestaciones Clínicas (GUIA TE SAH, 2010).....	12
Tabla 3: CAUSAS DE TROMBOCITOSIS .....	14
Tabla 4: Diferencias Entre Trombocitosis Clonal Y Reactiva .....	15
Tabla 5: Criterios diagnósticos OMS 2016 .....	16
Tabla 6: Factores De Riesgo De Trombosis .....	16
Tabla 7: Género .....	23
Tabla 8: Edad.....	24
Tabla 9: Signos y Síntomas.....	25
Tabla 10: Diagnostico.....	26
Tabla 11: Tratamiento.....	27

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Género.....	23
Figura 2: Edad .....	24
Figura 3: Signos y Síntomas .....	25
Figura 4: Diagnostico.....	26
Figura 5: Tratamiento .....	27

## “MANIFESTACIONES CLINICAS Y DE LABORATORIO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL”

**Autor:** Muñoz Zambrano Manuel

**Tutor:** Dra. Azucena Zavala Verduga

### RESUMEN

La trombocitemia esencial (TE) es uno de los trastornos mieloproliferativos Ph-negativos más frecuentes. La TE se caracteriza por una elevación mantenida de las plaquetas  $>400$  billones/L debida a la proliferación excesiva de los megacariocitos de la médula ósea. Desde la disponibilidad de sistemas automáticos para el recuento de plaquetas, la SE TE diagnostica con frecuencia en pacientes jóvenes asintomáticos. Las causas mayores de morbilidad y mortalidad en la TE son los trastornos vasculares y oclusivos así como las complicaciones hemorrágicas. Los trastornos microvasculares como la eritromegalia y la isquemia cerebral u ocular transitoria son síntomas muy sugerentes relacionados con la activación plaquetaria y que pueden aliviarse selectivamente con agentes antiagregantes como la aspirina. Las trombosis arteriales en las arterias coronarias, cerebrales o periféricas son más típicas que los accidentes tromboembólicos venosos. Representan la mayor causa de mortalidad o morbilidad y ocurren más frecuentemente en pacientes mayores con trombosis previa. Los episodios hemorrágicos severos son raros y sólo ocurren en pacientes con recuento elevado de plaquetas. Es muy raro también que evolucione a leucemia y mielodisplasia o progrese a mielofibrosis. En consecuencia, la esperanza de vida de los pacientes con TE no está reducida significativamente respecto a los controles. El manejo terapéutico es un compromiso entre el riesgo de trombosis, hemorragia y los efectos a largo plazo de los medicamentos disponibles. La decisión de empezar un tratamiento citorreductor se basa en la estratificación de los riesgos de eventos trombóticos o hemorrágicos. Una estrategia de espera no intervencionista es la opción más frecuente en pacientes jóvenes asintomáticos y de bajo riesgo. La profilaxis primaria antitrombótica con aspirina para reducir las complicaciones vasculares puede ser una opción racional tanto si se utiliza también la terapia citorreductora.

**Palabras claves:** Trombocitemia esencial, mieloproliferativos, plaquetas, profilaxis

## "CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF ESSENTIAL TROMBOCITEMIA"

**Author:** Muñoz Zambrano Manuel

**Advisor:** Dra. Azucena Verduga Zavala

### **ABSTRACT**

Essential thrombocythemia (ET) is one of the most frequent Ph-negative myeloproliferative disorders. TE is characterized by a platelet elevation of > 400 billion / L due to excessive proliferation of bone marrow megakaryocytes. Since the availability of automatic systems for platelet count, TE is frequently diagnosed in asymptomatic young patients. The major causes of morbidity and mortality in ET are vascular and occlusive disorders as well as hemorrhagic complications. Microvascular disorders such as erythromegaly and transient cerebral or ocular ischemia are very suggestive symptoms related to platelet activation and can be selectively relieved with antiplatelet agents such as aspirin. Arterial thrombosis in the coronary, cerebral or peripheral arteries is more typical than venous thromboembolic events. They represent the major cause of mortality or morbidity and occur more frequently in elderly patients with previous thrombosis. Severe hemorrhagic episodes are rare and only occur in patients with elevated platelet counts. It is very rare also that it evolves to leukemia and myelodysplasia or progresses to myelofibrosis. Consequently, the life expectancy of patients with ET is not significantly reduced compared to controls. The therapeutic management is a compromise between the risk of thrombosis, hemorrhage and the long-term effects of the available drugs. The decision to start a cytoreductive treatment is based on the stratification of the risks of thrombotic or hemorrhagic events. A non-interventional waiting strategy is the most frequent option in asymptomatic and low-risk young patients. Primary antithrombotic prophylaxis with aspirin to reduce vascular complications may be a rational option if cytoreductive therapy is also used.

**Keywords:** Essential thrombocythemia, myeloproliferative, platelets, prophylaxis

## INTRODUCCIÓN

La Trombocitemia esencial (TE) es una enfermedad que se caracteriza por una trombocitosis mantenida en sangre periférica y un hiperplasia megacariocitos maduros en médula ósea, que en la clínica puede presentar manifestaciones trombóticas o hemorrágicas, esta enfermedad está catalogada como una enfermedad neoplásica mieloproliferativa (NMP), entre las cuales se incluyen la leucemia mieloide crónica (LMC), policitemia vera (PV), mielofibrosis primaria (MFP), leucemia neutrofílica crónica, leucemia eosinofílica crónica, mastocitosis y las NMP inclasificables.

Las Neoplasias Mioproliferativas se conocen por presentar trastornos clonales proliferativos que se originan en los progenitores hematopoyéticos, por lo cual se produce una producción excesiva de las diversas líneas mieloides, por lo cual se diferencia varios tipos de fenotipos patológicos.

En 1986 se plantean los primeros criterios para el diagnóstico de la Trombocitemia Esencial (TE), los criterios planteados por, Polycythemia Vera Study Group (PVSG) fueron modificados en 1997. En el 2001 la OMS propone nuevos criterios que en el 2008 fueron actualizados.

En el año 2005 varios grupos de investigadores independientes hallaron, la mutación JAK2V617F, que se localiza en el exón 14 del gen Janus Kinase 2 (JAK2), mutación corriente en las NMP no leucémicas como la PV, TE y MP. (1)

La incidencia de la TE es relativamente baja a nivel mundial, 1- 2.5 por 100.000 personas en un año, suele ser diagnosticada en pacientes entre los 50 a 60 años de edad, sin predominio de género. En la mujeres que cursan

En el grupo de las Neoplasias Mioproliferativas la Trombocitemia esencial, es la de mayor incidencia. En un estudio realizado en Corea en el 2014, con un total de 150 pacientes con sospechas de NMP entre los años 2003 a 2013, de estos 84 fueron diagnosticado con TE, 50 con PMF, 7 con PV y 9 con NMP no especificada. (1)

CHINA 2014, Primer Hospital Afiliado de la Universidad Soochow, Jiangsu Instituto de Hematología, Ministerio de Salud clave Laboratorio de Trombosis y Hemostasia, Hematología centro de innovación colaborativa, se realizó el seguimiento de 617 sujetos cuya edad radica entre 15 a 95 años, 399 (64,7%) presentan mutación JAK2 ( V617F ), 140 (22,7%) tenía una CALR exón 9 indel, 25 (4,0%) llevado a una mutación MPL (W515), y 53 (8,6%) no presentan mutación JAK2 , CALR, y MPL (la denominada triple negativo PMF). Los pacientes con CALR mutación tenían un menor riesgo de desarrollar anemia, trombocitopenia y leucocitosis en comparación con otros subtipos. También tenían un menor riesgo de trombosis en comparación con los pacientes que llevan JAK2 (V617F).

FRANCIA, Universite Paris-Saclay, Gustave Roussy, Paris, en el 2013, era evidente que el 55% de ET y 65-70% de los casos PMF estaban vinculados a JAK2 V617F y MPL. La activación de la vía del receptor de citoquina / JAK2 era una característica común. Más del 90% de no BCR-ABL MPNs están claramente impulsado por una activación de JAK2 anormal, especialmente el receptor de citosina / vías de JAK2. Los estudios genómicos demostraron que PMF es una forma más avanzada de la MPN, pero con una redundancia molecular con ET.

COLOMBIA. En la consulta externa de hematología del Hospital de San José en el periodo de enero de 2005 a mayo de 2010 se realizó un estudio el cual se captó un total de 34 pacientes con neoplasias mieloproliferativas (NM) cromosomas Filadelfia negativas. La trombocitemia esencial fue la que se diagnosticó en primer lugar en 17 pacientes (50%), Policitemia Vera Rubra en seis pacientes (17.6%), Neoplasia Mieloproliferativa asociadas a eosinofilia en seis pacientes (17.6%), mielofibrosis primaria en tres pacientes (8.8%) Y neoplasias mieloproliferativas no clasificables en dos pacientes (5.8%). Las complicaciones más frecuentemente encontradas en esta serie son los eventos trombóticos venosos. (1)

En el Ecuador en el 2017 se publicó un estudio realizado en los Servicios de Hematología de las Instituciones de Salud como la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA), Hospital Luis Vernaza, Clínica Kennedy,

Omnihospital, Hospital del IESS Cuenca, Hospital de la Armada de la ciudad de Guayaquil. El ADN fue extraído y procesado en el Laboratorio de Diagnóstico Molecular Bioncogén de la ciudad de Cuenca. El estudio se basó en la toma de 40 muestras de las cuales 20 pacientes tenían diagnóstico confirmado de NMP, y los otros 20 de control fueron tomados aleatoriamente de la población en general. La prevalencia de la mutación JAK2 V617F en PV y TE es mucho mayor que MFP, siendo identificada en un 35% de pacientes con PV y un 15% con TE, que corresponden a 14 y 6 casos respectivamente.

## **CAPITULO I**

### **EL PROBLEMA**

#### **1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los cuadros clínicos trombóticos y hemorrágicos, son muy frecuentes en las salas de emergencias, estos cuadros clínicos también están presentes en la Trombocitemia Esencial (TE) y de hecho estos conllevan al alza de la morbilidad y mortalidad en los pacientes con diagnóstico de TE.

La información analizada sobre la trombocitemia esencial nos manifiesta que, los pacientes con este diagnóstico y que en la historia clínica observamos una edad mayor a 60 años o un antecedente de trombosis tienen un alto riesgo de volver a sufrir un cuadro trombótico, mientras que aquellos que en el laboratorio expresen un número de plaquetas  $> 1.500 \times 10^9/l$  presentan un mayor riesgo de hemorragia.

En el servicio de hematología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, existen un número considerable de casos reportados con diagnóstico de Trombocitemia Esencial, pero en el país es una enfermedad no muy estudiada y con muy poca información expresada y de utilidad para la comunidad.

#### **1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la trombocitemia esencial?
- ¿Cómo se expresa el laboratorio de la trombocitemia esencial?
- ¿Qué complicaciones clínicas podemos encontrar en los pacientes con trombocitemia esencial?

### 1.3. JUSTIFICACIÓN

La Trombocitemia Esencial (TE), constituye una enfermedad del grupo de las neoplasias mieloproliferativas, que se caracteriza por el aumento de células sanguíneas, principalmente las plaquetas.

Las complicaciones trombóticas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, eh aquí la importancia de este trabajo ya que pretendemos identificar las características clínicas y de laboratorio para su diagnóstico precoz, en los usuarios que acuden al Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo.

En vista de la problemática ya hallada sobre la falta de información elaborada en el Ecuador en relación a la Trombocitemia Esencial, realizaremos una investigación retrospectiva, observacional, descriptiva, y el analices de las historias clínicas registradas en el Hospital Teodoro Maldonado, para cumplir con los objetivos planteados, este trabajo investigativo lo realizaremos tomando datos obtenidos desde el año 2008 hasta el año 2017

### 1.4. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

**Naturaleza:** Estudio de Observación directa

**Campo:** Salud Pública

**Área:** Medicina Interna

**Aspecto:** Trombocitemia Esencial (TE)

**Tema de investigación:** Manifestaciones Clínicas y de Laboratorio de la Trombocitemia Esencial en el Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2014-2017

**Lugar:** Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo

## **1.5. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICO**

### **1.5.1. GENERAL**

Establecer las manifestaciones clínicas y los valores de laboratorio para el diagnóstico de la trombocitemia esencial, mediante la revisión de historias clínicas obtenidas del departamento de hematología en el hospital Teodoro Maldonado, en el periodo del 2008 al 2017.

### **1.5.2. ESPECÍFICOS**

- Analizar las manifestaciones clínicas y de laboratorio en la trombocitemia esencial.
- Establecer la incidencia de trombocitemia esencial por grupos de edad.
- Conocer la historia natural de la enfermedad e identificar las complicaciones clínicas de la TE.
- Definir las diferencias de la TE entre las Neoplasias Mieloproliferativas.

## **1.6. VARIABLES**

### **VARIABLE DEPENDIENTE**

- Manifestaciones clínicas y de laboratorio de la Trombocitemia Esencial

### **VARIABLE INDEPENDIENTE**

- Prevalencia de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la Trombocitemia Esencial en el Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo

## **1.7.HIPOTESIS**

Con el análisis de los pacientes que se presentan en el Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo bajo la patología de Trombocitemia Esencial se podrán determinar la principal sintomatología que ayude a tratar de forma inmediata a dichas personas evitando el desarrollo de las consecuencias de esta enfermedad.

## **CAPITULO II**

### **MARCO TEORICO**

#### **2.1. OBJETO DEL ESTUDIO**

##### **2.1.1. NEOPLASIA MIOPLOPROLIFERATIVA.**

Las Neoplasias Mioproliferativas crónicas (NMPc), se definen como síndromes en los cuales se produce una alteración en la célula madre hematopoyética, caracterizado por la proliferación excesiva de una o más líneas de las células mieloide en la medula ósea, lo que ocasiona los diferentes fenotipos patológicos, que se reflejan en sangre periférica. (2)

La incidencia a nivel mundial es de 0.22 a 0.5/ 100.000 personas por año, por lo que se cataloga a este grupo de enfermedades como huérfanas. El mayor número de casos diagnosticado arrojaron una edad media de presentación de 65 años. (3)

##### **2.1.2. MUTACIÓN EN LA NMPC**

###### **ALTERACIÓN DEL JAK2**

La mutación JAK2V617J, es la alteración de hallazgo más frecuente en las NMPc, casi el 90% de los casos con TV y alrededor de la mitad en la TE y MFP. En la clínica la presencia de esta mutación nos ayuda en conjunto con varios criterios y el laboratorio a determinar la patología entre las NMPc, su presencia en TE nos da un mayor riesgo de trombosis arterial, mientras que en la TV con carga baja es de mal pronóstico. (4) La alteración se produce al darse una sustitución en G por T, dándose el cambio de valina por fenilalina en la ubicación 617 (V617F), que induce la actividad quinasa de JAK2. (5)

###### **ALTERACIÓN CARL**

Se caracteriza por una alteración en el exón 14 que permite la unión anormal con el receptor MPL, está presente en la TE y MFP en un 25% a 30%, su

presencia en la TE está relacionada con un menor riesgo a realizar trombosis arterial. (6)

## MUTACIONES EN MPL

Las mutaciones MPL, tienen lugar en el exón 10 del gen y alteran al aminoácido 515 principalmente, el aminoácido 505 es afectado con menor frecuencia. Estas alteraciones (W515K, W515L, W515A, S505N), están presentes en el 5% de MFP y en el 1% de TE, que puede llegar al 8% - 15% si únicamente se consideran los casos negativos para JAK2V617F. (7) En los pacientes con PV no se ha hallado la presencia de esta mutación. El análisis de las mutaciones en el exón 10 de MPL se considera de utilidad en el diagnóstico de la TE y la MFP en los pacientes negativos para la mutación JAK2V617F. (8)

**Tabla 1:** Clasificación Who De Las Nmpc (2016)

<b>CLASIFICACIÓN WHO DE LAS NMPC</b>
<b>Neoplasias mieloproliferativas (NMP) y mielodisplasia/mieloproliferativo (SMD/NMP)</b>
<b>Neoplasias mieloproliferativas (NMP)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia mieloide crónica, BCR-ABL positiva</li> <li>• Leucemia neutrofílica crónica</li> <li>• Policitemia vera</li> <li>• Trombocitemia esencial</li> </ul>
Mielofibrosis primaria:
MFP etapa prefibrótica
MFP etapa fibrótica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia eosinofílica crónica sin especificar</li> <li>• Neoplasia mieloproliferativa no clasificable</li> </ul>
<b>Mastocitosis</b>
<b>Neoplasias mieloide/linfoide con eosinofilia y anomalías de PDGFRA, PDGFRB o FGR1 o con PCM – JAK2</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasia linfoide/mieloide con rearrreglo PDGFRA</li> <li>• Neoplasia linfoide/mieloide con rearrreglo PDGFRB</li> <li>• Neoplasia linfoide/mieloide con rearrreglo FGR1</li> <li>• Entidad provisoria: neoplasia linfoide/mieloide con PCM1- JAK2</li> </ul>
<b>Neoplasias mielodisplásicas / mieloproliferativas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia mielomonocítica crónica</li> <li>• Leucemia mieloide crónica, BCR-ABL negativa</li> <li>• Leucemia mielomonocítica crónica juvenil</li> <li>• Neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica con sideroblastos en anillo y trombocitosis</li> <li>• Neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica no clasificable</li> </ul>

**Fuente:** NMPC (2016)

**Elaborado por:** El Autor

## **2.2. TROMBOCITEMIA ESENCIAL**

### **2.2.1. DEFINICION**

La Trombocitemia o Trombocitosis Esencial (TE), se define como una Neoplasia mieloproliferativa clónica clonal, caracterizada por trombocitosis (>450.000/ul), una hiperplasia megacariocítica, con ausencia de eritrocitosis o leucoeritroblastosis, es una enfermedad de curso clínico relativamente benigno con complicaciones trombóticas arteriales o venosas y hemorrágicas.

La incidencia en la TE es de 1-2.5 por 100.000 personas por año. De los casos registrados el diagnóstico se suele realizar en la entre los 50 a 60 años de edad, sin predilección por sexo, con un segundo pico de incidencia a los 30 años con predominio en las mujeres 2:1 y es poco frecuente en niños. (10)

### **2.2.2. MECANISMO MOLECULAR.**

El descubrimiento de la mutación de la enzima tirosin kinasa Janus kinasa 2 (JAK2), en pacientes con desordenes mieloproliferativos con ausencia del cromosoma Filadelfia, y un defecto en los receptores de la trombopoyetina en megacariocitos y plaquetas, denominados c-Mpl, en pacientes con trombocitemia esencial han sido fundamentales para llegar a comprender la fisiopatología de este desorden. La mutación del JAK2 se debe al cambio de la posición de fenilalanina por valina en la posición 617, lo cual condiciona un aumento de la proliferación numérica de los megacariocitos a partir de células hematopoyéticas pluripotenciales, además reduce el número de receptores c-Mpl para trombopoyetina en megacariocitos, pero los c-Mpl son muy hipersensibles a la acción de la trombopoyetina, haciendo que exista niveles altos o inapropiadamente normales de trombopoyetina en sangre y un incremento de la proliferación de megacariocitos y de la producción de plaquetas, típicos de este desorden. La mutación del JAK2V617F, se da en el 50% a 60% de los casos de TE. (11)

### 2.2.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La trombocitemia esencial tiene una prevalencia de 2-3 casos/100.000 habitantes año, siendo el síndrome mieloproliferativo más frecuente y de pronóstico más favorable, la edad promedio de diagnóstico está entre los 50-60 años, un gran número de casos suele ser asintomáticos y su hallazgo suele ser ocasional al encontrar una trombocitosis al realizar un hemograma rutina. En el desarrollo de la historia clínica el paciente puede referirnos fatiga, pérdida de peso, prurito, cefalea, sudoración nocturna. (12)

En cuanto a los signos o síntomas no se conocen los cuales sean propios y que identifiquen a la enfermedad, sin embargo, y a pesar del elevado número de plaquetas las cuales son disfuncionales motivo por el cual van a surgir las manifestaciones clínicas de la TE, en donde las complicaciones trombóticas y hemorrágicas aumentan la morbilidad y mortalidad de los casos. (13)

La esplenomegalia suele ser un hallazgo en la exploración física de muy baja frecuencia en los casos registrados, la ecografía suele evidenciar un aumento del volumen esplénico, en los casos de esplenomegalia no palpable. (Hematología clínica) En las manifestaciones hemostáticas podemos encontrar, trombóticas, hemorrágicas y microoclusiones vasculares. (14)

Las complicaciones trombóticas, en este grupo se presentan con mayor frecuencia las trombosis arteriales sobre las venosas, con mayor afectación en la circulación cerebro vascular, vascular periférica, coronaria y menor frecuencia, los grandes vasos arteriales y venosos. (15)

El síndrome de eritromelalgia, aparece en los casos de isquemia microvascular caracterizado por intensa sensación de quemadura en manos y pies. La isquemia de grandes arterias y venas caracterizada por trombosis arterial de órganos del sistema nervioso central, cardíacos con cuadro coronarios, y arterial periférica como claudicación intermitente y embolias periféricas, la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son manifestaciones comunes y en menor incidencia trombosis de vena porta y venas suprahepáticas (Síndrome de Budd-Chiari). Las complicaciones

trombóticas son más importantes cuando hay factores de riesgo añadidos para cuadros trombóticos tales como la edad avanzada, historia de trombosis, hipercolesterolemia, uso de cigarrillo, hipertensión arterial, diabetes mellitus. (16)

Las complicaciones hemorrágicas aparece en el 10% de los casos, clínicamente el sangrado no se debe a la activación intravascular de las plaquetas de forma difusa o focal con la consiguiente agregación de las plaquetas y la oclusión microvascular dando lugar a síntomas transitorios y sin consecuencias, entre los síntomas más comunes tenemos los neurológicos que se manifiestan por síntomas inespecíficos como cefaleas crónicas, vértigo, afasia, escotomas, visión borrosa, etc. (17)

**Tabla 2: Manifestaciones Clínicas (GUIA TE SAH, 2010)**

TROMBÓTICAS	HEMORRÁGICAS
<p><b>Microcirculación periférica.</b> Eritromelalgia–Acroparestesias –Acrocianosis – Gangrena.</p> <p><b>Circulación cerebral y ocular.</b> Cefalea símil migraña. Accidentes isquémicos transitorios (AIT) (ceguera, paresias, inestabilidad, disartria, escotomas centellantes). Accidente Cerebro Vascular (ACV).</p> <p><b>Síntomas coronarios agudos.</b> IAM –Angina inestable.</p> <p><b>Trombosis arteriales periféricas.</b> Claudicación intermitente –Tromboembolismo arterial.</p> <p><b>Trombosis vasos abdominales.</b> Vena porta –Venas suprahepáticas(Budd-Chiari). Arteria mesentérica.</p> <p><b>Trombosis venosas periféricas.</b> TVP –TEP.</p>	<p><b>Mucocutáneas</b> (Hematomas, epistaxis, gingivorragia).</p> <p><b>Hemorragia digestiva aguda o crónica con ferropenia.</b></p> <p><b>Urogenitales</b> (Metrorragias –sangrado post-coito).</p> <p><b>Hemorragias secundarias a cirugía o trauma.</b></p>

**Fuente:** GUIA TE SAH, 2010)

**Elaborado por:** El Autor

#### 2.2.4. LABORATORIO

Al inicio de la enfermedad lo más característico en los valores hematológicos son la normalidad de la concentración de la hemoglobina y del hematocrito y una leucocitosis moderada ( $<20 \times 10^9$ ) con presencia ocasional de alguna forma mieloide inmadura. La basofilia en la mayoría de casos

moderada, y no superar el 3% de la fórmula leucocitaria. La extensión de sangre periférica muestra la presencia de agregados de plaquetas de morfología alterada, con presencia de anisocitosis plaquetaria, plaquetas gigantes, vacuolización e hipogranularidad. Es posible observar fragmentos de citoplasma o núcleos de megacariocitos circulantes. Con todo, en algunos pacientes apenas se observan alteraciones morfológicas plaquetarias. (18)

El índice de FAG puede estar normal o aumentado. Los parámetros bioquímicos evidencian normalidad de la ferritina (puede estar disminuida, como la hemoglobina, en caso de sangrado por mucosas) y de la VSG y de las proteínas reactantes de fase aguda, estas últimas aumentadas en general en las trombocitosis secundarias a inflamación, infección o neoplasia. En grado variable, puede apreciarse aumento de la LDH y de la vitamina Bp, hiperuricemia e hiperpotasemia espúrea. El 3% de los pacientes presenta una gammapatía monoclonal. La agregación plaquetaria puede mostrar hipoagregabilidad frente a la adrenalina, ADP y colágeno o agregación espontánea. (19)

El mieiograma constata una intensa hiperplasia megacariocítica, y el hierro medular y los sideroblastos son normales o están disminuidos, sin que tal disminución refleje necesariamente la existencia de ferropenia. El cariotipo de médula ósea acostumbra a ser normal, y la frecuencia de alteraciones citogenéticas es inferior al 5%. Se han descrito deleciones del brazo largo del cromosoma 20 (del20q) y 13 (del 13q) y trisomías 8 y 9. El estudio citogenético por FISH de los cromosomas citados anteriormente detecta alteraciones en el 15% de pacientes. El reordenamiento del gen BCR/ABL debe ser negativo'. (20)

La biopsia medular es normocelular o discretamente hipercelular, con conservación del tejido adiposo, aumento de megacariocitos de gran tamaño y núcleo multilobulado, que se disponen en acúmulos (clusters). La granulopoyesis y la eritropoyesis no se hallan incrementadas. La retícula es normal o mínimamente aumentada. (21)

El cultivo in vitro de progenitores eritroides y megacariocíticos de sangre periférica presenta un característico patrón de crecimiento denominado endógeno (formación espontánea de colonias en ausencia de citocinas en el medio de cultivo) en el 70-90% de pacientes. (22)

### 2.2.4.1. TROMBOCITOSIS.

Trombocitosis en la literatura Médica se define como el aumento del número de plaquetas o trombocitos en sangre periférica, su hallazgo es generalmente incidental, cercano al 35-50%, y la determinación de su causa genera un reto diagnóstico. Las trombocitosis pueden ser primarias o secundarias (o reactivas). (23)

**Tabla 3:** CAUSAS DE TROMBOCITOSIS

TROMBOCITOSIS PRIMARIA	TROMBOCITOSIS SECUNDARIA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• TE.</li> <li>• PV.</li> <li>• MF manifiesta.</li> <li>• Fase prefibrótica de MF.</li> <li>• LMC.</li> <li>• MDS (5q-).</li> <li>• Trombocitosis hereditaria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones agudas y crónicas. TBC.</li> <li>• Neumonitis.</li> <li>• Injuria tisular (IAM, pancreatitis).</li> <li>• Procesos inflamatorios crónicos. Enfermedad inflamatoria intestinal.</li> <li>• Enfermedades del tejido conectivo.</li> <li>• Arteritis temporal.</li> <li>• Trombocitosis de rebote (post QT o PTI).</li> <li>• Hemorragia.</li> <li>• Ferropenia y su corrección.</li> <li>• Post-esplenectomía.</li> <li>• Anemias hemolíticas.</li> <li>• Neoplasias (tumores sólidos, linfomas).</li> <li>• Epinefrina.</li> <li>• Ácido transretinoico.</li> <li>• Citoquinas.</li> <li>• Factores de crecimiento.</li> <li>• Renales. Insuficiencia renal.</li> <li>• Síndrome nefrótico.</li> </ul>

**Fuente:** (GT SAH, 2010)

**Elaborado por:** El Autor

Es importante saber diferencial la causa de una trombocitosis, para poder establecer el manejo adecuado de la misma y conocer su pronóstico sobre el paciente. (24)

**Tabla 4:** Diferencias Entre Trombocitosis Clonal Y Reactiva

Caracteres	Trombocitosis esencial	Trombocitosis reactiva
Enfermedad subyacente	No	Si
Isquemia digital y cerebro vascular	Si	No
Trombosis de venas y arterias	Si	No
Complicaciones hemorrágicas	Alto riesgo	No
Esplenomegalia	En el 40% de los casos	No
Frotis sangre periférica	Plaquetas gigantes	Plaquetas normales
Función plaquetaria	Puede ser anormal	Normal
Médula ósea	Hiperplasia megacariocítica, forma gigante y displásicos	Incremento del número de megacariocitos, forma normal

**Fuente:** (GT SAH, 2010)

**Elaborado por:** El Autor

### 2.2.5. DIAGNÓSTICO

La determinación de la mutación JAK2 V617J en el exón 14 del gen JAK, permitió el desarrollo de nuevos criterios para el diagnóstico de la TE. En aquellos pacientes con trombocitosis persistente no reactiva deben excluirse otras patologías mieloproliferativas que pueden simular la TE, como son la LMC, la PV, la MFP en sus distintas fases y las mielodisplasias (MDS).

Los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) requieren de una combinación de datos clínicos, histológicos y citogenéticos, con especial énfasis en los hallazgos morfológicos de los MK de MO. Expuestos en el siguiente cuadro. (25)

**Tabla 5:** Criterios diagnósticos OMS 2016**Criterios diagnóstico****Criterios mayores**

- 1) Recuento plaquetario sostenido > 450.000 x mm<sup>3</sup>
- 2) Biopsia de MO: proliferación predominante de MK con aumento de formas grandes, morfología madura y núcleos hiperlobulados, con celularidad normal o ligeramente aumentada de las series granulocítica y eritroide y rara vez aumento de fibras de reticulina (grado 1).
- 3) No debe reunir criterios de la OMS para LMC BCR-ABL +, PV, MFP, SMD o cualquier otra neoplasia mieloide.
- 4) Demostración de la mutación JAK2V617F, CALR o MPL W515L/K

**Criterio menor**

- 1) Presencia de un marcador clonal o ausencia de trombocitosis reactiva.

**Diagnóstico:** Se deben cumplir los cuatro criterios mayores, o tres mayores y uno menor.

**Fuente:** OMS 2016

**Elaborado por:** El Autor

### 2.2.6. PRONOSTICO DE LA ENFERMEDAD

El pronóstico en la TE es muy favorable, a pesar de no ser una enfermedad curable tiene una gran tasa de supervivencia sobre todo en pacientes jóvenes. La evolución de la enfermedad va a estar determinada por varios factores como la edad, el antecedente o no de trombosis, la presencia de factores de riesgo vascular, las variables del laboratorio. Estos factores nos permiten valorar y clasificar a la TE en tres grupos en relación al riesgo de la enfermedad y de esta manera establecer el pronóstico y la pauta terapéutica. Debemos tener en cuenta que el índice a evolucionar en una mielofibrosis es muy bajo alrededor del 10 % de los casos. (26)

La escala IPSET-thrombosis, desarrollada para valorar el riesgo de trombosis, IPSET-thrombosis estratifica el riesgo de trombosis en 3 niveles, baja, intermedia, alta. Esta escala considera la edad > 60 años, antecedentes de trombosis, factores de riesgo cardiovascular y JAK2V617F (bajo riesgo = <2 puntos, riesgo intermedio = 2 puntos y alto riesgo => 2 puntos). (27)

**Tabla 6:** Factores De Riesgo De Trombosis

<b>Bajo riesgo</b>	<b>Riesgo intermedio</b>	<b>Alto riesgo</b>
< 40 años	Edad entre 40 y 60 años	Edad mayor de 60 años, y/o
Sin antecedentes de trombosis o hemorragia.	FRV	Historia previa de trombosis y/o
Ausencia de FRV	Sin factores de alto riesgo (sin trombosis o hemorragia previa)	Hemorragia mayor relacionada a trombocitosis
Plaquetas < 1-1.500.000/mm <sup>3</sup>	Plaquetas <1-1.500.000/mm <sup>3</sup>	Plaquetas > 1.500.000/mm <sup>3</sup>

**Fuente:** OMS 2016

**Elaborado por:** El Autor

### 2.2.7. TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad es conservador, que tiene como objetivo evitar las complicaciones trombóticas, hemorrágicas, las manifestaciones de la microcirculación, y sobretodo controlar los síntomas. (28) La terapéutica médica se puede establecer valorando la estratificación de riesgo, la escala IPSET-thrombosis es de gran utilidad para valorar a los pacientes y de esta forma establecer el tratamiento. (29)

Tratamiento en los pacientes con bajo riesgo, sabiendo que se considera paciente con bajo riesgo a aquellos en los cuales no encontramos factores de riesgo vascular (tabaquismos, HTA, etc.), antecedentes de trombosis ni la presencia de la mutación JAK2V617F, el tratamiento inicial de este se puede considerar "observación", y se debe considerar la administración de aspirina diaria, para supresión de la síntesis de Tromboxano-A<sub>2</sub> en presencia de un aumento de plaqueta, debemos tomar en cuenta si en los pacientes de bajo riesgo, aparece un factor de riesgo, para considerar la administración de aspirina dos veces al día.

En los pacientes con riesgo intermedio, la edad avanzada por si sola ya se puede considerar un riesgo alto, el paciente intermedio no presenta antecedentes de trombosis o hemorragia y posee un recuento plaquetario <1-1.500.000/mm<sup>3</sup>, manejados con aspirina 100 mg/día, la terapia citorreductora, en esta etapa no parece ser necesaria, por su baja incidencia a realizar trombosis, la terapia citorreductora debe ser individualizada según las características de cada paciente.

Riesgo alto, ya conociendo los factores que encasillan a un paciente con alto riesgo a realizar trombosis, vamos a considerar el tratamiento citorreductor junto a la aspirina. El tratamiento citorreductor dirigido a mantener las plaquetas a  $<400.000/\text{mm}^3$  y los leucocitos a  $< 10.000/\text{mm}^3$ .

La hidroxiurea combina con administración diaria de aspirina, es la terapia inicial, el tratamiento estándar para los pacientes con alto riesgo. La hidroxiurea ha demostrado una gran efectividad en la prevención de nuevos episodios trombóticos, esta actúa inhibiendo la ribonucleótido reductasa. Debe ser administrada diariamente y entre los principales efectos secundarios encontramos neutropenia y macrocitos.

Como tratamiento de segunda línea, frente a un rechazo de la hidroxiurea, encontramos: interferón pegilado- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), busulfán, anagrelida y pipobroman. La plaquetoforesis es un tratamiento usado en la complicaciones agudas tromboticas y hemorrágicas, en pacientes en cirugía o en parto, su uso de realizarse a la par con la terapia citorreductora.

### **2.3. REFERENTES INVESTIGATIVOS**

Un estudio realizado por un grupo de investigadores en el país de Perú, patrocinado por la revista científica Scielo sobre la cefalea en trombocitosis esencial a una mujer de 20 años de edad, sin antecedentes de importancia, debuta a los 17 años con episodios de cefalea pulsátil, holocraneana, de moderada intensidad, que dura varias horas, no interfiriendo con las actividades diarias y cede con la administración de AINEs; inicialmente catalogada como parte de un proceso de infección sinusoidal, atribuido a una desviación de tabique nasal, planteándose para ello la corrección quirúrgica; al realizar exámenes de laboratorio pre-quirúrgicos se evidencia un recuento de plaquetas de  $2195 \times 10^9 \text{ L}$ .

Se realiza estudio de medula ósea que muestra proceso mieloproliferativo, compatible con Trombocitosis Esencial (TE). La búsqueda de la mutación V617F en el gen JAK2 fue negativa. Se instauró tratamiento cito-reductor con Hidroxicarbamida, luego Interferón alfa 2b, manejando los episodios de cefalea

con analgésicos no esteroideos, el paciente discontinua el tratamiento citoreductor y controles hematológicos durante 3 años.

Presenta nuevo episodio de cefalea pulsátil, de inicio insidioso, intensa, acompañada de náuseas con vómitos, fotofobia, fonofobia y escotomas centellantes, los síntomas llegan a interferir las actividades diarias, al examen físico no muestra alteraciones clínicas, por lo que es catalogada inicialmente como una crisis migrañosa.

Durante su hospitalización se evidencia un recuento plaquetario de  $4640 \times 10^9$ . Se indica Hidroxicarbamida 500mg cada 12 horas, tratamiento analgésico parenteral con Ketorolaco, con lo cual se logra remitir la cefalea, tras la mejoría clínica se decide su alta con analgésicos orales, cuidando de no administrar AAS por las contraindicaciones propias de esta patología. (9)

## **CAPITULO III**

### **METODOLOGÍA**

#### **TIPO DE ESTUDIO**

El trabajo realizado posee un enfoque cuantitativo y cualitativo, el enfoque cuantitativo dirigido a analizar el número de pacientes en un periodo de tiempo, el enfoque cualitativo va dirigido al estudio de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de la TE. Es una investigación retrospectiva mediante la recopilación de datos y la observación y análisis de historias clínicas, obtenidas en la unidad hospitalaria. Longitudinal cohorte y observacional.

#### **DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

El tipo de estudio es cuantitativo ya que expresaremos por medio de tablas las principales manifestaciones clínicas y los valores de laboratorios, con los que se suelen plantear la impresión diagnóstica de la TE, es una investigación retrospectiva porque usaremos datos obtenidos de casos clínicos de años posteriores (2008-2017), longitudinal porque se analizará la historia clínica de los casos diagnosticados con TE para valorar la evolución clínica y posibles complicaciones de los mismos.

Es un estudio cohorte ya compararemos los pacientes que presentaron trombocitosis secundaria frente a los que llegaron al diagnóstico de trombocitemia esencial, y como no vamos a alterar ninguna variable será un estudio observacional.

#### **POBLACIÓN Y MUESTRA**

Pacientes valorados por el servicio de hematología del hospital Teodoro Maldonado Carbo (IESS de Guayaquil), en el periodo del 2008 al 2017. La muestra será tomada de los pacientes a los cuales se les diagnosticó Trombocitopenia Esencial.

## SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La selección de la muestra se realizara mediante técnica de muestreo no probabilístico, en primer lugar debido a la limitación de tiempo para realizar una selección de casos, y en vista a que usaremos los casos ya diagnosticados con (TE) Trombocitopenia Esencial. Para obtener nuestras conclusiones.

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Pacientes asintomáticos al inicio de la enfermedad, como sabemos la gran mayoría de casos se presentan de forma asintomática y se llega a la sospecha diagnostica por trombocitosis expresada en un examen de control, esta es una variable dependiente, de medición nominal.

- Paciente con trombocitosis  $> 450.000/uL$ , como conocemos es uno de los criterios planteados por la OMS y de fácil acceso para nuestra investigación.
- Pacientes que riesgo bajo, intermedio o alto de trombosis o hemorragia, se determina el riesgo que tiene el paciente de presentar complicaciones como la trombosis o hemorragias para de esta manera determinar el tratamiento a seguir, variable dependiente, medición de razón.
- Pacientes que reciben tratamiento con Hidroxiurea, Anagrelide, Interferon, Plaquetoféresis. Variable independiente, que dependerá de la respuesta del paciente al medicamento indicado, o si lo recibe o no, que nos permite realizar un estudio cualitativo basado en el riesgo del paciente de presentar complicaciones relacionado al tratamiento que recibe.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Trombocitemia Esencial.
- Pacientes que acudieron a la consulta externa del Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2014-2017
- Los pacientes debían tener historia clínica en este hospital

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no acudieron a la consulta externa del Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo 2014-2017
- Pacientes sin historia clínica en el hospital
- Menores de edad

### CALCULO DE LA MUESTRA

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

$$n = \frac{170 * 1.96^2 * 0.05 * 0.95}{0.025^2 * (170 - 1) + 1.96^2 * 0.05 * 0.95}$$

$$n = \frac{31,02092}{0,288101}$$

$$n = 107$$

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

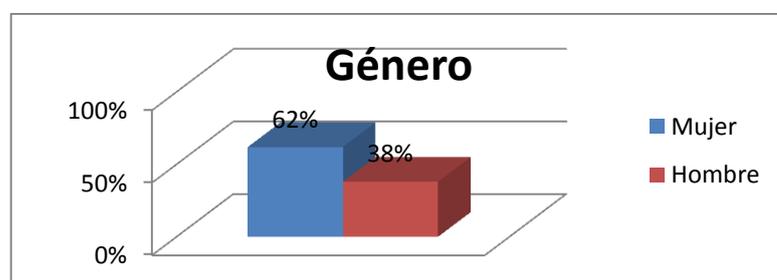
### GÉNERO

**Tabla 7: Género**

Género	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	66	62%
Hombre	41	38%
<b>Total</b>	<b>107</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo

**Elaborado por:** El Autor



**Figura 1: Género**

**Fuente:** Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo

**Elaborado por:** El Autor

**Análisis:** Mediante una base de datos (historial clínico de pacientes) proporcionados por el Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo, sobre las Manifestaciones Clínicas y de Laboratorio de la Trombocitemia Esencial, se obtuvo los siguientes análisis de resultados: en el variable género, el 62% pertenecen al sexo femenino y el 38% al masculino.

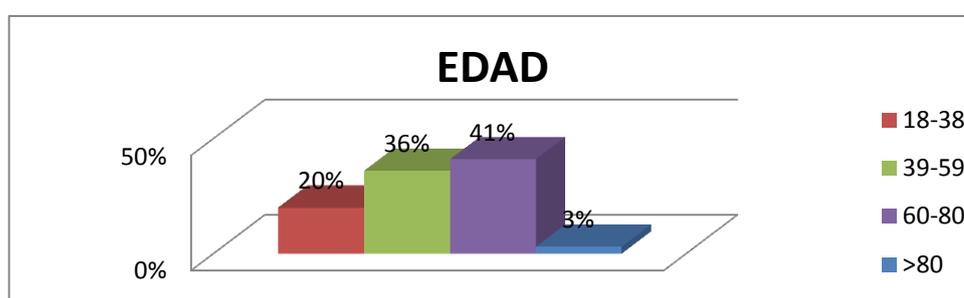
## EDAD

**Tabla 8:** Edad

Edad	Frecuencia	Porcentaje
18-38	21	20%
39-59	39	36%
60-80	44	41%
>80	3	3%
<b>Total</b>	<b>107</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo

**Elaborado por:** El Autor



**Figura 2:** Edad

**Fuente:** Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo

**Elaborado por:** El Autor

**Análisis:** Mediante una base de datos (historial clínico de pacientes) proporcionados por el Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo, sobre las Manifestaciones Clínicas y de Laboratorio de la Trombocitemia Esencial, se obtuvo los siguientes análisis de resultados: en la variable edad, el 41% pertenecen al rango de entre 60-80 años; 36% entre 39-59 años; el 20% entre 18-38 años y el 3 % corresponde a personas mayores de 80 años.

## SIGNOS Y SINTOMAS

**Tabla 9:** Signos y Síntomas

Signos y Síntomas	Frecuencia	Porcentaje
Asintomáticos	51	48%
Trombosis	20	19%
Alteraciones microcirculatorias	25	23%
Hemorragia	11	10%
<b>Total</b>	<b>107</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo

**Elaborado por:** El Autor



**Figura 3:** Signos y Síntomas

**Fuente:** Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo

**Elaborado por:** El Autor

**Análisis:** Mediante una base de datos (historial clínico de pacientes) proporcionados por el Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo, sobre las Manifestaciones Clínicas y de Laboratorio de la Trombocitemia Esencial, se obtuvo los siguientes análisis de resultados: en la variable signos y síntomas del paciente, el 48% menciona haber presentado signos asintomáticos; el 23% haber tenido alteraciones microcirculatorias; 19% haber tenido trombosis y el 10 % hemorragia.

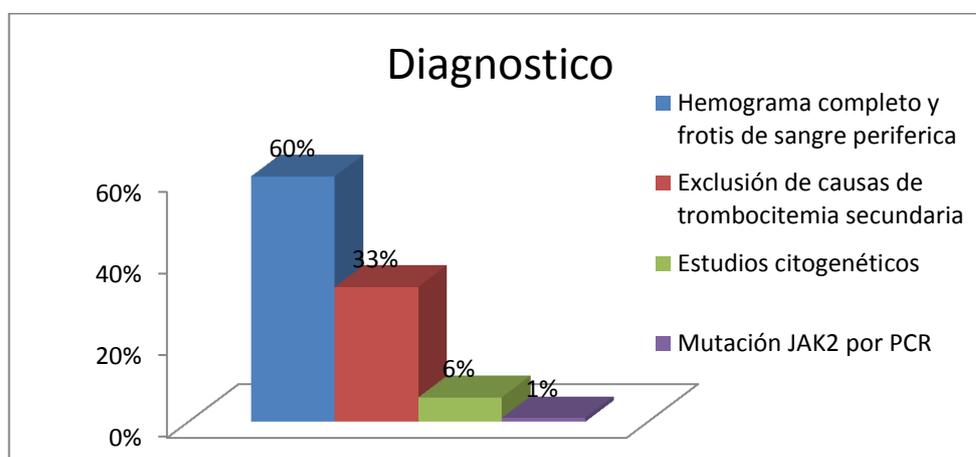
## DIAGNOSTICO

**Tabla 10:** Diagnostico

Diagnostico	Frecuencia	Porcentaje
Hemograma completo y frotis de sangre periférica	60	60%
Exclusión de causas de trombocitemia secundaria	35	33%
Estudios citogenéticos	6	6%
Mutación JAK2 por PCR	5	1%
<b>Total</b>	<b>107</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo

**Elaborado por:** El Autor



**Figura 4:** Diagnostico

**Fuente:** Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo

**Elaborado por:** El Autor

**Análisis:** Mediante una base de datos (historial clínico de pacientes) proporcionados por el Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo, sobre las Manifestaciones Clínicas y de Laboratorio de la Trombocitemia Esencial, se obtuvo los siguientes análisis de resultados: en la variable diagnostico el 60% pertenece a hemograma completo y frotis de sangre periférica; el 33% Exclusión de causas de trombocitemia secundaria; el 6 % Estudios citogenéticos y el 1% Mutación JAK2 por PCR.

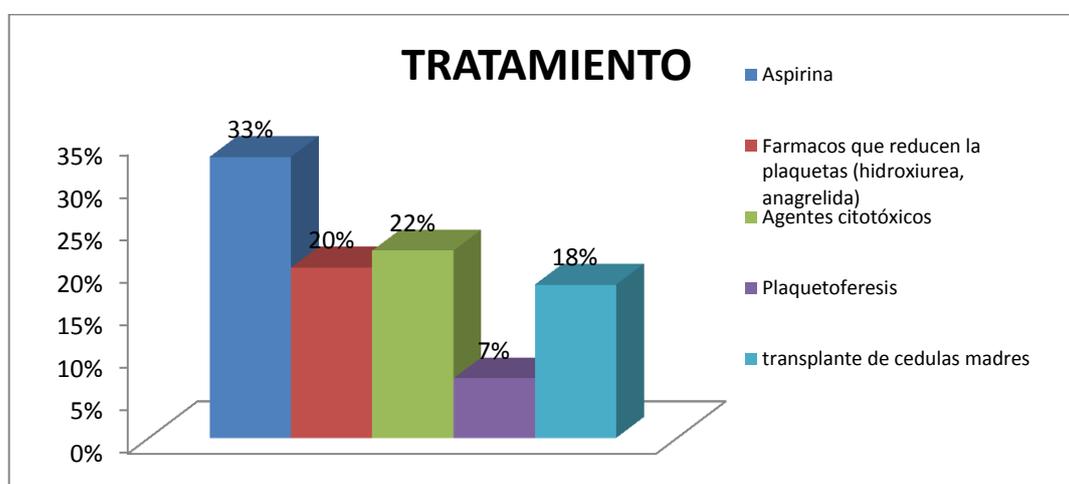
## TRATAMIENTO

**Tabla 11:** Tratamiento

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Aspirina	35	33%
Fármacos que reducen la plaquetas (hidroxiurea, anagrelida)	21	20%
Agentes citotóxicos	24	22%
Plaquetoferesis	7	7%
trasplante de celdas madres	19	18%
<b>Total</b>	<b>107</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo

**Elaborado por:** El Autor



**Figura 5:** Tratamiento

**Fuente:** Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo

**Elaborado por:** El Autor

**Análisis:** Mediante una base de datos (historial clínico de pacientes) proporcionados por el Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo, sobre las Manifestaciones Clínicas y de Laboratorio de la Trombocitemia Esencial, se obtuvo los siguientes análisis de resultados: en la variable Tratamiento el 33% uso Aspirina; el 20% Fármacos que reducen la plaquetas (hidroxiurea, anagrelida); el 22% uso Agentes citotóxicos; el 7% Plaquetoferesis y el 18% trasplante de celdas madres.

## CAPITULO IV

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### RESULTADOS

Mediante la información que se levantó en el historial del hospital IESS Teodoro Maldonado Carbo se determinó que el género que más afectado es el femenino con un porcentaje del 60% los cuales rondan en una de 60 a 80 años con una representación del 41% seguido de un porcentaje que no se puede pasar por alto las cuales son las edades de 39 a 59 años con un 36%.

Los antecedentes clínicos demuestran que los pacientes que llegaba hacerse atender bajo esta patología el 48% de las personas no presentaban los signos ni síntomas que son característicos de la Trombocitemia Esencial, sin embargo quienes presentaban sintomatología mostraban alteraciones micro circulatorias en un 23% y trombosis e un 29% de la muestra estudiada.

Al proceder con el diagnostico encontramos que la mutación JAK2 por PCR en el lugar de estudio es mínima con un total de 5 pacientes lo cual representa el 1% de la muestra estudio, por lo contrario el hemograma completo y frotis de sangre periférica se muestran más frecuentes con un 60%.

Posteriormente a ser determinado mediante el diagnostico se procede a determinar el tratamiento a aplicar según los varios casos. La receta mediante aspirina la cual se aplica a pacientes de bajo riesgo quienes fueron determinados con el diagnostico de hemograma completo y frotis de sangre periférica con un porcentaje del 60%, seguidos de los tratamientos de agentes citotóxicos y fármacos que reducen la plaqueta con un 22% y 20%

## DISCUSIÓN

CHINA 2014, Primer Hospital Afiliado de la Universidad Soochow, Jiangsu Instituto de Hematología, Ministerio de Salud clave Laboratorio de Trombosis y Hemostasia, Hematología centro de innovación colaborativa, se realizó el seguimiento de 617 sujetos cuya edad radica entre 15 a 95 años, 399 (64,7%) presentan mutación JAK2 ( V617F ), 140 (22,7%) tenía una CALR exón 9 indel, 25 (4,0%) llevado a una mutación MPL (W515), y 53 (8,6%) no presentan mutación JAK2 , CALR, y MPL (la denominada triple negativo PMF). Los pacientes con CALR mutación tenían un menor riesgo de desarrollar anemia, trombocitopenia y leucocitosis en comparación con otros subtipos. También tenían un menor riesgo de trombosis en comparación con los pacientes que llevan JAK2 (V617F).

FRANCIA, Universite Paris-Saclay, Gustave Roussy, Paris, en el 2013, era evidente que el 55% de ET y 65-70% de los casos PMF estaban vinculados a JAK2 V617F y MPL. La activación de la vía del receptor de citoquina / JAK2 era una característica común. Más del 90% de no BCR-ABL MPNs están claramente impulsado por una activación de JAK2 anormal, especialmente el receptor de citosina / vías de JAK2. Los estudios genómicos demostraron que PMF es una forma más avanzada de la MPN, pero con una redundancia molecular con ET.(1)

Un estudio realizado por un grupo de investigadores en el país de Perú, patrocinado por la revista científica Scielo sobre la cefalea en trombocitosis esencial a una mujer de 20 años de edad, sin antecedentes de importancia, debuta a los 17 años con episodios de cefalea pulsátil, holocraneana, de moderada intensidad, que dura varias horas, no interfiriendo con las actividades diarias y cede con la administración de AINEs; inicialmente catalogada como parte de un proceso de infección sinusoidal, atribuido a una desviación de tabique nasal, planteándose para ello la corrección quirúrgica; al realizar exámenes de laboratorio pre-quirúrgicos se evidencia un recuento de plaquetas de  $2195 \times 10^9$  L.

Se realiza estudio de medula ósea que muestra proceso mieloproliferativo, compatible con Trombocitosis Esencial (TE). La búsqueda de la mutación V617F en el gen JAK2 fue negativa. Se instauró tratamiento cito-reductor con Hidroxicarbamida, luego Interferón alfa 2b, manejando los episodios de cefalea con analgésicos no esteroideos, el paciente discontinúa el tratamiento cito-reductor y controles hematológicos durante 3 años.

Presenta nuevo episodio de cefalea pulsátil, de inicio insidioso, intensa, acompañada de náuseas con vómitos, fotofobia, fonofobia y escotomas centellantes, los síntomas llegan a interferir las actividades diarias, al examen físico no muestra alteraciones clínicas, por lo que es catalogada inicialmente como una crisis migrañosa.

Durante su hospitalización se evidencia un recuento plaquetario de  $4640 \times 10^9$ . Se indica Hidroxicarbamida 500mg cada 12 horas, tratamiento analgésico parenteral con Ketorolaco, con lo cual se logra remitir la cefalea, tras la mejoría clínica se decide su alta con analgésicos orales, cuidando de no administrar AAS por las contraindicaciones propias de esta patología. (9)

“La comparación de las teorías bibliográficas con la información levantada en nuestra investigación comparte que la Trombocitemia Esencial afecta en mayor parte al género femenino que rodean de 60 a 80 años de edad y con muy pocos casos en pacientes jóvenes teros”.

“Comparando los tres estudios observamos que en países europeos y asiáticos La presencia de la mutación JAK2 es más frecuentes que en países latinoamericanos como Perú y Ecuador, resaltando que en los países de otro continentes la mutación JACK2 en la población estudiada se muestran con valores que pasan el 50% de los caso de estudios mientras que a nivel regional son aislados los casos”

“El estudio hecho en Perú muestra que para los casos aislados de la TE en donde la presencia de JAK2 es negativa es tratada con diversos AINES para reducir el número de plaquetas en la sangre iniciando con la aplicación de Hidroxicarbamida al igual que el estudio presente”

## CAPITULO V

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### CONCLUSIONES

A través del trabajo de investigación realizado en el cual se analizó las historias clínicas de los pacientes con Trombocitemia Esencial en el hospital Teodoro Maldonado Carbo, se pudo concluir que esta enfermedad no posee manifestaciones clínicas específicas y que en la mayoría de los casos los pacientes son asintomáticos, además se determina que el hallazgo de la trombocitosis en sangre periférica de forma ocasional nos ayuda a plantearnos la sospecha diagnóstica.

La trombosis y la hemorragia suelen ser la principal manifestación clínica de la TE, estas constituyen a la vez las principales complicaciones que aumentan la mortalidad y morbilidad de los casos registrados. La incidencia de casos registrado se establece en mayor número, en el grupo de edad de entre los 50 a 60 años, y el segundo pico de casos registrados está en los paciente que cursan los 35 años.

Las principales diferencias de la TE frente a las otras Neoplasias Mieloproliferativas, básicamente están establecidas en los criterios diagnósticos dados por la OMS para cada una de las patologías, se puede sobre saltar la evidencia de la trombocitosis en un examen de rutina como una diferencia frente a las otras NMP.

## **RECOMENDACIONES**

Recomiendo a todo los especialistas de Hematología, compartir sus conocimientos sobre las Neoplasias mieloproliferativas, con el personal de salud sobre todo con los residentes en el área de emergencia, para que estos puedan plantearse de forma correcta un diagnóstico diferencial que ayude a captar los pacientes con dicha enfermedad en su periodo inicial y dar una atención primaria optima, sobre todo en el manejo de las complicaciones. Que realicen materiales didácticos y de fácil comprensión para que los pacientes que tengan este diagnóstico, conozcan las principales complicaciones, y sobre el tratamiento a seguir.

## REFERENCIAS

- 1 CENTRO DE BIOTECNOLOGÍA. Centro de Biotecnología-Dirección de . Investigación-Universidad Nacional de Loja. [Online].; 2017. Available from: <http://revistas.unl.edu.ec/index.php/biotecnologia>.
- 2 Scielo- Jiménez, S- Neoplasias mieloproliferativas. Neoplasias . mieloproliferativas. [Online].; 2015. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v42n1/0120-2448-amc-42-01-00015.pdf>.
- 3 Dr. Carlos Martínez; Dr. José Carnot Uria - Manual de Prácticas Médicas - . Hospital Hermanos Ameijeiras. SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVOS CRÓNICOS. [Online].; 2013. Available from: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/smpcarreglado.pdf>.
- 4 AEAL. Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia. . Síndromes Mieloproliferativos. [Online].; 2015. Available from: [http://www.aeal.es/nueva\\_web/wp-content/uploads/2015/07/aeal\\_explica\\_mieloproliferativos.pdf](http://www.aeal.es/nueva_web/wp-content/uploads/2015/07/aeal_explica_mieloproliferativos.pdf).
- 5 Centro de Biotecnología- Detección de la mutación JAK2 V617F en . neoplasias mieloproliferativas en población ecuatoriana. Detección de la mutación JAK2 V617F en neoplasias mieloproliferativas en población ecuatoriana por reacción en cadena de la polimerasa alelo específica. [Online].; 2017. Available from: [https://mail-attachment.googleusercontent.com/attachment/u/0/?ui=2&ik=ffacb48f73&view=att&th=16333176ba915955&attid=0.1&disp=inline&safe=1&zw&saddbat=ANGjdJ-rdAFzQmAAJnb4LZSoHlqWiOby-G0ThEIGySLKpVLD8fto1d4sOJfOs4xH0cl62pvZLEqETF9K1Dh83lgQEJkVab8QBllqgb\\_0wg](https://mail-attachment.googleusercontent.com/attachment/u/0/?ui=2&ik=ffacb48f73&view=att&th=16333176ba915955&attid=0.1&disp=inline&safe=1&zw&saddbat=ANGjdJ-rdAFzQmAAJnb4LZSoHlqWiOby-G0ThEIGySLKpVLD8fto1d4sOJfOs4xH0cl62pvZLEqETF9K1Dh83lgQEJkVab8QBllqgb_0wg).
- 6 Jane Liesveld, MD, Professor, Department of Medicine, James P. Wilmot . Cancer Institute, University of Rochester Medical Center - Patrick Reagan, MD, Fellow in Hematology and Medical Oncology, University of Rochester Medical Center. Trombocitemia esencial (Trombocitosis esencial, trombocitemia primaria). [Online]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/trastornos-mieloproliferativos/trombocitemia-esencial>.
- 7 Genetics Home Reference- Your Guide To Understanding Genetic Conditions. . JAK2 gene. [Online].; 2014. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/JAK2>.
- 8 Scielo- Detección de la mutación V617F del gen JAK2 mediante análisis de

. disociación de alta resolución. Acta bioquím. clín. latinoam. vol.48 no.4 La Plata dic. 2014. [Online].; 2014. Available from: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572014000400007](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572014000400007).

9 Torres Ramírez, Luis; Cosentino Esquerre, Carlos; Centeno Arispe, José J. ;  
 . Suarez Reyes, Rafael; Núñez Coronado, Yesenia. Cefalea en trombocitosis esencial: reporte de un caso juvenil. [Online].; 2015. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rnp/v78n1/a08v78n1.pdf>.

1 Fundación Josep Carreras- contra la leucemia. Trombocitemia esencial.  
 0 [Online].; 2017. Available from: <http://www.fcarreras.org/es/trombocitemia-esencial/361483>.

1 MAYO CLINIC- Trombocitosis. Trombocitosis. [Online].; 2018. Available from:  
 1 <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/thrombocytosis/symptoms-causes/syc-20378315>.

1 STEVE. ¿Cual es la esperanza de vida con Trombocitemia Esencial?  
 2 [Online].; 2017. Available from: <https://www.diseasemaps.org/es/essential-thrombocythemia/top-questions/esperanza-de-vida/>.

1 GARCÉS G, LAURA. Plaquetas altas (trombocitosis). [Online].; 2015.  
 3 Available from: <https://www.biomanantial.com/plaquetas-altas-trombocitosis-a-2286-es.html>.

1 Clinica DAM-Especialidades Medicas. Trombocitemia esencial. [Online].;  
 4 2015. Available from: <https://www.clinicadam.com/salud/5/tag/trombocitemia-esencial>.

1 SALUD CONSULTAS- TRASTORNOS CARDIOVASCULARES-Trombocitosis  
 5 esencial. Los trastornos mieloproliferativos crónicos son afecciones  
 . resultantes de la sobreacumulación de células sanguíneas. [Online].; 2014.  
 Available from: <https://www.saludconsultas.com/trombocitosis-esencial/59187>.

1 Cleveland Clinic. Trombocitosis-síntomas. [Online].; 2018. Available from:  
 6 <http://www.clevelandclinic.org/health/shic/html/s13350.asp>.

1 TuMedico. Plaquetas altas: Causas y efectos de la trombocitosis. [Online].;  
 7 2016. Available from: <https://www.tumedico.es/articulos/plaquetas-altas-causas-y-efectos-de-la-trombocitosis>.

1 Universidad Autonoma de Barcelona. Clonalidad Hematopoyética en la

8 Policitemia Vera y la Trombocitemia Esencial y su papel en la Transformación Mielofibrotica. [Online].; 2015. Available from: [https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2015/hdl\\_10803\\_323364/lma1de1.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2015/hdl_10803_323364/lma1de1.pdf).

1 Escarlata. Plaquetas altas (trombocitosis): causas, síntomas y tratamiento. [Online].; 2016. Available from: <https://laquiadelasvitaminas.com/plaquetas-altas-trombocitosis-causas-sintomas-y-tratamiento/>.

2 Revista de Neurología. Ictus isquémico como forma de presentación de trombocitemia esencial. A propósito de cuatro casos. [Online].; 2013. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2004132>.

2 Medicina. Síntomas, Causas y Tratamiento de la trombocitosis. [Online].; 2013. Available from: <http://www.sun1001.com/es/1040.html>.

2 Shire. Áreas Terapéuticas. [Online].; 2013. Available from: <https://www.shire.es/patients/therapeutic-areas/essential-thrombocytopenia>.

2 Sociedad Argentina de Hematología • Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas. [Online].; 2017. Available from: [https://mail-attachment.googleusercontent.com/attachment/u/0/?ui=2&ik=ffacb48f73&view=att&th=16333176ba915955&attid=0.2&disp=inline&safe=1&zw&saddbat=ANGjdJ\\_0ISq1mMIW7KcviNW1bMxCSI-W35smgjWdqwwkkmeI9evM-jpSQ-0YIGhRZYkIJO958I701MvJmKvs96qu4jqxkX4xbWKYjhU-Q](https://mail-attachment.googleusercontent.com/attachment/u/0/?ui=2&ik=ffacb48f73&view=att&th=16333176ba915955&attid=0.2&disp=inline&safe=1&zw&saddbat=ANGjdJ_0ISq1mMIW7KcviNW1bMxCSI-W35smgjWdqwwkkmeI9evM-jpSQ-0YIGhRZYkIJO958I701MvJmKvs96qu4jqxkX4xbWKYjhU-Q).

2 Jane Liesveld, MD, Professor, Department of Medicine, James P. Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center - Patrick Reagan, MD, Fellow in Hematology and Medical Oncology, University of Rochester Medical Center. a trombocitosis (trombocitemia) es un trastorno en el que se produce un número excesivo de plaquetas, lo que provoca anomalías en el sangrado o en la coagulación sanguínea. [Online].; 2016. Available from: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-de-la-sangre/trastornos-mieloproliferativos/trombocitemia>.

2 Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología (SOCHHEM). Mielofibrosis primaria Policitemia vera Trombocitemia esencial. [Online].; 2017. Available from: [https://mail-attachment.googleusercontent.com/attachment/u/0/?ui=2&ik=ffacb48f73&view=att&th=16333176ba915955&attid=0.4&disp=inline&safe=1&zw&saddbat=ANGjdJ\\_coVFdS9WGBHPG5DiyM7LIZm3Rb-lQDnOljcyzo3bAQjDAUC-rHGSwiSZmD4Olrx7tUsBDq\\_Xu29YbrTWC3glTjNJ\\_PujkNu9B8](https://mail-attachment.googleusercontent.com/attachment/u/0/?ui=2&ik=ffacb48f73&view=att&th=16333176ba915955&attid=0.4&disp=inline&safe=1&zw&saddbat=ANGjdJ_coVFdS9WGBHPG5DiyM7LIZm3Rb-lQDnOljcyzo3bAQjDAUC-rHGSwiSZmD4Olrx7tUsBDq_Xu29YbrTWC3glTjNJ_PujkNu9B8).

2 IntraMed-Medicina General. Trombocitemia esencial y policitemia vera.  
6 [Online].; 15. Available from:  
· <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=87842>.

2 Revista Científica Redalyc. Descripción de las características clínicas de las  
7 neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC)Primer informe del registro  
· colombiano de NMPC. [Online].; 2017. Available from:  
<http://www.redalyc.org/html/1631/163151162007/>.

2 North Shore - University HealthSystem. Tratamiento de las neoplasias  
8 mieloproliferativas crónicas (PDQ®) : Tratamiento - información para  
· profesionales de salud [NCI]. [Online].; 2017. Available from:  
<https://www.northshore.org/healthresources/encyclopedia/encyclopedia.aspx?DocumentHwid=ncicdr0000062927&Lang=es-us>.

2 Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento de las neoplasias  
9 mieloproliferativas crónicas (PDQ®)–Versión para pacientes. [Online].; 2017.  
· Available from:  
<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/mieloproliferativas/paciente/tratamiento-cronicas-pdq>.

3 Manual MSD. www.msmanuals.com. [Online].; 2018 [cited 2018 Abril 13].  
0 Available from: <https://www.msmanuals.com/es-ec/hogar/trastornos-del-h%C3%ADgado-y-de-la-ves%C3%ADcula-biliar/manifestaciones-cl%C3%ADnicas-de-las-enfermedades-hep%C3%A1ticas/hipertensi%C3%B3n-portal>.