



GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ERITROCITOSIS PATOLÓGICAS EN LA ALTURA

Amaru Lucana Ricardo*, Vera Carrasco Oscar**

INTRODUCCIÓN

La eritrocitosis, comúnmente denominada policitemia o poliglobulia, es un síndrome caracterizado por un incremento anormal de la masa eritrocitaria, la hemoglobina y el hematocrito; es de etiología multifactorial y desencadena el deterioro de la salud, vida social, familiar y laboral del paciente.

Las principales eritrocitosis patológicas de importancia clínica son la Eritrocitosis Patológica de altura (EPA), Eritrocitosis Secundaria (ES) y Policitemia Vera (PV), estas 3 patologías engloban más del 98% de todas las eritrocitosis patológicas. En consulta médica, la EPA constituye el 7% de las eritrocitosis patológicas, la ES el 90% y PV el 1% aproximadamente ⁽¹⁾.

En la región andina, comprendida por Bolivia, Perú, Ecuador y Chile, millones de habitantes residen a más de 2.500 msnm ⁽²⁾. En Bolivia, alrededor de 2.000.000 habitantes residen en las ciudades de La Paz y El alto; y se considera que existen más de 150.000 pacientes con eritrocitosis patológicas.

El presente documento propositivo resume la mejor evidencia disponible sobre la efectividad de las intervenciones, destinadas a los cuatro niveles de atención médica, tiene la finalidad de establecer criterios comunes para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las eritrocitosis patológicas en la altura.

CLASIFICACIÓN DE LAS ERITROCITOSIS PATOLÓGICAS

Las eritrocitosis patológicas de importancia clínica se clasifican de la siguiente manera:

- 1. Eritrocitosis primaria,** caracterizada por presentar la eritropoyetina sérica disminuida o normal; ésta eritrocitosis a su vez se subclasifica en adquiridas o congénitas. (Cuadro 1).
- 2. Eritrocitosis secundaria,** caracterizada por el aumento de eritropoyetina sérica, también se subclasifica en adquiridas y congénitas. (Cuadro 1).

Cuadro 1
Clasificación de la eritrocitosis patológicas

<p>1. Eritrocitosis Primaria (eritropoyetina sérica normal o disminuida)</p> <p>a. Adquiridas</p> <ul style="list-style-type: none"> -Policitemia Vera -Eritrocitosis Patológica de Altura <p>b. Congénitas</p> <ul style="list-style-type: none"> -Eritrocitosis por mutaciones del Epo-R -Eritrocitosis de Chuvash -Hemoglobinopatía de alta afinidad con oxígeno -Deficiencia de 2,3 BPG mutasa <p>2. Eritrocitosis Secundaria (eritropoyetina sérica elevada)</p> <p>a. Adquiridas</p> <ul style="list-style-type: none"> -Secundaria a EPOC -Secundaria a Obesidad / Síndrome metabólico -Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) -Eritrocitosis por cardiopatía adquirida -Tabaquismo -Neoplasias (secretoras de eritropoyetina) <p>b. Congénitas</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cardiopatías congénitas -Estenosis de arteria renal <p>Esta clasificación se argumenta en los trabajos de Tiziano Barbui, Joseph Prchal y Ricardo Amaru. ^(1,3,4)</p>
--

* Médico Especialista en Oncohematología. Unidad de Biología Molecular de la Facultad de Medicina-Universidad Mayor de San Andrés (UMSA).

** Profesor Emérito de la Facultad de Medicina UMSA. Médico Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

Esta guía centra su atención en las 3 eritrocitosis patológicas de importancia clínica, presentes en poblaciones residentes a grandes alturas.

Eritrocitosis Patológica de Altura (EPA)

La EPA es la manifestación hematológica del mal crónico de montaña (Chronic Mountain Sickness, CMS), presente en sujetos que viven en alturas superiores a 2.500 msnm.

Eritrocitosis Secundaria (ES)

La ES se presenta como una consecuencia de patologías asociadas al aumento de la eritropoyetina sérica como las patologías cardiopulmonares, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), obesidad, síndrome metabólico, Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS), cardiopatías y neoplasias secretoras de eritropoyetina.

Policitemia Vera (PV)

La PV es una enfermedad oncohematológica clonal asociada a leucocitosis, trombocitosis, crecimiento autónomo de colonias eritroides (BFU-E), eritropoyetina sérica baja y mutación somática de gen JAK2 V617F.

ETIOPATOGENIA

Cada una de las diferentes eritrocitosis patológicas (EPA, ES, PV) tienen una etiopatogenia específica.

Eritrocitosis Patológica de Altura

La EPA es el resultado de una adaptación genética inadecuada a grandes alturas, superiores a 2.500 msnm; donde los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea presentan una hipersensibilidad a la eritropoyetina, seguida de una eritropoyesis incrementada y una disminución de la apoptosis en la línea eritroide ^(1,5).

Eritrocitosis Secundaria

La ES basa su etiopatogenia en el incremento de la eritropoyetina sérica, está asociada a patologías cardiopulmonares, enfermedades neoplásicas y obesidad ^(1,6).

Policitemia Vera

Esta enfermedad neoplásica se caracteriza por una mutación del gen JAK-2 V617F, esta mutación permite la fosforilación continua (hiperactivación) de JAK2 y STAT5, factores de transcripción involucrados en la eritropoyesis y que dan como resultado una eritropoyesis incrementada ^(7,8).

INCIDENCIA

Los diferentes estudios epidemiológicos realizados en la región andina han reportado datos de eritrocitosis patológicas (EPA, ES y otras) en forma conjunta; por ello, no se tiene datos sobre la incidencia de cada una de ellas.

La incidencia de las eritrocitosis patológicas en la región andina varía de acuerdo a la población, ocupación y lugar de residencia. Por ejemplo en las ciudades de La Paz y El Alto (3.600 y 4.000 msnm) se considera una incidencia del 10% de la población ^(1,9).

Los datos históricos de la incidencia de la Policitemia Vera se encuentran alrededor de 1 por cada 100.000 habitantes por año ^(10,11).

FACTORES PREDISPONENTES

Las eritrocitosis patológicas presentan diferentes factores predisponentes para su desarrollo.

Eritrocitosis Patológica de Altura

- Radicatoria en alturas mayores a 2.500 msnm
- Ausencia de adaptación genética
- Sujetos nacidos a nivel del mar
- Historia familiar de residencia a nivel del mar

Eritrocitosis Secundaria

- Secuelas de patologías pulmonares
- Patologías pulmonares crónicas
- Obesidad / Síndrome metabólico
- Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS).
- Cardiopatía

- Tabaquismo

Policitemia Vera

- Edad, adulto mayor

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las eritrocitosis patológicas (EPA, ES, PV) presentan manifestaciones clínicas comunes.

Síntomas de hiperviscosidad sanguínea

- cefaleas,
- parestesias,
- tinnitus,
- hipersomnias,
- disneas,
- visión borrosa,
- mialgias y
- alteraciones del estado de conciencia

Signos de aumento de masa eritrocitaria

- hiperemia
- facies pletórica

Signos de disminución de la saturación de oxígeno

- cianosis periférica

Signos de hipervolemia

- ingurgitación venosa
- edema

Sin embargo, cada una de las eritrocitosis patológicas presentan sintomatología adicional propia que las distingue unas de otras. Así por ejemplo, la ES generalmente presenta una patología cardiopulmonar^(7,8); mientras que, la PV presenta sintomatología propia de enfermedades neoplásicas, como evento trombótico frecuente, esplenomegalia y pérdida de peso^(9,10,11).

Así mismo, las eritrocitosis patológicas suelen presentar complicaciones que agravan el cuadro clínico y que por ende requieren una atención médica de

urgencia; entre las complicaciones más frecuentemente se tiene eventos trombóticos, Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), hemorragias e insuficiencias cardíacas^(1,12,13).

MANIFESTACIONES LABORATORIALES

Las eritrocitosis patológicas presentan alteraciones de química sanguínea relacionadas con un aumento en la eritropoyesis, la hemolisis y el recambio de la línea eritroide.

a) Aumento de eritropoyesis

- Hemoglobina elevada
- Hematocrito elevado

El punto de corte de los valores de hemoglobina para el diagnóstico de eritrocitosis en una población, depende de muchas variables, entre ellas, edad, género, raza y lugar de residencia. Así por ejemplo, en Bolivia, en las ciudades de La Paz y El Alto, los valores normales son de 14 a 17 g/dl para las mujeres y de 15 a 18 g/dl para los varones. Se considera eritrocitosis, cuando el paciente presenta una hemoglobina superior a 18 g/dl en mujeres y superior a 19 g/dl en varones^(1,14,15).

b) Aumento de hemolisis

- Lactato deshidrogenasa ligeramente incrementada
- Bilirrubina indirecta ligeramente incrementada^(16,17)

c) Incremento de recambio de la línea eritroide

- Acido úrico elevado^(18,19,20)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ERITROCITOSIS PATOLÓGICAS

Probablemente, la EPA, ES, y PV comprendan el 98% de todas las eritrocitosis patológicas en habitantes de grandes alturas. Sin embargo, en la práctica clínica es necesario realizar un diagnóstico diferencial entre estas 3 principales eritrocitosis patológicas. (Cuadro N° 1)^(1,21,22)

Cuadro N° 1
Diagnóstico diferencial de las eritrocitosis patológicas en habitantes a grandes alturas

	CN	EPA	ES	PV
EPOC, Obesidad, tabaquismo	No	No	Si	No
Esplenomegalia	No	No	No	Si
Leucocitosis	No	No	No	Si
Eritropoyetina sérica	Normal	Normal	Elevada	Baja
Mutación JAK2	No	No	No	Si

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Cada una de las eritrocitosis patológicas presenta criterios de diagnóstico específicos y diferenciales. ^(1, 21)

a) Eritrocitosis Patológica de Altura

- Eritropoyetina sérica normal
- Ausencia de Enfermedad pulmonar crónica
- Ausencia de Obesidad/Síndrome metabólico
- Ausencia de Cardiopatía
- Presencia de colonias BFU-E autónomas

b) Eritrocitosis Secundaria

- Eritropoyetina sérica aumentada > 40 UI/ml
- Enfermedad pulmonar crónica
- Obesidad/Síndrome metabólico
- Cardiopatía
- Tabaquismo
- Ausencia de colonias autónomas BFU-E

c) Policitemia Vera

- La PV tiene criterios establecidos internacionales.

Criterio mayor

A1: Masa eritrocitaria aumentada (>25% por encima de la media normal)

Hemoglobina > 18 g/dl o Hematocrito > 60% en mujeres

Hemoglobina >19 g/dl o Hematocrito > 63% en varones

A2: Ausencia de criterios para

eritrocitosis secundaria

A3: Esplenomegalia palpable

A4: Marcador de clonalidad (mutación JAK2)

Criterio Menor

B1: Trombocitosis (>400/ul)

B2: Leucocitosis con neutrofilia (Neutrófilos >10.000/ul en no fumadores y 12.000/ul en fumadores)

B3: Esplenomegalia, documentada por ecografía

B4: Presencia de colonias BFU-E autónomas

El diagnóstico definitivo de la PV resulta de la sumatoria de los criterios descritos.

$$A1 + A2 + A3 \text{ or } A4 = PV$$

$$A1 + A2 + 2B = PV$$

HISTORIA CLÍNICA

La anamnesis debe considerar antecedentes familiares, laborales y patológicos, además del lugar de residencia.

Antecedentes familiares

- Historia familiar de eritrocitosis

Antecedentes laborales

- Trabajadores de interior mina
- Trabajadores con riesgo de desarrollar silicosis

Antecedentes patológicos.

- Asma bronquial
- Tuberculosis pulmonar
- Enfisema
- Cardiopatía

Lugar de residencia

- Altura de residencia

ESTUDIOS LABORATORIALES

a) Fase 1 (imprescindible)

- Hemograma
- Eritropoyetina sérica
- Acido úrico
- Deshidrogenasa láctica
- Colesterol
- Triglicéridos
- Ferritina sérica
- Saturación de oxígeno
- Rx PA de tórax

En caso de no tener aún un diagnóstico definido, pero alta sospecha de Eritrocitosis Secundaria, pasar a fase 2.

b) Fase 2. (Sospecha de Eritrocitosis Secundaria)

- Ecocardiografía
 - Hipertensión arterial pulmonar
- Pruebas funcionales respiratorias
 - Patología pulmonar
- TAC tóraco-abdominal.
 - Sospecha de secreción anormal de eritropoyetina por neoplasia
- Gasometría arterial y estado ácido-base
 - Hipoxemia
 - Disminución de la Saturación arterial de O₂.
 - Acidosis respiratoria

En caso de no tener un diagnóstico definitivo aún, pero sospecha de Policitemia Vera, pasar a la fase 3

c) Fase 3. (Sospecha de Policitemia Vera)

- Aspirado de médula ósea
- Estudio biomolecular de la Mutación del gen JAK-2 V617F

En casos excepcionales, de no tener diagnóstico definitivo, pasar a la fase 4.

d) Fase 4. (Estudios específicos)

- Cultivo de colonias BFU-E
- Polisomnografía (estudio del sueño)
- Electroforesis de hemoglobina
- Mutación del gen EpoR (Receptor de Eritropoyetina)
- Mutación del gen VHL (Von Hippel Lindau)

TRATAMIENTO DE LA ERITROCITOSIS PATOLÓGICA DE ALTURA

El tratamiento de las Eritrocitosis Patológica de Altura (EPA) se realiza en dos fases; la primera, el procedimiento de flebotomías, el cual tiene el objetivo de disminuir la sintomatología del paciente; la segunda, el tratamiento farmacológico que tiene la finalidad de mantener el cuadro clínico estable y evitar recaídas.

Flebotomía

La flebotomía se realiza con frecuencia semanal, hasta alcanzar valores normales de Hb/Ht (Varones < 18 g/dl, mujeres <17g/dl). La flebotomía se realiza con una bolsa de transfusión sanguínea, al nivel de la vena del pliegue del codo.

- Flebotomía de 450 ml, sin reposición
 - Edad menor a 60 años
 - Hemodinámicamente estable
 - Hipertensión Arterial Sistémica
- Flebotomía de 250 ml, sin reposición
 - Edad de 60 a 75 años
 - Hemodinámicamente estable
 - Hipertensión Arterial Sistémica
- Flebotomía de 100 ml, sin reposición
 - Edad mayor a 75 años
 - Hemodinámicamente inestable
 - Hipotensión Arterial Sistémica

Tratamiento farmacológico

Iniciar el tratamiento inmediatamente después de la última flebotomía. El tratamiento dura un año como mínimo y luego se procede a valorar su

continuidad.

- Atorvastatina 20 mg VO día, horas 21; en pacientes mayores de 60 años, 10 mg VO día.

TRATAMIENTO DE LA ERITROCITOSIS SECUNDARIA

Flebotomía

La flebotomía se realiza con frecuencia semanal, hasta alcanzar valores normales de Hb/Ht (Varones < 18 g/dl, mujeres <17g/dl). La flebotomía se realiza con bolsa de transfusión sanguínea al nivel de la vena del pliegue del codo.

- Flebotomía de 450 ml, sin reposición
 - Edad menor a 60 años
 - Hemodinámicamente estable
 - Hipertensión Arterial Sistémica
- Flebotomía de 250 ml, sin reposición
 - Edad 60 a 75 años
 - Hemodinámicamente estable
 - Hipertensión Arterial Sistémica
- Flebotomía de 100 ml, sin reposición
 - Edad mayor a 75 años
 - Hemodinámicamente inestable
 - Hipotensión Arterial Sistémica

En caso de hematocrito superior o mayor a 75%, se recomienda administrar 3 L/min de oxígeno húmedo por cánula nasal (bigotera) durante la flebotomía.

Tratamiento farmacológico

Iniciar el tratamiento inmediatamente después de la última flebotomía. El tratamiento dura un año como mínimo y luego se procede a valorar su continuidad.

- Atorvastatina 20 mg VO día, horas 21; en pacientes mayores de 60 años, 10 mg VO día.
- Ácido acetilsalicílico (ASA) 100 mg VO día, en horas de almuerzo.
- Warfarina en pacientes con historia de evento trombotico. En caso de tomar Warfarina no debe recibir ASA.

TRATAMIENTO DE LA POLICITEMIA VERA.

La PV al ser una enfermedad neoplásica adecuadamente caracterizada, presenta líneas guía establecidas internacionalmente.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES EN LAS ERITROCITOSIS

Las eritrocitosis patológicas suelen presentar complicaciones que agravan el cuadro clínico, esto requiere una atención médica de urgencia. Los eventos tromboticos, Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP), Hemorragias e insuficiencias cardiacas son las complicaciones más frecuentemente observadas.

Evento trombotico

- Proceder de acuerdo a protocolo establecido.

Hipertensión Arterial Sistémica (HAS)

- Proceder con sangrías, considerando que la HAS en ES es secundaria a hipervolemia, ya que en estos casos la PA disminuye posterior a las sangrías. Más de 50% de pacientes con ES presentan HAS secundaria a hipervolemia.

- Coordinar con cardiología para posible uso de anti-hipertensivos

Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)

- Proceder con sangrías La HAP disminuye con las sangrías, por lo que es preciso valorar la HAP posterior a las sangrías.
- Coordinar con cardiología para inicio de tratamiento farmacológico de la HAP.

Hemorragias

- Proceder de acuerdo a protocolo institucional. Generalmente las hemorragias remiten con el descenso de la HAS.

Insuficiencia cardiaca

- Sangrías de 100 ml, cada día, durante 5 días. Posteriormente, efectuar una valoración para continuar sangrías hasta alcanzar niveles normales de Hemoglobina/Hematocrito.
- Coordinar manejo con cardiología para tratamiento farmacológico.

RECOMENDACIONES

Las eritrocitosis patológicas, por su complejidad y presentación clínica variada, requieren el concurso de los cuatro niveles de atención médica.

Niveles de Resolución

Primer nivel:

- Promoción de vida saludable
- Prevención de la obesidad
- Estimulación de una actividad física permanente
- Tratamiento de patologías crónicas de vías respiratorias

- Seguimiento del tratamiento de las eritrocitosis patológicas

Segundo Nivel:

- Flebotomías
- Tratamiento farmacológico: inicio y seguimiento

Tercer Nivel:

- Tratamiento de las complicaciones en las eritrocitosis patológicas

Cuarto Nivel

- Estudios de eritrocitosis patológicas con etiología no definida
- Diseño y análisis de estudios clínicos para el tratamiento de eritrocitosis patológicas

CRITERIOS DE REFERENCIA

Eritrocitosis asociada a leucocitosis

Eritrocitosis asociada a complicaciones

REFERENCIAS

1. Amaru R, Miguez H, Peñaloza R, Torres G, Vera O, Velarde J, Huarachi N, Mamani R, Cuevas H. Eritrocitosis patológica de altura: Caracterización biológica, diagnóstico y tratamiento. *Rev Med La Paz*. 2013; 19(2):5-18.
2. Christina A. Eichstaedt et al. The Andean Adaptive Toolkit to Counteract High Altitude Maladaptation: Genome-Wide and Phenotypic Analysis of the Collas. *PLoS One*. 2014; 9(3): e93314.
3. Prchal JT. Classification and molecular biology of polycythemia (erythrocytoses) and thrombocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003;17(5):1151-8.
4. Finazzi G1, Gregg XT, Barbui T, Prchal JT. Idiopathic erythrocytosis and other non-clonal polycythemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2006;19(3):471-82.
5. Alteración en el patrón de apoptosis de células precursoras de eritrocitos en mujeres postmenopáusicas con eritrocitosis patológica de altura. *Cuadernos del Hospital de Clínicas 2000*; 46:31-40.
6. Prchal JT1, Sokol L. "Benign erythrocytosis" and other familial and congenital polycythemia. *Eur J Haematol*. 1996;57(4):263-8.
7. McKeage K. Ruxolitinib: A Review in Polycythaemia Vera. *Drugs*. 2015;75(15):1773-81.
8. Saeidi K. Myeloproliferative neoplasms: Current molecular biology and genetics. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;8428(15):30074-3.
9. Pasha MA, Newman JH. High-altitude disorders: pulmonary hypertension: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. 2010;137(6 Suppl):13-19.
10. Tefferi A. Myeloproliferative Neoplasms: A Decade of Discoveries and Treatment Advances *Am J Hematol*. 2015;22:10
11. De Freitas RM, da Costa Maranduba CM. Myeloproliferative neoplasms and the JAK/STAT signaling pathway: an overview. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(5):348-53.

12. Zulec M, Volf A, Puhari Z. Hyperbaric oxygen therapy in treating post-ischemic pain caused by polycythemia vera complications: a case report. *Undersea Hyperb Med.* 2015;42(6):607-11.
13. Barbui T. White blood cell counts and thrombosis in polycythemia vera: a subanalysis of the CYTO-PV study. *Blood.* 2015;126(4):560-1
14. Ishikawa Y, Maeda M, Pasham M, Aguet F, Tacheva-Grigorova SK, Masuda T, Yi H, Lee SU, Xu J, Teruya-Feldstein J, Ericsson M, Mullally A, Heuser J. *Haematologica.* 2015;100(4):439-51.
15. Lorenzo FR, Huff C, Myllymäki M, Olenchock B, Swierczek S, Tashi T, Gordeuk V, Wuren T, Ri-Li G, McClain DA, Khan TM, Koul PA, Guchhait P, Salama ME, Xing J, Semenza GL, Liberzon E, Wilson A, Simonson TS, Jorde LB, Kaelin WG Jr, Koivunen P, Prchal JT. A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. *Nat Genet.* 2014;46(9):951-6.
16. Chalasani P, Segar JM, Marron M, Stopeck A. Pathophysiology of tumour-induced microangiopathic haemolytic anaemia. *BMJ.* 2016;2016:2015213521.
17. Poupon C, Lefèvre G, Ngo-François S, Alibeu C, Barbé F, Bourbonneux V, Cartier R, Morin C, Szymanowicz A, Vuillaume I. Hemolysis interferences on frequently required stat analysis: a French multicentric study *Ann Biol Clin (Paris).* 2015;73(6):705-716.
18. TZhu X1, Chen J, Han F, Cheng M, Xu L, Zhang L, Ding X, Le Y. Efficacy and safety of losartan in treatment of hyperuricemia and posttransplantation erythrocytosis: results of a prospective, open, randomized, case-control study. *ransplant Proc.* 2009;41(9):3736-42.
19. Jefferson JA, Escudero E, Hurtado ME, Kelly JP, Swenson ER, Wener MH, Burnier M, Maillard M, Schreiner GF, Schoene RB, Hurtado A, Johnson RJ. Hyperuricemia, hypertension, and proteinuria associated with high-altitude polycythemia. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(6):1135-42.
20. Peñaloza Rosario, Navía María del Pilar, Amaru Ricardo. Relación entre ácido urico serico y la eritrocitosis de altura. *Cuad Hosp Clín.* 2000;46(1):18-25.
21. Mary F. McMullin, D. Bareford, P. Campbell, A. R. Green, Claire Harrison, Beverley Hunt, D. Oscier, M. I. Polkey, J. T. Reilly, E. Rosenthal, Kate Ryan, T. C. Pearson. Bridget Wilkins. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *British Journal of Haematology.* 2005; 130: 174-195
22. Giovanni Barosi, Ruben Mesa, Guido Finazzi, Claire Harrison, Jean-Jacques Kiladjian, Eva Lengfelder, Mary F. McMullin, Francesco Passamonti, Alessandro M. Vannucchi, Carlos Besses, Heinz Gisslinger, Jan Samuelsson, Srdan Verstovsek, Ronald Hoffman, Animesh Pardanani, Francisco Cervantes, Ayalew Tefferi, Tiziano Barbui. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus Project. *Blood.* 2013;121: 4778-4781.