

## Policitemia vera

Gabriel Martín Pueyo<sup>a</sup> y Jorge Bello<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Centre d'Atenció Primària Navàs. Navàs. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Centre Integral de Salut Cotxeres. Barcelona. España.

### Puntos clave

- Se debe considerar el diagnóstico de policitemia vera en todos los pacientes adultos que presenten un valor de hemoglobina o de hematocrito superior al normal.
- Un valor de hemoglobina o de hematocrito superior al normal no es diagnóstico de policitemia vera: éste exige que la masa eritrocitaria sea superior a lo normal.
- Valores normales de hemoglobina o hematocrito no descartan policitemia vera en pacientes con esplenomegalia masiva.
- La saturación de oxígeno en sangre arterial es normal en los pacientes con policitemia vera, mientras que el valor de eritropoyetina sérica es inferior al normal.
- En pacientes con eritrocitosis por hipoxia, el valor de la eritropoyetina sérica es superior al normal; este valor puede ser normal o alto en las eritrocitosis por tumores.
- El prurito, en especial tras un baño caliente, es un síntoma de policitemia vera, y no suele responder a la administración sistémica de antihistamínicos.
- La policitemia vera puede ser asintomática, presentar síntomas inespecíficos, o debutar con fenómenos trombóticos (sobre todo intraabdominales) o hemorrágicos; la esplenomegalia es frecuente.
- Los pacientes con esplenomegalia importante tienen más riesgo de trombosis; las trombosis tienen más relación con la hiperviscosidad de la sangre que con el número de plaquetas.
- El objetivo del tratamiento es, controlada la masa eritrocitaria, mantener el nivel de hemoglobina en un valor igual o menor de 14 g/dl en los hombres y de 12 g/dl en las mujeres; para ello las sangrías son en general una buena alternativa terapéutica.
- Sin tratamiento, la policitemia vera tiene mal pronóstico a corto plazo, pero con un tratamiento adecuado se puede esperar que el paciente se mantenga activo y con buena calidad de vida durante una media de más de 10 años.

**Palabras clave:** Policitemia vera • Sangría • Trombosis intraabdominal • Eritromelalgia.

La policitemia vera es una de las entidades que conviene considerar de rutina en todos los hombres y mujeres que presenten un valor de hemoglobina o de hematocrito superior al normal, por el riesgo de complicaciones trombóticas o hemorrágicas que comporta y la posibilidad de evolucionar hacia una forma de leucemia aguda.

La primera descripción de la enfermedad es de 1892<sup>1</sup>; su autor es Louis Henri Vaquez (1860-1936), médico francés que ejerció en París; en Francia es habitual la denominación de *maladie de Vaquez*. Con el tiempo esta entidad también sería conocida como enfermedad de Vaquez-Osler, o de Osler-Vaquez, o simplemente de Osler. William Osler (1849-1919), médico canadiense que ejerció en Estados Unidos, la describió en 1903<sup>2</sup>.

### Características clínicas

La policitemia vera, o vera rubra, o poliglobulia esencial o primaria, es una enfermedad poco habitual, pero es el más frecuente de los cuatro procesos mieloproliferativos crónicos que tienen consenso de tal: la policitemia vera (o primaria), la mielofibrosis idiopática (o mieloesclerosis), la trombocitemia primaria (o trombocitosis esencial) y la leucemia mieloide crónica. Aunque clínicamente diferentes, estas entidades tienen una característica en común: proceden de la expansión clonal de una célula madre pluripotencial, de lo que resulta una hiperproducción de uno o más elementos celulares de la sangre.

En efecto, es una hemopatía clonal que afecta a la célula madre hematopoyética y que produce un aumento de hema-

tés, granulocitos y plaquetas. No se conoce un estímulo que justifique esta sobreproducción. La clínica y las complicaciones de esta enfermedad se deben sobre todo a la hiperproducción de hematíes. En la médula ósea, la expansión clonal anómala domina a la eritropoyesis normal de tal manera que todos los glóbulos rojos de la sangre periférica acaban correspondiendo al clon anormal<sup>3</sup>; es una médula en general hiper celular, hiperplásica, y está aumentada tanto la producción de hematíes como la de granulocitos y plaquetas, que son fenotípicamente normales.

La incidencia de la policitemia vera varía según los autores: entre 2 y 50 casos por cada 100.000 individuos y año. Puede afectar a personas adultas de cualquier edad. La media en el momento del diagnóstico es de 60 años; solo el 5% de casos son menores de 40 años. Afecta de preferencia a los hombres; las mujeres presentan la incidencia más alta durante los años fértiles. Se han comprobado la transmisión vertical y las bases genéticas de este proceso<sup>4,5</sup>.

## Diagnóstico y diagnóstico diferencial

La historia natural de la enfermedad suele comenzar con el hallazgo de un valor superior al normal para hemoglobina o hematocrito. Debe sospecharse una policitemia vera si el hematocrito es superior al 54% en hombres y al 49% en mujeres<sup>6</sup>. Autores brasileños<sup>7</sup> proponen sospechar la enfermedad si la hemoglobina supera los 18 g/dl en hombres o 16 en mujeres y personas de raza negra, o si el hematocrito supera el 52% en hombres o el 47% en la raza negra y mujeres. El volumen corpuscular medio indica microcitosis (VCM menor de 83 fl) y suele ser amplia la curva de distribución de hematíes según tamaño (DET o RDW, valor normal: 11-15% en hombres, 10-14% en mujeres). Solo hay tres procesos en la práctica diaria que cursan con eritrocitosis microcítica: el rasgo de la talasemia beta, la eritrocitosis hipóxica y la policitemia vera, y sólo en los dos últimos procesos la curva antedicha se observa amplia.

La enfermedad puede ser del todo asintomática, o presentarse de manera inespecífica con astenia, cefalea o mareos, síntomas que inducen a solicitar el hemograma. También son síntomas de inicio los acúfenos, el vértigo y los dolores óseos. El dolor epigástrico no es raro, y se relaciona con la úlcera péptica que presenta una cuarta parte de los pacientes y que se atribuye a la hiperhistaminemia. Además pueden observarse síntomas de hiperuricemia (gota secundaria, cálculos de ácido úrico), que suelen ser de aparición más bien tardía.

Con frecuencia es el hallazgo de una esplenomegalia lo que conduce a solicitar el hemograma; la hepatomegalia es habitual, pero más lo es la esplenomegalia, que afecta a tres de cada cuatro pacientes, y que puede ser masiva y llegar hasta la cavidad pélvica. El prurito que se exacerba después

de un baño caliente<sup>6,8</sup>, durante la menstruación o tras exposición al sol<sup>7</sup> es un síntoma característico que responde poco a los antihistamínicos, pese a que se considera, aunque con pruebas no concluyentes, que se debe al aumento de la histamina que provoca el rápido recambio celular.

La enfermedad puede también debutar con síntomas trombóticos o hemorrágicos de gravedad diversa. Entre éstos, las trombosis intraabdominales son características; se debe considerar la policitemia vera como padecimiento de base en casos de síndrome de Budd-Chiari.

En presencia de valores altos de hemoglobina o hematocrito, se impone descartar la posibilidad de una contracción del volumen plasmático, puesto que éste podría ser la causa de aquéllos: es la eritrocitosis falsa o de estrés, o síndrome de Geisböck. Para ello es útil considerar los análisis previos que tenga el paciente, aunque la certeza la dará el medir la masa eritrocitaria mediante dilución de un isótopo, medida que en la policitemia vera está aumentada. Este dato permite descartar la posibilidad, no infrecuente, de policitemia vera con hematocrito normal, un hecho que se comprende si se considera que hematocrito y volumen plasmático son parámetros relacionados.

Los pacientes con policitemia vera presentan valores bajos o indetectables de eritropoyetina sérica, y mantienen normal el porcentaje de saturación de oxígeno de la sangre arterial. El laboratorio también suele detectar hiperuricemia, un valor alto para la vitamina B<sub>12</sub> y alteraciones cualitativas de la función de las plaquetas; esto último obliga a considerar la capacidad hemostática del paciente ante la eventualidad de una cirugía. En la orina suele haber hiperuricosuria y hematuria microscópica.

La presencia de policitemia obliga a descartar las policitemias o eritrocitosis secundarias, que son diagnósticos más frecuentes que la policitemia vera. Las formas secundarias presentan una frecuencia relativamente alta en la clínica habitual, y son consecuencia de enfermedades pulmonares crónicas, de un nivel elevado de carboxihemoglobina (tal es el caso de los fumadores) o de tumores productores de sustancias eritropoyéticas. En ausencia de patología concomitante, la función pulmonar de los pacientes con policitemia vera es normal.

Una vez que se ha confirmado que se trata de una forma primaria (y no relativa, ni secundaria) de eritrocitosis, debe determinarse la causa (tabla 1). Un valor alto de eritropoyetina sugiere que es la hipoxia la que origina la eritrocitosis, aunque un valor normal no la descarta. En la hipoxia, la saturación de oxígeno en sangre arterial es baja, mientras que es normal en la policitemia vera. Pero esto último no descarta la posibilidad de una eritrocitosis debida a una hemoglobina anómala con alta afinidad por el oxígeno, en cuyo caso serán útiles los análisis previos del paciente y el estudio de sus familiares; se impone aquí la consulta con Hematología para el estudio de las hemoglobinas.

**TABLA 1. Causas de eritrocitosis absoluta****Hipoxia**

Intoxicación por monóxido de carbono  
Grandes alturas  
Enfermedades pulmonares  
Hemoglobinas con gran afinidad por el oxígeno  
Síndrome de apneas del sueño  
Trastornos del centro respiratorio  
Hipoventilación en posición supina  
Cortocircuitos cardíacos de derecha a izquierda

**Enfermedades renales**

Quistes renales  
Hidronefrosis  
Estenosis de la vena renal  
Glomerulonefritis focal  
Trasplante renal

**Tumores**

Hipernefroma  
Hepatoma  
Hemangioblastoma cerebeloso  
Adenoma suprarrenal  
Feocromocitoma  
Meningioma  
Fibromioma uterino

**Familiares (con función normal de la hemoglobina)**

Mutaciones del receptor de la eritropoyetina  
Déficit de mutasa de difosfoglicerato  
Síndrome de Bartter  
Administración de andrógenos  
Tratamiento con eritropoyetina recombinante

**Policitemia vera**

Fuente: Spivak JL<sup>3</sup> y Rivas Pollmar I et al<sup>9</sup>.

**TABLA 2. Criterios mayores y menores para el diagnóstico de la policitemia vera****Criterios mayores**

Masa eritrocitaria aumentada (igual o mayor de 36 ml/kg en hombres, de 32 en mujeres)  
Saturación arterial de oxígeno igual o mayor del 92%  
Esplenomegalia

**Criterios menores**

Trombocitosis (más de 400 x10<sup>9</sup>/l)  
Leucocitosis (más de 12 x10<sup>9</sup>/l)  
Actividad de fosfatasa alcalina granulocitaria superior a 100 en ausencia de fiebre o infección  
Vitamina B<sub>12</sub> sérica superior a 900 pg/ml (660 pmol/l) o capacidad de fijación de B<sub>12</sub> insaturada superior a 2.200 pg/ml (1.620 pmol/l)

Se considera que los tres criterios mayores, o los dos primeros criterios mayores y cualquiera de los menores, permiten establecer el diagnóstico. Fuente: Wasserman LR<sup>10</sup> y Berck PD et al<sup>11</sup>.

**TABLA 3. Criterios propuestos para el diagnóstico clínico de la policitemia vera en 2002**

*Masa eritrocitaria elevada*

*Saturación normal de oxígeno en sangre arterial*

*Esplenomegalia*

Si no hay esplenomegalia: leucocitosis y trombocitosis

Fuente: Spivak JL<sup>3</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento de la policitemia vera debe adaptarse a la evolución de la enfermedad y a las características del paciente, a fin de conseguir que la hemoglobina se mantenga en un valor igual o menor de 14 g/dl en los hombres y de 12 en las mujeres. El objetivo es evitar las complicaciones trombóticas que se asocian al aumento de la masa eritrocitaria, y para ello ésta debe mantenerse controlada.

Los pacientes que presentan importante esplenomegalia tienen más probabilidad de sufrir episodios trombóticos, porque el aumento del volumen plasmático que tienen en realidad, a causa del efecto recipiente de la esplenomegalia, puede enmascarar el verdadero aumento de la masa eritrocitaria. Ésta, por lo tanto, no debe considerarse paralela al valor del hematocrito o de la hemoglobina. Valores normales de hemoglobina y hematocrito, en un paciente con policitemia vera y gran esplenomegalia, indican con toda probabilidad que el valor de la masa eritrocitaria es alto.

La sangría mediante flebotomía es un tratamiento que cuenta con amplio consenso. Al principio las sangrías deben ser cada 3 o 4 días porque persiguen el objetivo de reducir la masa eritrocitaria, y en consecuencia la hiperviscosidad.

La condición clonal, característica de la policitemia vera, es una condición imposible de determinar en la clínica diaria a causa de la falta de un marcador apropiado; esta condición se manifestará con el paso del tiempo y la evolución del paciente, pero no debe ser obstáculo para iniciar tratamiento. La tabla 2 presenta los criterios mayores y menores para el diagnóstico de la policitemia vera. La tabla 3, propuesta en 2002 por Spivak, ofrece unos criterios de diagnóstico clínico que resultan más accesibles para el médico de asistencia primaria<sup>3,5</sup>.

La eritromelalgia es un síndrome de etiología desconocida que con una frecuencia variable se presenta en pacientes con trastornos mieloproliferativos, incluyendo a la policitemia vera. Afecta sobre todo a los miembros inferiores, donde produce eritema, calor local y dolor en los dedos (en ocasiones, infarto de los dedos). Suele mejorar con salicilatos.

Posteriormente pueden ser más esporádicas, puesto que solo se trata de mantener esta reducción. La sangría también tiene por objetivo producir un cierto déficit de hierro, ya que esta ferropenia contribuye a evitar la reexpansión rápida del número de hematíes<sup>12</sup>.

Controlada la masa eritrocitaria y obtenida la ferropenia, la mayoría de los pacientes se mantiene adecuadamente controlado con una sangría cada tres meses. La quimioterapia citotóxica no está indicada para disminuir la masa eritrocitaria. Pero, aunque se reconoce que los agentes alquilantes son leucemógenos, la hidroxiurea se utiliza desde hace años en pacientes seleccionados en los que esté indicado un tratamiento mielodepresor; son, en general, pacientes de edad avanzada en quienes las sangrías llevan la masa eritrocitaria hasta un valor aceptable, y luego se mantiene este valor con ciclos discontinuos de hidroxiurea<sup>6,13</sup>.

No se recomiendan los salicilatos en casos de trombosis por policitemia vera, y solo deben usarse para controlar la eritromelalgia. Tampoco se recomienda el uso sistemático de anticoagulantes orales. La hiperuricemia y la trombocitosis asintomáticas no requieren tratamiento, excepto que las circunstancias particulares de cada paciente aconsejen lo contrario. El trasplante alogénico de médula ósea puede ser una alternativa curativa, sobre todo si se trata de pacientes jóvenes<sup>3</sup>.

## Complicaciones y pronóstico

Las complicaciones clínicas de la policitemia vera son consecuencia del aumento de la masa eritrocitaria, que provoca hiperviscosidad sanguínea, y del más rápido recambio de hematíes, granulocitos y plaquetas, lo que provoca un aumento de ácido úrico y de histamina. Los trastornos trombóticos se relacionan más con la hiperviscosidad que con el número de plaquetas, y son fundamentalmente venosos; comprenden la trombosis de las venas de las extremidades inferiores, claudicación intermitente, la trombosis de las venas abdominales (mesentérica, celíaca, síndrome de Budd-Chiari), la angina de pecho, el accidente vascular cerebral. Estas complicaciones se confunden con los síntomas propios de la enfermedad. La esplenomegalia brusca o masiva, o resistente a los tratamientos conservadores, puede obligar a la esplenectomía.

Se ha informado repetidamente sobre el riesgo de la policitemia vera de evolucionar hacia una forma de leucemia no linfocítica. La incidencia de este fenómeno es baja (aproximadamente del 2%) en los pacientes tratados sólo con sangrías, pero no lo es tanto en quienes reciben quimioterapia mielodepresora con clorambucil (10%) o tratamiento con fósforo radioactivo (<sup>32</sup>P: 4%). La más alta incidencia de leucemia en pacientes que recibieron estos tratamientos indica su influencia, ya demostrada, en el desarrollo de la leucemia, pero la incidencia en pacientes que no los recibieron sugiere

que esta evolución neoplásica forma parte de la historia natural de la enfermedad. La leucemia no depende de la duración de la enfermedad. Suelen ser formas más resistentes al tratamiento que las leucemias *de novo*.

Sin tratamiento cabe esperar para la mayoría de los pacientes una supervivencia de 6 a 18 meses, sobrevida que queda decisivamente marcada por la perspectiva de trombosis que afecten a órganos vitales. En cambio, con un tratamiento adecuado que consiga mantener reducida la masa eritrocitaria, cabe esperar que el paciente se mantenga activo y que conserve una buena calidad de vida durante una media superior a los 10 años, supervivencia que no difiere sustancialmente de la esperada para la población general de igual edad y sexo<sup>13</sup>.

No obstante, una minoría de pacientes evoluciona hacia la llamada fase estable de la policitemia vera, en la cual, sin tratamiento, se mantienen normales los valores hematológicos; este fenómeno parece deberse a una progresiva fibrosis de la médula ósea y a la disminución de su capacidad proliferativa. Una parte importante de estos pacientes desarrolla finalmente un cuadro clínico de mielofibrosis, con marcada hepatomegalia y esplenomegalia debidas a la metaplasia mieloide; en esta fase, llamada quemada o gastada, puede observarse, paradójicamente, anemia y trombocitopenia<sup>6,13,14</sup>.

## Agradecimientos

A los doctores Maricel Subirà Caselles y Jaume Orriols Berne, del Servicio de Hematología del Hospital Sant Joan de Déu, de Manresa, Barcelona.

## Bibliografía

1. Vaquez H. Sur une forme speciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et peristante. C R Soc Biol (Paris). 1892; 44:384-8.
2. Osler W. Chronic cyanosis, with polycythemia and enlarged spleen: a new clinical entity. Am J Med Sci. 1903;126:187-201.
3. Spivak JL. Policitemia vera y otros procesos mieloproliferativos. En: Harrison TR, editor. Principios de Medicina Interna. 15.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2002. p. 830-5.
4. Stuart BJ, Vieira AJ. Polycythemia vera. Am Fam Physician. 2004; 69:2139-44.
5. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms and management. Blood. 2002;100:4272-89.
6. Fruchtman S. Trastornos mieloproliferativos. En: Manual Merck. 15.ª ed. Madrid: Harcourt; 1999. p. 900-4.
7. Moretti MP, Moretti M, Amorim AP, Daros CB, Sakae TM, Moretti GRF. Policitemia vera: relato de caso. ACM Arq Catarin Med. 2008; 37:76-9.
8. Gallo Gutiérrez E. Protocolo diagnóstico del prurito. Medicine. 2010; 10:3147-50.
9. Rivas Pollmar I, Romero Fernández E, Martín Salces M, Hernández Navarro F. Protocolo diagnóstico de las eritrocitosis. Medicine. 2008; 10:1375-6.
10. Wasserman LR. The management of polycythemia vera. Br J Haematol. 1971;21:371-6.

11. Berck PD, Goldberg JD, Donovan PB, Fruchtman SM, Berlin NI, Wasserman LR. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group protocols. *Semin Hematol.* 1986;23:132-43.
12. Martín V, Román Gómez J, Torres Gómez A. Síndromes mieloproliferativos: concepto y etiopatogenia. Clasificación clínica. Criterios diagnósticos. Estrategias terapéuticas. *Medicine.* 2008;10:1409-18.
13. Cervantes Requena F, Rozman C. Síndromes mieloproliferativos crónicos. En: Farreras-Rozman, editor. *Medicina Interna.* 13.<sup>a</sup> ed (1.<sup>a</sup> ed. en català). Barcelona: Harcourt Brace; 1997. p. 1711-4.
14. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med.* 1995;123:656-64.