

## Mutación JAK2 V617F en pacientes cubanos con neoplasias mieloproliferativas Philadelphia negativas

JAK2 V617F mutation in Cuban patients with Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms

Claudia Cabrera Morales<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9558-0276>

Heidys Garrote Santana<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8449-1278>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

### RESUMEN

**Introducción:** Las neoplasias mieloproliferativas son enfermedades de baja incidencia. La mutación JAK2 V617F está presente en un elevado número de pacientes con NMP Philadelphia negativas y constituye un pilar esencial en su diagnóstico.

**Objetivo:** Caracterizar la mutación JAK2V617F en pacientes cubanos con NMP.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, ambispectivo, que incluyó a pacientes con estudio molecular de la mutación JAK2 V617F en el período de 2010-2019. **Resultados:** la mutación JAK2 V617F es frecuente después de los 40 años, en el sexo femenino y en los pacientes de color de piel blanco. Se asocia al inicio con incremento de la eritrocitosis, leucocitosis y trombocitosis ligeras e incremento de la enzima lactato deshidrogenasa. Los pacientes positivos a la mutación del gen JAK2 tienen una supervivencia global mayor que aquellos sin la alteración genómica.

**Conclusiones:** El comportamiento del biomarcador en pacientes cubanos difiere con lo descrito en la literatura internacional.

**Palabras clave:** JAK2 V617F; neoplasias mieloproliferativas; Philadelphia negativas

## ABSTRACT

**Introduction:** Myeloproliferative neoplasms are diseases of low incidence. The JAK2 V617F mutation is present in a large number of patients with Philadelphia-negative MPN and it is an essential pillar on its diagnosis.

**Objective:** To characterize the JAK2V617F mutation in Cuban patients with MPN.

**Methods:** A descriptive, longitudinal, ambispective study was conducted that included patients with molecular study of the JAK2 V617F mutation in the period 2010-2019.

**Results:** JAK2 V617F mutation is frequent after 40 years, in females and in patients with white skin color. It is associated in the debut with increased erythrocytosis, leukocytosis and mild thrombocytosis and increased enzyme lactate deshydrogenase. Patients positive for the JAK2 gene mutation have a higher overall survival than those without genomic alteration.

**Conclusions:** The behavior of the biomarker in Cuban patients differs from that described in the international literature.

**Keywords:** myeloproliferative neoplasms; JAK2 V617F mutation; Philadelphia-negative

Recibido: 21/05/2024

Aceptado: 16/09/2024

## Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) son enfermedades de baja incidencia. Su estudio no está sistematizado de forma homogénea a escala global,<sup>(1)</sup> a pesar del incremento de complicaciones fatales cuando no se realizan intervenciones terapéuticas oportunas.<sup>(2)</sup> La práctica clínica revela una supervivencia prolongada por lo que su amplio conocimiento es fundamental para el hematólogo.<sup>(3)</sup>

El Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) de La Habana, es el centro de referencia para la atención del paciente con enfermedades hematológicas en Cuba. En el año 1985,

se introdujeron los estudios de biología molecular para hemopatías malignas,<sup>(4)</sup> pero no fue hasta el 2010, cinco años después de su descubrimiento, que se inicia el estudio de la mutación del gen Janus quinasa 2 (JAK2) con afectación del exón 14. Al culminar el 2019 se había pesquisado el biomarcador en cerca de 1000 muestras pertenecientes a pacientes cubanos de todas las provincias al país.

El diagnóstico de las NMP Filadelfia negativas se realiza mediante la integración de criterios hematológicos, anatomopatológicos y moleculares.<sup>(5)</sup> Aunque todos aportan elementos significativos, en los últimos años ha quedado bien establecido que los biomarcadores con base molecular, proporcionan la mayor definición, relevancia pronóstica y mejor evaluación de la respuesta terapéutica, por lo que son indispensable su empleo en la práctica médica.<sup>(6)</sup>

La técnica molecular que se emplea de rutina, a nivel no solo de diagnóstico, sino en el monitoreo de los pacientes con NMP Filadelfia negativas, es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, siglas en inglés). La PCR se considera uno de los avances tecnológicos más importantes en la biología molecular y constituye la base para otros métodos de diagnóstico como la secuenciación.<sup>(7)</sup>

La mutación JAK2 V617F (c.1849 G>T en el exón 14), constituye el eje fundamental en el algoritmo de diagnóstico molecular de las NMP Filadelfia negativas, por ser la alteración más frecuente en pacientes con estas enfermedades hematológicas. Se detecta en la mayoría (>95 %) de los pacientes con policitemia Vera (PV) y en aproximadamente la mitad (50-60 %) de aquellos con trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP).<sup>(8)</sup>

A pesar de que la mayoría de los autores coinciden en la caracterización general de la mutación somática, antes expuesta, no se conoce si el comportamiento del JAK2V6171F en pacientes cubanos con NMP es similar a la descrito en la literatura internacional. Por tal motivo el objetivo fue caracterizar la mutación JAK2V617F en pacientes cubanos con NMP.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, ambispectivo, entre enero 2010 y diciembre 2019. Del universo de pacientes estudiados en el Laboratorio de Biología Molecular del IHI se tomó una muestra de (n=136) que incluyó pacientes con diagnóstico clínico morfológico de NMP clásicas Philadelphia negativas que se les realizó estudio molecular de la mutación JAK2 V617F al inicio; pacientes con diagnóstico clínico morfológico inicial de NMP tipo leucemia mieloide crónica con cariotipo banda G/FISH (*hibridación fluorescente in situ*) sin la presencia de la  $t(9,22)$ ; negativos para el gen de fusión BCR-ABL y estudiados para la mutación JAK2 V617F y pacientes con diagnóstico clínico morfológico inicial de NMP no clasificada o NMP/SMD con cariotipo banda G/FISH sin la presencia de la  $t(9,22)$ , negativos para el gen de fusión BCR-ABL que se les realizó estudio molecular de la mutación JAK32 V617F al inicio.

Para la clasificación de la NMP se realizó una homogenización de todos los casos diagnosticados según los nuevos criterios de la OMS para las neoplasias mieloides y las leucemias agudas del 2016.<sup>(5)</sup>

La muestra para el estudio mutacional se obtuvo al inicio de la enfermedad. La extracción y purificación del ADN se realizó mediante protocolos establecidos en el laboratorio de Biología Molecular del IHI y estandarizados internacionalmente. Se centrifugó la sangre a 2500 rpm a 4°C para colectar la capa leucocitaria, a partir de la cual se extrajo ADN genómico con el kit reactivo de QIAgen: QIAamp® DNA Blood Minikit.<sup>(9)</sup> El procedimiento se realizó según el protocolo recomendado por el fabricante y disponible en internet. Se midió la concentración y la pureza del material con lecturas de absorbancia a 260 y 280 nm en un espectrofotómetro UV Visible Multivolúmenes BioTek EPOCH™. Se consideraron útiles las muestras con una concentración de ADN mayor de 20 ng/ $\mu$ L y una pureza,  $A_{260}/A_{280}$  mayor de 1,7. La PCR-alelo específica (PCR-AE) se llevó a cabo según el método publicado por Baxter y col.<sup>(10)</sup>

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de cada paciente, del libro registro del laboratorio y del registro de cáncer del centro. Toda la información se recogió y almacenó en una base de datos en Excel, se exportó a programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 23.0 para Windows, así como a formato CSV (*comma separated values*) para su posterior análisis empleando el lenguaje R.

Para el análisis estadístico de las variables cualitativas se empleó la prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Si la frecuencia esperada fue menor de 5 se utilizó el coeficiente de Kendall. Para las variables cuantitativas se empleó la prueba paramétrica t Student después de haber verificado que cumplían la hipótesis de normalidad, o en caso contrario la prueba no paramétrica U de Mann Whitney. La probabilidad de supervivencia fue estimada por el método de Kaplan–Meier y las diferencias en la distribución de las curvas de supervivencia fueron evaluadas con la prueba de log-rank. La supervivencia global fue definida como el tiempo (años) desde la fecha de diagnóstico de la NMP hasta la fecha de muerte o pérdida del seguimiento. Para validar los resultados en términos de significación se consideró significativo todo valor de  $p < 0,05$  para el estadígrafo asociado a la prueba. Se respetó lo establecido en los principios básicos de la Declaración de Helsinki que contiene las recomendaciones a seguir en la investigación biomédica en seres humanos.<sup>(11)</sup> Se garantizó la confidencialidad de la información y la divulgación e introducción en la práctica de los resultados científicos, que permitirán la ampliación del conocimiento y el beneficio social a los pacientes.

## Resultados

Del total de pacientes estudiados el 72,06 % fue positivo para la mutación JAK2 V617F. En la serie se encontró la mayor frecuencia del biomarcador molecular en los diagnosticados con PV (87,01 %), mientras en los enfermos con MFP la quinta parte presentó la afectación genómica, también reportada en 3 pacientes con NMP no clasificadas y NMP/SMD (Tabla 1).

**Tabla 1.** Frecuencia de la mutación JAK2 V617F en pacientes cubanos con neoplasias mieloproliferativas Philadelphia negativas. Instituto de Hematología e Inmunología. 2010-2019

NMP Philadelphia negativa.	JAK2 V617F	JAK2 V617F	Total
	Positivo No (%)	Negativo No (%)	
Policitemia vera	67 (87,01)	10 (12,99)	77

Trombocitemia esencial	23 (56,1)	18 (43,9)	44
Mielofibrosis primaria	5 (62,5)	3 (37,5)	8
Otros	3 (30,0)	7 (70,0)	10

La edad estuvo comprendida entre los 22 meses y los 84 años con una media de 57.78 años. Se encontró la mutación JAK2 V617F en edades extremas: un preescolar de 1 año y nueve pacientes con más de 80 años (tabla 2). La mutación fue más frecuente en el sexo femenino con una razón femenino/masculino de 1.7:1, pero no se encontró asociación entre las variables. Los pacientes de color de piel blanco superaron en 2,6 veces a los no blancos con un comportamiento significativo.

**Tabla 2.** Características generales de los pacientes cubanos con neoplasias mieloproliferativas Philadelphia negativa. Instituto de Hematología e Inmunología. 2010-2019

Variables demográficas	JAK2V617F Positivo No (%)	JAK2V617F Negativo No (%)	<i>p</i>
<b>Edad, (años)</b>			
< 18	1 (25)	3 (75)	0,03**
≥ 18	97 (73,48)	35 (26,52)	
<b>Sexo</b>			
Femenino	62 (74,70)	21 (25,30)	0,5***
Masculino	36 (67,92)	17 (32,08)	
<b>Color de la Piel</b>			
Blanco	71 (78,02)	20 (21,98)	0,02**
No Blanco	27 (72,73)	18 (33,96)	

\*Valor de *p*, prueba U de Mann Whitney.

\*\*Valor de *p*, coeficiente de Kendall.

\*\*\*Valor de *p*, prueba de Pearson.

En cuanto a las características clínicas y las alteraciones moleculares y citogenéticas asociadas a la mutación JAK2 V617F se encontró la presencia de esplenomegalia en 34 pacientes lo que representa el 34,69 % de los positivos a la mutación y solo el 7,14 % había realizado eventos trombóticos previos al diagnóstico con asociación estadística en ambos casos (tabla 3). Los pacientes no refirieron historia anterior de sangrado. Al analizar la asociación con el gen de fusión BCR-ABL se encontró un paciente positivo a ambos marcadores moleculares, mientras 40,82 % era negativo. Más de la mitad de los

cariotipos realizados resultaron no útil para diagnóstico y porcentaje de estudios normales ascendió a 42,86 % S con asociación estadística (tabla 3).

**Tabla 3.** Características clínicas y alteraciones moleculares y citogenéticas asociadas al JAK2 V617F en pacientes cubanos con NMP Filadelfia negativa. Instituto de Hematología e Inmunología. 2010-2019

Características	JAK2V617F Positivo (n=98) No. (%)	JAK2V617F Negativo (n=38) No. (%)	p
<b>Esplenomegalia</b>			
Si	34 (34,69)	12 (31,58)	<2,894e - 10=0,00*
No	64 (65,31)	26 (68,42)	
<b>Trombosis</b>			
Si	7 (7,14)	2 (5,26)	<2,894e - 14=0,00*
No	91 (92,86)	36 (94,74)	
<b>BCR ABL</b>			
Positivo	1 (1,02)	0 (0)	0,04**
Negativo	40 (40,82)	20 (52,63)	
No realizado	57 (58,16)	18 (47,37)	
<b>Cariotipo</b>			
Normal	42 (42,86)	24 (63,16)	0,01**
No Útil	52 (53,06)	10 (26,32)	
No realizado	4 (4,08)	4 (4,08)	

\* Valor de p, prueba U de Mann Whitney.

\*\*Valor de p, prueba de Pearson.

En las características hematológicas de presentación se observó que en los pacientes positivos a la mutación JAK2 V617F la presencia de eritrocitosis, demostrada por valores elevados de hemoglobina y hematocrito; además, recuento global de leucocitos y el valor de la enzima lactato deshidrogenasa fueron superiores (tabla 4). En cambio, el recuento plaquetario fue inferior en este grupo, pero mantuvo límites patológicos. Se comprobó la significación estadística para todas las variables.

**Tabla 4.** Características hematológicas de presentación de las neoplasias mieloproliferativas en pacientes cubanos, según el JAK2 V617F. Instituto de Hematología e Inmunología. 2010-2019

Características hematológicas al diagnóstico	JAK2V617F Positivo (n=98)	JAK2V617F Negativo (n=38)	p
<b>Hemoglobina, (g/L) Media (DE)</b>	172,03(38,36)	133,53 (38,36)	3,91e-80**

<b>Hematocrito, (%)</b> Media (DE)	53,53 (110,37)	40,24 (13,97)	6,49e-80**
<b>Conteo de Leucocitos, (x10<sup>9</sup>/L)</b> Media (DE)	11,67 (7,01)	8,34 (7,01)	5,35e-41**
<b>Plaquetas (x10<sup>9</sup>/L)</b>	615,11 (408829,53)	733,92 (408829,53)	0,001**
<b>LDH</b>	627,19 (553,98)	573,13 (297,05)	2,08e-26**
<b>Medulograma No,(%)</b>			
No útil o No realizado	10 (10,2)	5 (13,16)	0,04***
NMP compatible con TE	19 (19,39)	14 (36,84)	
NMP compatible con PV	54 (55,1)	10 (26,32)	
NMP compatible con MFP	1 (1,02)	2 (5,26)	
NMP no especificada	10 (10,2)	4 (10,52)	
Otros	4 (4,08)	3(7,9)	
<b>Presencia de Fibrosis Medular No (%)</b>			
Si	14(14,28)	5 (13,16)	0,00*
No	66 (67,35)	28 (73,68)	
No Útil	15 (15,31)	5 (13,16)	
No Realizado	3 (3,06)	0 (0,00)	

\*U de Mann Whitney

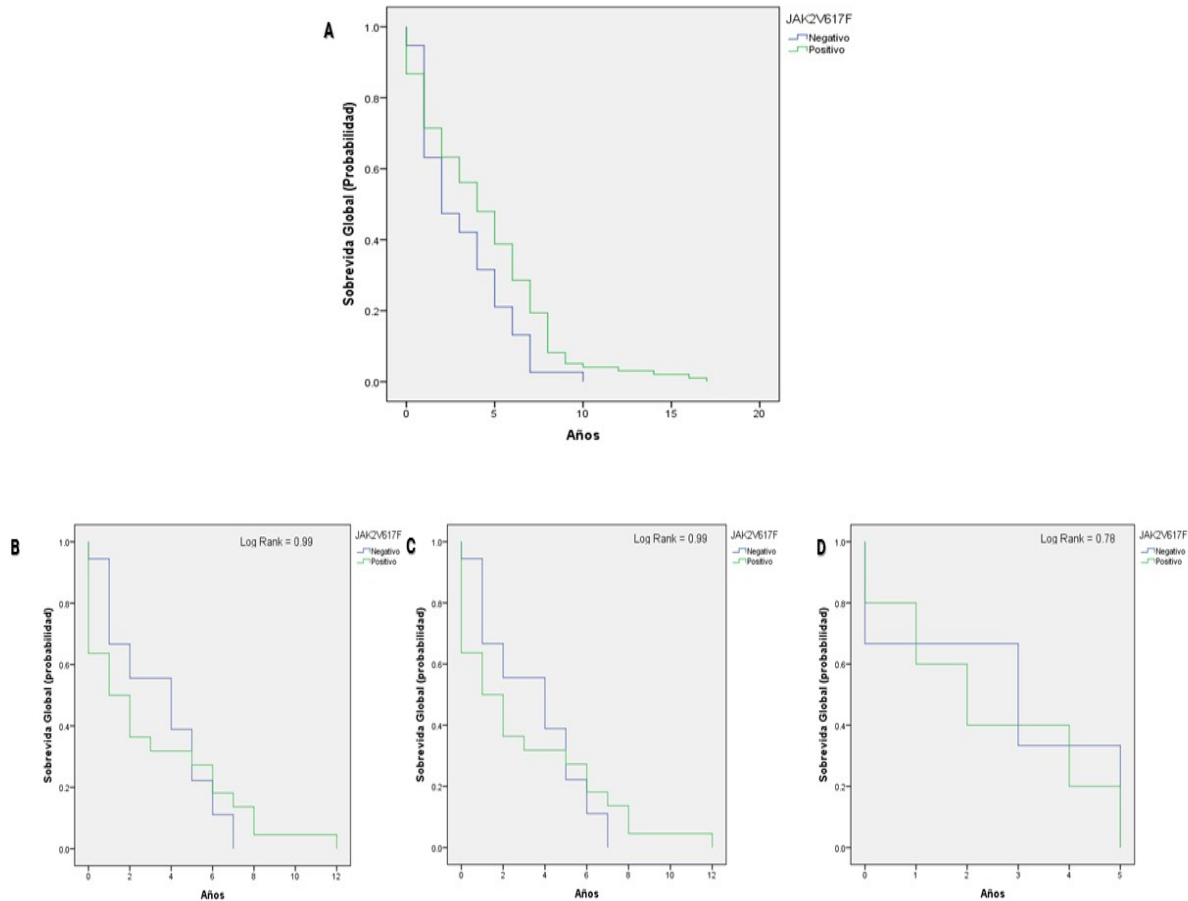
\*\* Valor de p de Student

\*\*\* Valor de p de Pearson

Al analizar los informes citomorfológicos de médula ósea la mayoría de los estudios se concluyeron como NMP compatibles con PV por las características observadas. Predominaron los pacientes que no presentaban fibrosis medular al inicio de la enfermedad con 66,35 % en el grupo positivo a la mutación somática (Tabla 4).

La figura 1 muestra la supervivencia global (SG) de los pacientes cubanos con NMP Filadelfia negativas. Al analizar toda la serie se observa que la SG de los pacientes positivos a la mutación del gen JAK2 V617F fue siete años superior a la de los pacientes negativos, con una mediana de seguimiento de seis años y un comportamiento significativo; pero en los primeros cuatro años de seguimiento la probabilidad de sobrevida fue mayor en los negativos, excepto en los diagnosticados con MFP donde este comportamiento se mantuvo durante todo el seguimiento.





**Fig.1.** Supervivencia global de los pacientes cubanos con neoplasias mieloproliferativas Philadelphia negativas.

A: toda la serie. B: NMP Philadelphia negativas tipo policitemia vera. C: NMP Philadelphia negativas tipo trombocitemia esencial. D: NMP Philadelphia negativas tipo mielofibrosis primaria.

## Discusión

La mutación JAK2 V617F confiere una ventaja proliferativa y mayor supervivencia, al sensibilizar las células a las señales estimuladoras, al causar la expansión clonal de células progenitoras hematopoyéticas.<sup>(12)</sup> Puede detectarse entre el 28,9 % y el 90 % de las NMP Philadelphia negativas, aunque la mayor parte de las investigaciones internacionales describen una frecuencia por encima del 60 %.<sup>(13, 14, 15, 16, 17,18)</sup> El

porcentaje ligeramente superior encontrado en la presente serie, cuando se compara con el estudio de pacientes cubanos atendidos en el Hospital Hermanos Amejeiras,<sup>(19)</sup> pudiese estar en relación con la inclusión de pacientes con diagnóstico de NMP no clasificables. A pesar de ello, ambos resultados son similares a las descripciones foráneas.

En una revisión periódica de literatura científica publicada en el 2019 se incluyeron 52 estudios, fundamentalmente de Estados Unidos, China, Brasil y Europa. La frecuencia de la mutación JAK2 V617F fue estudiada por 30 artículos; varió de 46,7 a 100 % en los pacientes con PV, de 31,3 a 72,1 % en pacientes con TE, y de 25,0 a 85,7 % en aquellos con MFP.<sup>(20)</sup> Estos resultados apuntan a la existencia de un rango amplio de positividad del biomarcador, en la práctica clínica. La accesibilidad a los estudios cambia la realidad en muchas áreas geográficas, incluso dentro de un mismo país y por tanto puede determinar subregistros en el diagnóstico. La sensibilidad de la técnica empleada también puede influir en el índice de positividad de las determinaciones.

Al evaluar la frecuencia de la mutación de manera individual por cada una de las enfermedades, se encontró coincidencia con lo descrito por Li (PV/TE/MFP) de 85 %, 58,4 % y 65,8 %, respectivamente.<sup>(17)</sup> Por otro lado, los grupos liderados por Rabade en la India y Bender en Argentina plantean una positividad superior de la mutación en pacientes con PV.<sup>(21,22)</sup>

La influencia de la edad en el desarrollo de las NMP Filadelfia negativas ha sido evaluada desde múltiples perspectivas. Se ha planteado el desarrollo de neoplasias mieloides como enfermedades esporádicas en la población de edad avanzada; sin embargo, existe evidencia de predisposición familiar con debut en personas más jóvenes,<sup>(23)</sup> aunque en los pacientes cubanos no se observó este fenómeno, que pudiese justificar el diagnóstico precoz.

La asociación de la esplenomegalia con el gen JAK2 mutado ha sido reportada por varios autores al diagnóstico de las NMP Filadelfia negativas con resultados similares a los encontrados en la serie de pacientes cubanos y asociación estadística en algunos casos.<sup>(15)</sup> La mutación homocigótica se ha asociado con un bazo de mayor tamaño. Los pacientes con MFP son los más susceptibles de presentar aumento de esta víscera.

Constituye una de sus principales manifestaciones clínicas y está directamente ligada a la hematopoyesis extramedular esplénica por asociación a patrones de migración de las células hematopoyéticas clonales (CHC) debido a la desregulación del microambiente medular con fibrosis y alteraciones del estroma, lo que conduce a su incremento progresivo.<sup>(21)</sup>

Las NMP Philadelphia negativas se asocian con una probabilidad mayor de trombosis como se ilustra en el estudio. La mutación JAK2 V617F impacta en el riesgo de trombosis con evidencia contradictoria de su efecto al evaluar varias publicaciones.<sup>(24)</sup> Sin embargo, la presencia de formas mutantes del gen JAK2 en pacientes con fenómeno de CHIP, da como resultado un riesgo significativamente mayor de enfermedad coronaria a pesar de la ausencia del fenotipo mieloproliferativo.<sup>(25)</sup>

Hasta hace algunos años se consideraba excluyente la presencia del gen de fusión BCR-ABL1 y la mutación somática JAK2 V617F en pacientes con NMP, pero un pequeño número de reportes de su coexistencia está disponible en la actualidad.<sup>(26,27)</sup> Los resultados de la presente serie son comparables con otros estudios que plantean la doble positividad en cerca del 1 % de los pacientes estudiados. También se encontró una frecuencia similar de pacientes negativos al BCR-ABL1 en presencia de la mutación del gen JAK2.<sup>(28,29)</sup>

La mayor cantidad de investigaciones relacionadas con las alteraciones citogenéticas se han realizado en pacientes asiáticos por lo que no se puede descartar que el origen genético de diferentes grupos étnicos esté relacionado con los resultados mostrados, aunque no existen otros estudios en América que permitan realizar comparaciones.

Las NMP Philadelphia negativas con positividad de la mutación JAK2 V617F presentan características hematológicas de presentación distintivas. En la PV se vincula con altos niveles de hemoglobina y neutrófilos, en la TE se asocia además con leucocitosis y recuento plaquetario inferior, mientras en los pacientes con MFP en fase proliferativa los recuentos hemáticos se incrementan y declinan hasta convertirse en pancitopenia sintomática debido a la fibrosis medular en estadios más avanzados de la enfermedad.<sup>(15)</sup>

La ventaja proliferativa que confiere la mutación somática a la célula madre hematopoyética, justifica el aumento de las líneas celulares. Se encontró divergencia con lo planteado por Yap y colaboradores<sup>(15)</sup> que describen una eritrocitosis más ligera, acompañada de niveles superiores de leucocitos y plaquetas en los pacientes positivos cuando se analiza la muestra en general. La mayoría de los pacientes incluidos en ese estudio tenía diagnóstico de TE, lo cual podría justificar las diferencias halladas; aunque llama la atención que, al estratificar la muestra, los diagnosticados con PV muestran niveles similares de hemoglobina y hematocrito que la serie de pacientes cubanos, en la que más del 50 % tienen este diagnóstico.

En la investigación se demostró la relación estadística entre la elevación de la LDH y la mutación del gen JAK2, pero no se realizaron otras correlaciones que permitan evaluar su impacto en la sobrevida global. La carga tumoral inicial de los pacientes fue alta porque la enzima puede indicarlo de manera indirecta, pero se puede inferir que el diagnóstico oportuno en individuos menores de 60 años y un adecuado control hematológico hayan favorecido la obtención de mejores resultados en la evolución de los pacientes cubanos.

Las características citomorfológicas son poco abordadas en la literatura. La biopsia de médula ósea se ha convertido en un elemento importante en el diagnóstico de las NMP Filadelfia negativas. La mutación JAK2 V617F participa en la patogénesis de la fibrosis medular (FM) al estar implicada en la desregulación de múltiples citoquinas inflamatorias, lo que genera alteraciones en el microambiente de la médula ósea.<sup>30</sup>

En conclusión, el comportamiento del biomarcador en pacientes cubanos difiere con lo descrito en la literatura internacional.

## Referencias bibliográficas

1. Abello V, Quintero G, Espinosa D, Solano MH, Casas CP, Saavedra D, et al. Descripción de las características clínicas de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC). Primer informe del registro colombiano de NMPC. Acta Méd

- Colomb. 2017 [citado 02/09/23]; 42(1):35-41. Disponible en <https://www.redalyc.org/journal/1631/163168072007/html/>
2. Alvarado Ibarra M. National Consensus on Philadelphia (Ph) Negative chronic Myeloproliferative Neoplasms at ISSSTE. Mexico: National Medical Center;2019. [citado 02/09/23]Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/4587/cef5f39a26da8250bdaa708db9b41dfa77e1.pdf>
  3. Hernández Boluda JC. La secuenciación masiva, esencial para las neoplasias mieloproliferativas.. España: 2019 [citado 06/03/20]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/hematologia-y-hemoterapia/la-secuenciacion-masiva-esencial-para-las-neoplasias-mieloproliferativas-2592>
  4. Garrote Santana H, Lavaut Sánchez K, Amor Vigil AM, Díaz Alonso C, Fernández Martínez L, Ruiz Moleón V, et al. Cinco décadas de la biología molecular y la citogenética aplicadas a la hematología cubana. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2017 [citado 16/10/22]; 33(1). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/516>
  5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau M, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127(20):2391-405. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.
  6. Fernández Martínez L, Garrote Santana H, Díaz Alonso CA. Biomarcadores en las neoplasias mieloproliferativas clásicas BCR-ABL1 negativas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2019 [citado 16/10/23]; 35 (4). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1029>
  7. Garrote Santana H, Díaz Alonso C. Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa: del "Nobel" a la actualidad. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2019 [citado 16/10/23]; 35(4). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1025>
  8. Bendek G, Elhelou L, Ferrari L, Heller P, Kornblihtt L, Larripa I, et al. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas. Sociedad Argentina de

Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. 2021[citado 16/10/23].

Disponible en:

[http://sah.org.ar/docs/2019/Neoplasias\\_Mieloproliferativas\\_Cronicas\\_Clasicas\\_BC\\_R\\_ABL\\_Negativas.pdf](http://sah.org.ar/docs/2019/Neoplasias_Mieloproliferativas_Cronicas_Clasicas_BC_R_ABL_Negativas.pdf)

9. QIAGEN Sample and Assay Technologies. QIAamp DNA Mini and Blood Mini Handbook. Fifth Ed. 2016.
10. Baxter J, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005; 365:1054-61.
11. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013; 310(20): 2191-4. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>.
12. Chang WH, Lai AG. An immunoevasive strategy through clinically-relevant pan-cancer genomic and transcriptomic alterations of JAK-STAT signaling components. *Mol Med*. 2019; 25(1):46. doi: <https://doi.org/10.1186/s10020-019-0114-1>.
13. Soderquist CR, Ewalt MD, Rodriguez Czuchlewski D, Geyer JT, Rogers HJ, His ED, et al. Myeloproliferative Neoplasms with Concurrent BCR-ABL1 Translocation and JAK2 V617F Mutation: a Multi-institutional Study from the Bone Marrow Pathology Group. *Mod Pathol*. 2018; 31(5):690–704. doi: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.182>.
14. Yokus O, Gedik H. Jak-2 mutation frequency in patients with thrombocytosis. *Caspian J Intern Med*. 2018; 9(2):189-93 DOI: <https://doi.org/10.22088/cjim.9.2.189>.
15. Yap YY, Law KB, Sathar J, Lau NS, Goh AS, Chew TK. The epidemiology and clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms in Malaysia. *Exp Hematol Oncol*. 2018; 7:31. Doi: <https://doi.org/10.1186/s40164-018-0124-7>.
16. Syeed N. JAK2 and Beyond: JAK2V617 Mutational Study of Myeloproliferative Disorders and Haematological Malignancies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(12):3611-5. DOI: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.12.3611>.

17. Lin X, Huang H, Chen P. Retrospective analysis of the clinical features of 172 patients with BCR-ABL1-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Mol Cytogenet.* 2020; 13:8. doi: <https://doi.org/10.1186/s13039-020-0471-z>.
18. Singdong R, Siriboonpiputtana T, Chareonsirisuthigul T, Kongruang A, Limsuwanachot N, Sirirat T. Characterization and Prognosis Significance of JAK2 (V617F), MPL, and CALR Mutations in Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017; 17(10):4647-53. DOI: <https://doi.org/10.22034/APJCP.2016.17.10.4647>.
19. Casanueva-Calero K. Mutación V617F del gen JAK2 en pacientes con policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* [citado 05/09/23]; 33. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/710>
20. Mejía-Ochoa M, Acevedo Toro PA, Cardona-Arias JA. Systematization of analytical studies of Polycythemia Vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, and a meta-analysis of the frequency of JAK2, CALR and MPL mutations: 2000–2018. *BCM Cancer.* 2019; 19(1):590. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5764-4>
21. Rabade N, Subramanian PG, Kodgule R, Raval G, Joshi S, Chaudhary S. Molecular genetics of BCR-ABL1 negative myeloproliferative neoplasms in India. *Indian J Pathol Microbiol.* 2018; 61(2): 209-213. doi: [https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM\\_223\\_17](https://doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_223_17).
22. Bender A, Zanella L, Lang C, Iommi P, Pombo P, Torreguitart F, et al. Neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL1 negativas: casuística regional. *Hematología.* 2018 [citado 02/09/23]; 22(3):237-43. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/8825864.pdf>
23. Palomino Echevarría S, Vázquez I, Alfonso Piérola A, Larrayoz MJ, Aguilera Díaz A, Ariceta B. Predisposición a neoplasias mieloides: el nuevo desafío en la consulta de Hematología. *Genética Médica y Genómica.* 2020 [citado 02/09/23]; 4(4). Disponible en: [https://genotipia.com/revista\\_gm/predisposicion-aneoplasias-mieloides/](https://genotipia.com/revista_gm/predisposicion-aneoplasias-mieloides/)

24. Harrison C, Vannucchi AM, Platzbecker U, Cervantes F, Gupta V, Lavie D. Phase 3 randomized trial of momelotinib (MMB) versus best available therapy (BAT) in patients with myelofibrosis (MF) previously treated with ruxolitinib (RUX). *J Clin Oncol.* 2017; 35(34): 3844-50. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.4418>
25. Barbui T, Falanga A. Molecular biomarkers of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res.* 2016; 140(Suppl.1):S71–5. doi: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(16\)30102-5](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(16)30102-5).
26. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(2):111–21. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701719>
27. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020; 95(12):1599-613. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.26008>.
28. Zhou A, Knoche EM, Engle EK, Fisher DA, Oh ST. Concomitant JAK2 V617F-positive polycythemia vera and BCR-ABL-positive chronic myelogenous leukemia treated with ruxolitinib and dasatinib. *Blood Cancer J.* 2015; 5(10):e351. Doi: <https://doi.org/10.1038/bcj.2015.77>
29. Ahmad N, Qayum S, Jameel A, Ali A, Siraj S, Ali J, et al. Clinical and laboratory relevance of JAK2 V617F and BCR-ABL co-existence in Philadelphia positive CML patients. *Pak J Pharm Sci.* 2021;34(6(Suppl)):2289-95.
30. Ng ZY, Fuller KA, Mazza-Parton A, Erber WN. Morphology of myeloproliferative neoplasms. *Int J Lab Hematol.* 2023;45 (Suppl 2):59-70. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.14086>.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

### **Contribución de autoría**

*Conceptualización:* Claudia Cabrera Morales, Heidys Garrote Santana



*Curación de datos:* Claudia Cabrera Morales

*Análisis formal:* Claudia Cabrera Morales

*Investigación:* Claudia Cabrera Morales, Heidys Garrote Santana

*Metodología:* Heidys Garrote Santana

*Administración del proyecto:* Claudia Cabrera Morales, Heidys Garrote Santana

*Supervisión:* Heidys Garrote Santana

*Validación:* Heidys Garrote Santana

*Visualización:* Claudia Cabrera Morales, Heidys Garrote Santana

*Redacción – borrador original:* Claudia Cabrera Morales, Heidys Garrote Santana

*Redacción – revisión y edición:* Claudia Cabrera Morales, Heidys Garrote Santana