



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

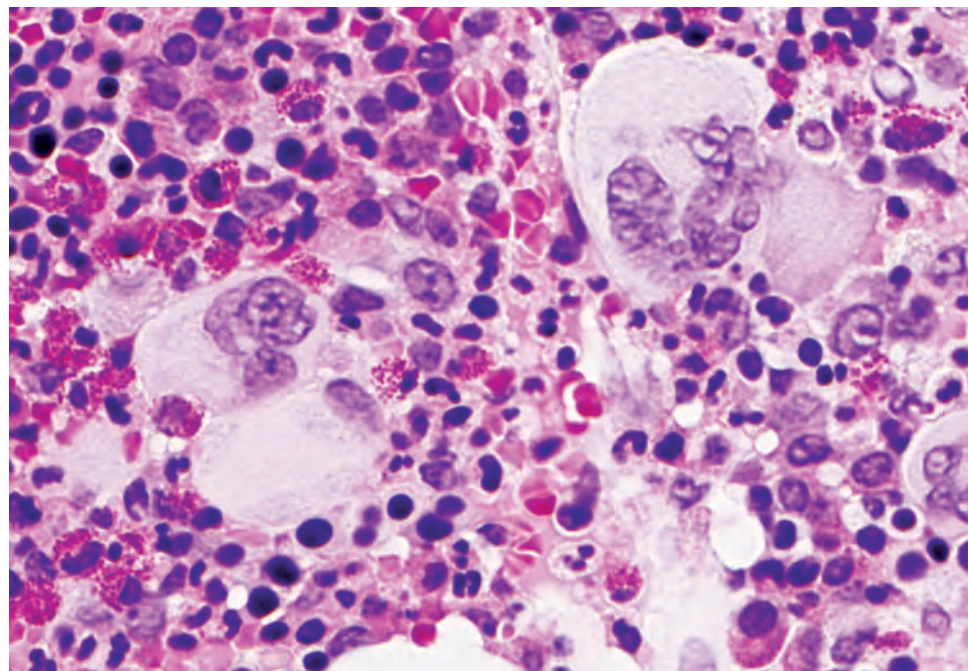
1405029332

GEMFIN

MANUAL DE RECOMENDACIONES EN Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas

MANUAL DE RECOMENDACIONES EN

Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas



GEMFIN

MANUAL DE RECOMENDACIONES EN

Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas

GEMFIN

Coordinadores:

Dr. Carles Besses

Dr. Francisco Cervantes

Patrocinado por Novartis Oncology

PRESENTACIÓN

Los cambios experimentados en los últimos años en el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas crónicas distintas de LMC, han llevado a la elaboración de recomendaciones, basadas en documentos de consenso, elaborados por expertos.

En el Grupo Español de Neoplasias Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN) nos planteamos el pasado año, la necesidad de revisar las recomendaciones de consenso de los últimos años y agruparlas en un documento único, con el objeto de aportar una herramienta de apoyo asistencial de carácter eminentemente práctico.

El proyecto se ha llevado a cabo, bajo la dirección de los Dres. Carles Besses y Francisco Cervantes, con la colaboración de un grupo de hematólogos, pertenecientes a Gemfin, que en su mayoría han participado en la elaboración de los documentos y recomendaciones de consenso con el grupo europeo de leucemia (European LeukemiaNet).

El manual cuenta con 7 capítulos, que de forma muy clara y resumida recogen las recomendaciones actuales del diagnóstico, pronóstico y tratamiento en policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis, con referencia en esta última a los resultados de los ensayos clínicos en mielofibrosis primaria y secundaria y las indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos. Además, el manual incluye un capítulo con la actitud recomendada en situaciones especiales como embarazo o cirugía y el tratamiento en la población pediátrica.

Dado su formato esquemático y conciso con la información en cuadros y tablas y con las referencias bibliográficas imprescindibles, se presenta como un manual de interés para la práctica habitual, que redundará en beneficio de los facultativos y de los pacientes.

En nombre de la SEHH y de GEMFIN, gracias a los autores por su contribución a este primer "Manual de recomendaciones en enfermedades mieloproliferativas crónicas" y a Novartis Oncology por el apoyo para su realización.



Carmen Burgaleta Alonso de Ozalla
Presidente de la SEHH 2011-2013

ÍNDICE

CAPITULO 1: CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS

MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS	11
1.1.- Clasificación de las neoplasias mieloproliferativas crónicas	12
1.2.- Bibliografía	13

CAPITULO 2: ASPECTOS MOLECULARES DE LAS NEOPLASIAS

MIELOPROLIFERATIVAS (NMP)	15
2.1.- Diagnóstico molecular de las neoplasias mieloproliferativas:	
mutaciones principales	16
2.1.1.- Mutaciones en el gen <i>JAK2</i> : mutación V617F y mutaciones en el exón 12	16
2.1.2.- Determinación del estado mutacional del gen <i>JAK2</i>	17
2.1.3.- Mutaciones en <i>MPL</i>	17
2.1.4.- Mutaciones en <i>CALR</i>	17
2.2.- Otras mutaciones descritas en neoplasias mieloproliferativas Ph negativas	18
2.3.- Bibliografía	23

CAPITULO 3: TROMBOCITEMIA ESENCIAL

3.1.- Criterios diagnósticos	26
3.2.- Pruebas iniciales y de seguimiento	26
3.2.1.- Pruebas iniciales	26
3.2.2.- Pruebas de seguimiento	27
3.3.- Trombocitemia esencial: estratificación del riesgo	28
3.4.- Tratamiento de la trombocitemia esencial	29
3.4.1.- Objetivos del tratamiento	29
3.4.2.- Tratamiento de la trombocitemia esencial	29
3.5.- Bibliografía	32

CAPITULO 4: POLICITEMIA VERA

4.1.- Criterios diagnósticos	36
4.2.- Pruebas iniciales y de seguimiento	37
4.2.1.- Pruebas iniciales	37
4.2.2.- Pruebas de seguimiento	37
4.3.- Policitemia vera: estratificación del riesgo	38
4.3.1.- Factores de riesgo en policitemia vera	38
4.4.- Tratamiento de la policitemia vera	39
4.4.1.- Objetivos del tratamiento	39
4.4.2.- Principios generales del tratamiento	39
4.4.3.- Opciones terapéuticas	40

4.5.- Bibliografía	43
---------------------------------	----

CAPITULO 5: MIELOFIBROSIS

5.1.- Criterios diagnósticos	48
5.2.- Pruebas iniciales y de seguimiento	49
5.2.1.- Pruebas iniciales	49
5.2.2.- Pruebas de seguimiento	50
5.2.3.- La biopsia medular en la mielofibrosis	50
5.3.- Diagnóstico diferencial histológico	51
5.4.- Mielofibrosis: supervivencia y clasificación pronóstica	52
5.4.1.- Supervivencia	52
5.4.2.- Clasificación pronóstica	53
5.5.- Tratamiento de la mielofibrosis	55
5.5.1.- Tratamiento de la anemia	55
5.5.2.- Tratamiento de las manifestaciones hiperproliferativas	57
5.6.- Trasplante de progenitores hemopoyéticos en la mielofibrosis	60
5.6.1.- Indicaciones	60
5.6.2.- Esplenectomía pre-trasplante	60
5.6.3.- Régimen de acondicionamiento	60
5.6.4.- Evaluación post-trasplante	61
5.7.- Bibliografía	62

CAPITULO 6: SITUACIONES ESPECIALES

6.1.- Embarazo	66
6.2.- Trombosis esplácnica	68
6.3.- Cirugía	69
6.4.- Tratamiento de pacientes pediátricos	69
6.5.- Prurito	70
6.6.- Bibliografía	71

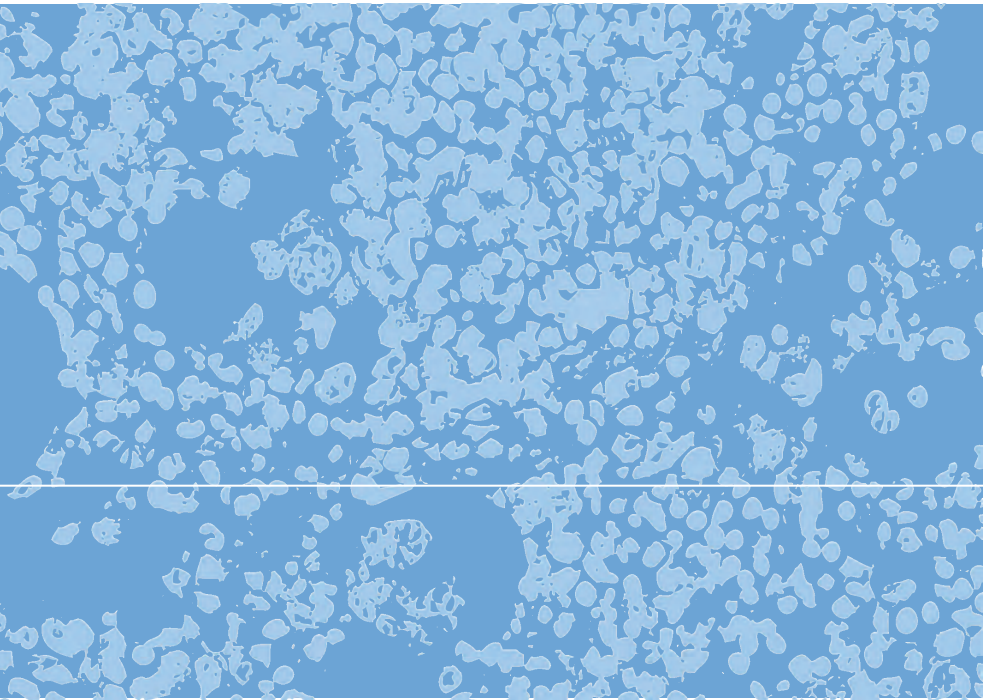
CAPITULO 7: AGUDIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

7.1.- Transformación aguda de las neoplasias mieloproliferativas	74
7.2.- Bibliografía	76

AUTORES	79
----------------------	----

GLOSARIO	80
-----------------------	----

Clasificación de las neoplasias mieloproliferativas crónicas



MARÍA ROZMAN

*Sección de Hematopatología
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Clínic, Barcelona*

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP) son trastornos clonales de la hematopoyesis caracterizados por la proliferación en la médula ósea de una o más de las líneas mieloides. Las más relevantes en la práctica clínica son la leucemia mieloide crónica y las neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativas clásicas.

1.1. Clasificación de las neoplasias mieloproliferativas crónicas

- **Leucemia mieloide crónica (LMC)**
- **Neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas clásicas**
 - Policitemia vera (PV)
 - Trombocitemia esencial (TE)
 - Mielofibrosis primaria (MFP)
- **Neoplasias mieloproliferativas crónicas poco frecuentes**
 - Leucemia neutrofilica crónica
 - Leucemia eosinofílica crónica (sin otra especificación)
 - Mastocitosis
 - Neoplasia mieloproliferativa inclasificable

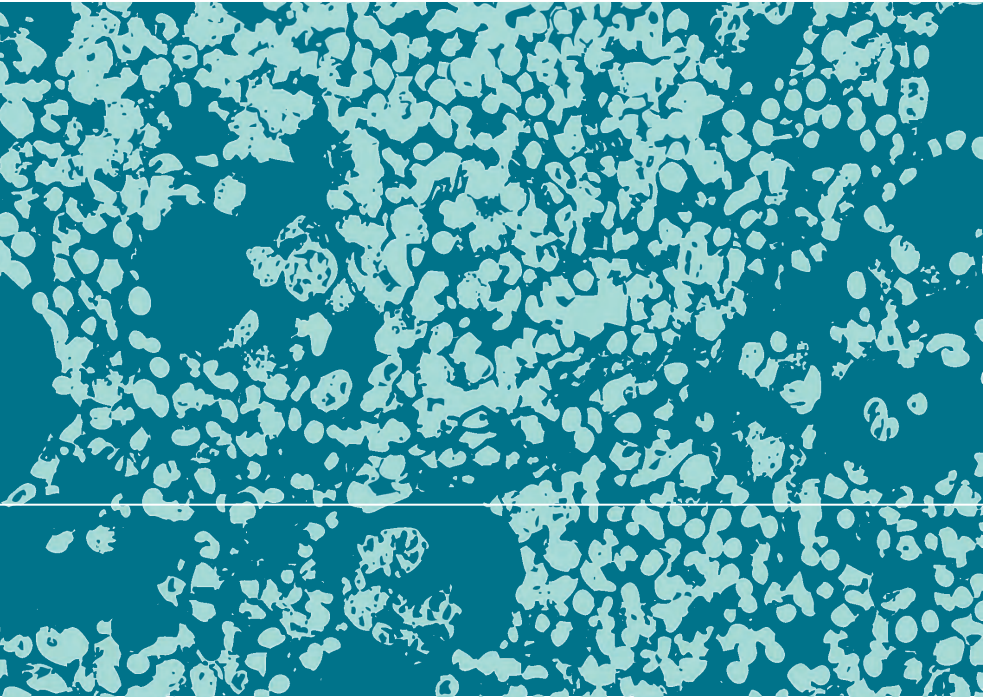
Otras neoplasias mieloides a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial:

- Neoplasias mieloides con eosinofilia y anomalías de los genes *PDGFRA*, *PDGFRB* o *FGFR1*.
- Neoplasias mielodisplásicas-mieloproliferativas, especialmente la leucemia mielomonocítica crónica y la anemia refractaria sideroblástica con trombocitosis.
- Síndromes mielodisplásicos, en especial aquellos que cursan con fibrosis medular.
- Leucemias agudas, en particular la panmielosis aguda con mielofibrosis.

1.2. Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al. (2008) *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th edición, IARC Press, Lyon, France.
2. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. *Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood* 2007, 110:1092-1097.

Aspectos moleculares de las neoplasias mieloproliferativas (NMP)



BEATRIZ BELLOSILLO

*Servicio de Anatomía Patológica
Hospital del Mar, Barcelona*

2

2. ASPECTOS MOLECULARES DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (NMP)

2.1. Diagnóstico molecular de las neoplasias mieloproliferativas: mutaciones principales

2.1.1. MUTACIONES EN EL GEN *JAK2*: MUTACIÓN V617F Y MUTACIONES EN EL EXÓN 12

La proteína *JAK2* es una cinasa que forma parte de la vía de transducción de señales *JAK-STAT* que utilizan los receptores de citocinas tipo I como el receptor de la EPO, G-CSF, GM-CSF o la TPO. En el año 2005, se describió la presencia de la mutación *JAK2*V617F en las NMP. Esta mutación consiste en el cambio de una guanina por una timidina en el nucleótido 1849 que está localizado en el exón 14 del gen *JAK2*. Esta alteración resulta en el cambio del aminoácido 617 que en condiciones normales es una valina (V) por fenilalanina (F). Este aminoácido se localiza en el dominio pseudocinasa JH2 de la proteína *JAK2* que tiene actividad inhibitoria sobre el dominio cinasa. Como consecuencia de la mutación *JAK2*V617F, se produce una activación constitutiva de la proteína *JAK2* en ausencia de la unión del ligando al receptor hematopoyético, que provoca una ganancia de función, es decir, una activación permanente de esta vía de transducción de señales.

La presencia de la mutación *JAK2*V617F fue incorporada por la OMS en 2008 como criterio diagnóstico mayor en PV, TE y MFP (ver apartado de criterios diagnósticos). La mutación *JAK2*V617F se detecta en el 90-95% de pacientes con PV, 60% de pacientes con TE y 60% de pacientes con MFP (Tabla 2.1).

Se han descrito además mutaciones en el exón 12 de *JAK2* en casos de PV y eritrocitosis idiopática negativas para *JAK2*V617F. Su frecuencia se estima en un 2-3% del total de pacientes con PV. Estas mutaciones consisten en cambios puntuales, deleciones o inserciones que afectan a la zona de unión entre los dominios SH2 y JH2, y producen un efecto similar al de la mutación V617F. Estas alteraciones se asocian a un fenotipo más eritroide, con un curso clínico similar al de los pacientes con la mutación *JAK2*V617F, y no se han descrito en casos de TE o de MFP. Tampoco se han observado mutaciones del exón 12 de *JAK2* en casos de PV que presenten la mutación *JAK2*V617F.

La mutación *JAK2*V617F se ha detectado en algunos casos de NMP atípicas (30-50% de pacientes con anemia sideroblástica con trombocitosis y 17-45% de los pacientes con trombosis venosa esplácnica). También se ha descrito en menor frecuencia en casos de leucemia mielomonocítica crónica (≈8%) y más ocasionalmente en leucemia aguda mieloide de *novo*, síndromes mielodisplásicos y en leucemia mieloide crónica. Estudios poblacionales han detectado la presencia de la mutación en la población general, pero su significado en este contexto no está claro por el momento.

2.1.2. DETERMINACIÓN DEL ESTADO MUTACIONAL DEL GEN *JAK2*

El estudio de la mutación *JAK2*V617F se realiza habitualmente en una muestra de sangre periférica, ya sea sangre total o granulocitos purificados. También puede determinarse en aspirados de médula ósea o en progenitores hematopoyéticos obtenidos por cultivos celulares in vitro.

Existen diferentes técnicas para estudiar la presencia de la mutación, siendo la PCR-aleoespecífica mediante PCR en tiempo real la técnica que tiene una mayor sensibilidad (Tabla 2.2).

2.1.3. MUTACIONES EN *MPL*

Se han descrito diversas mutaciones en las NMP que afectan al gen que codifica el receptor de la trombopoyetina, *MPL*, y provocan una ganancia de función mediante activación constitutiva de la vía de transducción de señales dependiente de este receptor. Estas mutaciones se producen en el exón 10 del gen y afectan principalmente al aminoácido 515 y en menor frecuencia al 505.

Las alteraciones descritas en esta región (W515K, W515L, W515A, S505N), se han descrito 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 *JAK2*V617F. No se han descrito mutaciones del gen *MPL* en pacientes afectos de PV (Tabla 2.1).

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 *JAK2*V617F.

2.1.4. MUTACIONES EN *CALR*

Muy recientemente se han descrito mutaciones en el gen que codifica para la proteína calreticulina (*CALR*). Esta proteína se localiza en el retículo endoplasmático y regula diferentes procesos celulares. Las mutaciones detectadas consisten en deleciones e inserciones que afectan al último exón del gen (el exón 9) y que provocan un truncamiento prematuro de la proteína. Las mutaciones de *CALR* se han descrito en el 50-70% de los pacientes con TE y MFP que no presentan ni mutaciones en *JAK2* ni en el gen *MPL*, por lo que podría jugar un papel importante como marcador diagnóstico de estas entidades.

2.2. Otras mutaciones descritas en neoplasias mieloproliferativas Ph negativas

Recientemente se han descrito mutaciones en un pequeño porcentaje de pacientes con NMP Ph negativas en diferentes genes que por su función podemos clasificar en:

1. Genes implicados en señalización intracelular: *LNK*, *CBL*
2. Genes implicados en regulación epigenética: *TET2*, *ASXL1*, *IDH1/IDH2*, *IKZF1*, *EZH2*, *DNMT3A*
3. Genes implicados en el procesamiento del ARN mensajero (*o splicing*): *SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*

Las mutaciones en estos genes se detectan en un porcentaje limitado de pacientes (máximo 20%) y especialmente en pacientes con MFP. Su papel diagnóstico y potencial valor pronóstico está todavía por determinar. La detección de mutaciones en estos genes se realiza mayoritariamente mediante técnicas de secuenciación convencional (secuenciación Sanger o pirosecuenciación) que permite analizar múltiples mutaciones, si bien con una sensibilidad limitada.

La incorporación de las nuevas tecnologías de secuenciación masiva permitirá analizar determinados genes con una mayor sensibilidad y un menor coste.

Tabla 2. 1. Resumen de las mutaciones adquiridas descritas en las NMP Ph negativas

Gen	Localización cromosómica	Proteína	Tipo de mutaciones	Frecuencia de mutaciones en NMP (%)		
				PV	TE	MF
JAK2	9p24	JAK2	V617F (exón 14)	95-97	60	60
			Exón 12: K539L, deleciones, indels	1-3	0	0
CALR	19p13.3-p13.2	Calreticulina	Inserciones y deleciones exón 9	Infrecuente	15-30	23-35
MPL	1p34	Receptor TPO	Exón 10: W515K/A; S505N	0	3-5	5-10
LNK/SH2B3	12q24	LNK	Exón 2	1	3-6	3-6
CBL	11q23	CBL	Exones 8-9	Infrecuente	Infrecuente	5-10
TET2	4q24	TET2	Mutaciones inactivantes	10-20	5	10-20
IDH1/IDH2	2q34/15q26	IDH1/2	Frecuentemente IDH1-R132 ó IDH2-R140	Infrecuente	Infrecuente	3-6
DNMT3A	2p23	DNMT3A	Mutaciones inactivantes	5-10	1-5	5-10
IKZF1	7p12	Ikaros	Deleciones	Infrecuente	Infrecuente	Infrecuente
ASXL1	20q11	ASXL1	Mutaciones inactivantes	2-5	2-5	13-25
EZH2	7q36	EZH2	Mutaciones inactivantes	1-3	1	5-10
SF3B1	2q33.1	SF3B1	Mutaciones inactivantes	Infrecuente	3	4-7
SRSF2	17q25.1	SRSF2	Mutaciones inactivantes	Infrecuente	Infrecuente	9-17

Tabla 2.2. Técnicas más frecuentemente utilizadas en el estudio de mutaciones en neoplasias mieloproliferativas

TÉCNICA	SENSIBILIDAD (%)	MUTACIONES
Secuenciación		
Secuenciación Sanger	10-20%	Conocidas+Nuevas
Pirosecuenciación	5%	Conocidas+Nuevas
Secuenciación nueva generación	1%	Conocidas+Nuevas
PCR alelo-específica en tiempo real		
Scorpions ARMS	3%	Conocidas
Taqman [®]	0,1%	Conocidas
Técnicas de enriquecimiento de alelo mutado		
PNA-LNA clamp	1%	Conocidas
Digestión con enzimas de restricción	0,2%	Conocidas
COLD-PCR	1-10%	Conocidas+Nuevas
CAST-PCR	0,01%	Conocidas
DHPLC	0,1-1%	Conocidas+Nuevas
PCR-RFLP	5-10%	Conocidas

ARMS: *amplification refractory mutation system.*

PNA-LNA clamp: sondas con **PNA** (*peptide nucleic acid*) y **LNA** (*locked nucleic acid*).

COLD-PCR: *co-amplification at lower denaturation temperature-PCR.*

CAST-PCR: *Competitive allele specific TaqMan* PCR.

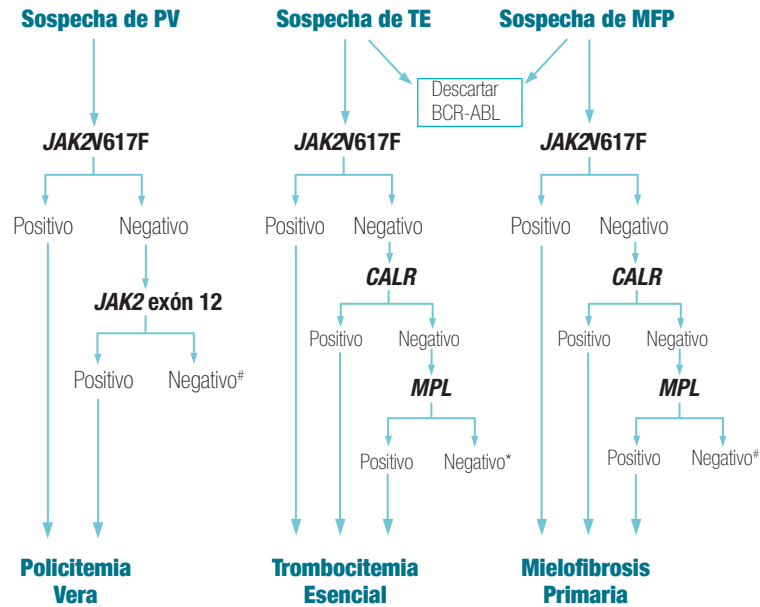
DHPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento desnaturalizante (*denaturing high performance liquid chromatography*).

RFLP: *Restriction fragment length polymorphism.*

Tabla 2.3. Recomendaciones para el diagnóstico molecular de las NMP Filadelfia negativas

<p>Determinación de <i>JAK2V617F</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Todos los casos con sospecha de NMP. - Es necesario que el ensayo utilizado para detectar la mutación tenga una sensibilidad del 1-3%. - Un resultado positivo confirma el diagnóstico de NMP, pero no informa del subtipo. - Un resultado negativo <u>no excluye</u> el diagnóstico de una NMP.
<p>Estudio de mutaciones exón 12 <i>JAK2</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sólo en los casos <i>JAK2V617F</i> negativos con sospecha clínica de PV.
<p>Estudio de mutaciones exón 9 <i>CALR</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sólo en los casos <i>JAK2V617F</i> negativos con sospecha de MFP o TE.
<p>Estudio de mutaciones exón 10 <i>MPL</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sólo en los casos <i>JAK2V617F</i> negativos y <i>CALR</i> negativos con sospecha de MFP o TE.
<p>Nuevos genes (<i>TET2, ASXL1, EZH2, SRSF2, SF3B1</i>,etc)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Su papel diagnóstico/pronóstico está por determinar. - No indicado por el momento en el diagnóstico de rutina.

Figura 2.1. Algoritmo de las técnicas de biología molecular aplicables al diagnóstico de las NMP

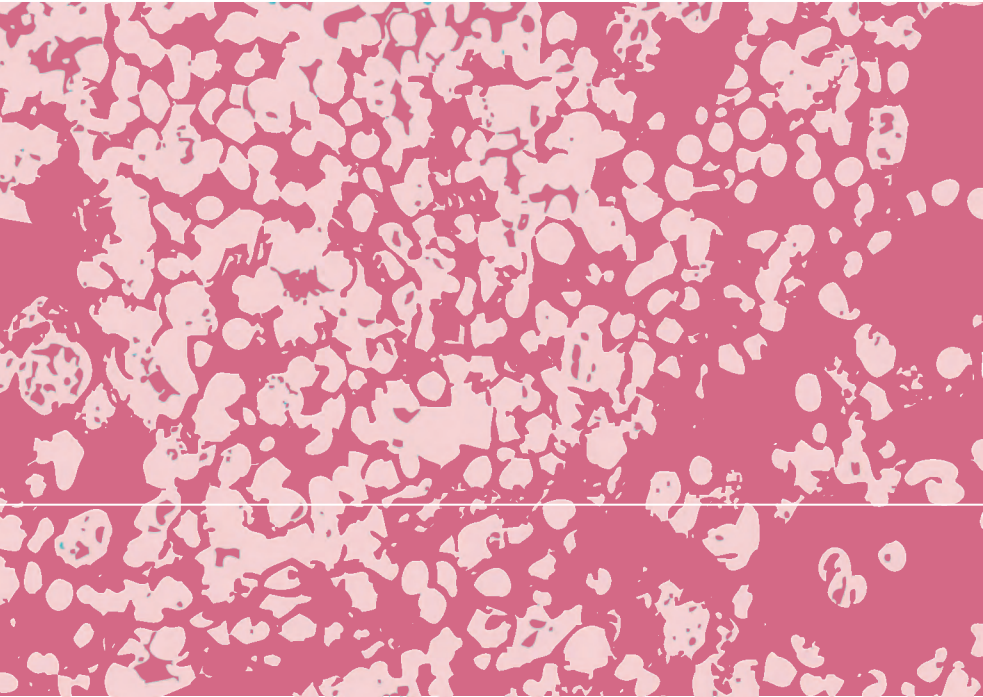


*Valorar estudios de clonalidad mielóide basados en el análisis del patrón de inactivación del cromosoma X (únicamente aplicable a mujeres).

#Diagnóstico basado en criterios OMS 2008.

2.3. Bibliografía

1. Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, Bernard OA. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2011;118:1723-35.
2. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.
3. Scott LM, Tong W, Levine RL et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med* 2007;356:459-468.
4. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 2006;108:3472-3476.
5. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013;27:1861-9.
6. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369:2391-2405.
7. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369:2379-90.



ALBERTO ALVAREZ-LARRÁN

*Servicio de Hematología
Hospital del Mar, Barcelona*

JOAQUÍN MARTÍNEZ

*Servicio de Hematología
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid*

3. TROMBOCITEMIA ESENCIAL

3.1. Criterios diagnósticos

El diagnóstico de trombocitemia esencial (TE) se basa en los criterios establecidos por la OMS en 2008 (Tabla 3.1). En un 50-60% de pacientes se detecta la mutación *JAK2V617F*, en un 15-30% mutaciones en el gen de la calreticulina y en un 1-5% mutaciones en el exón 10 del gen *MPL* (receptor de la trombopoyetina). Un 15-20% del total de pacientes aproximadamente, no presentan marcador clonal. En estos casos debe descartarse siempre una trombocitosis secundaria o reactiva y la trombocitosis que puede acompañar a otras neoplasias mieloides (anemia refractaria sideroblástica con trombocitosis y síndrome 5q- en los síndromes mielodisplásicos y el resto de neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas que pueden presentar trombocitosis en grado variable como inicio de la enfermedad). La persistencia de la trombocitosis en análisis anteriores y la existencia de antecedentes de complicaciones vasculares son elementos a tener en cuenta para considerar la etiología mieloproliferativa de una trombocitosis. La biopsia de médula ósea es imprescindible y sin ella no se puede establecer el diagnóstico definitivo.

3.2. Pruebas iniciales y de seguimiento

3.2.1. PRUEBAS INICIALES

- Anamnesis (incluyendo historia familiar de neoplasia mieloproliferativa) y exploración física.
- Balance analítico general incluyendo uricemia, LDH, ferritina, vitamina B12 y pruebas básicas de hemostasia. Opcionalmente, proteínas reactantes de fase aguda si existe sospecha de trombocitosis secundaria.
- Determinación de la mutación *JAK2V617F* por PCR aleoespecífica (la PCR cuantitativa no es imprescindible). En los pacientes en que ésta sea negativa, es necesario determinar mutaciones en el exón 9 del gen de la calreticulina y si a su vez, éstas son negativas, es aconsejable determinar la presencia de mutaciones de *MPL* (10% de los pacientes *JAK2V617F* negativos).
- Aspirado de médula ósea con tinción de Perls y estudio citogenético.
- Reordenamiento BCR-ABL1.
- Biopsia de médula ósea con tinciones de hematoxilina-eosina y reticulina (valoración del grado de fibrosis).
- Otras pruebas a considerar individualmente:
 - a. Determinación isotópica de volúmenes sanguíneos en caso de pacientes con sospecha clínica de PV o TE que no alcanzan los valores de Hb establecidos para el diagnóstico de PV (>165 g/L mujeres, >185 g/L hombres) y presenten un hematocrito entre 48 y 52%.
 - b. Cultivo *in vitro* de progenitores mieloides circulantes (en caso de pacientes sin marcador molecular: *JAK2V617F*, *CALR* y *MPL* negativos).
 - c. Ecografía abdominal (para documentar esplenomegalia no palpable por exploración física).
 - d. Determinación de factor Willebrand en pacientes con trombocitosis > 1.000 x 10⁹/L.

3.2.2. PRUEBAS DE SEGUIMIENTO

Una vez conseguida una normalización de la cifra de plaquetas en los pacientes que reciben tratamiento citorreductor, los controles pueden espaciarse a cada 3-4 meses. En los pacientes de bajo riesgo que únicamente reciben antiagregantes o en aquellos en abstención de tratamiento específico, el control podría establecerse cada 6 meses. Es importante interrogar en cada visita la presencia de síntomas generales y específicos, así como la tolerancia al tratamiento citorreductor utilizado. En pacientes con historia de trombosis que presentan efectos secundarios al tratamiento citorreductor cuando se intenta conseguir una diana terapéutica de plaquetas < 400 x 10⁹/L, puede ser aceptable establecer como diana la cifra de < 600 x 10⁹/L.

Si observamos incremento del tamaño del bazo, disminución de la dosis habitual del fármaco citorreductor, síndrome leucoeritoblástico en sangre periférica, aparición de síntomas constitucionales o marcado aumento de la LDH se debe realizar una biopsia de médula ósea para descartar la mielofibrosis secundaria. Los criterios diagnósticos de la mielofibrosis posttrombocitémica se detallan en la tabla 3.2.

Tabla 3.1. Criterios diagnósticos de la trombocitemia esencial según la OMS (2008)*

1. Trombocitosis persistente > 450x10 ⁹ /L
2. Biopsia de médula ósea con predominio de megacariocitos maduros y de gran tamaño, sin incremento significativo o desviación a la izquierda de la granulopoyesis o de la eritropoyesis
3. No cumplir los criterios diagnósticos de la OMS para otras neoplasias mieloproliferativas, como leucemia mieloide crónica, mielofibrosis primaria, policitemia vera, síndrome mielodisplásico u otra neoplasia mieloide.
4. Demostración de la mutación <i>JAK2V617F</i> u otro marcador clonal o, en ausencia de marcador clonal, no evidencia de trombocitosis reactiva**

* El diagnóstico exige el cumplimiento de los 4 criterios.

**Exclusión de causas reactivas de trombocitosis: ferropenia, esplenectomía, cirugía, infección, inflamación, cáncer metastásico y síndromes linfoproliferativos. La presencia de una causa de trombocitosis reactiva no excluye el diagnóstico de TE si se cumplen los 3 primeros criterios.

Tabla 3.2. Criterios para el diagnóstico de mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial*

Criterios requeridos:
A1. Diagnóstico previo de trombocitemia esencial según la OMS
A2. Fibrosis medular grado 2-3 (escala de 0 a 3) o grado 3-4 (escala de 0 a 4)
Criterios adicionales:
B1. Anemia o disminución de la hemoglobina basal > 2 g/dL
B2. Síndrome leucoeritoblástico
B3. Esplenomegalia palpable de nueva aparición o aumento de la esplenomegalia palpable > 5 cm del valor basal
B4. Aumento de la LDH
B5. Desarrollo de más de uno de los siguientes síntomas constitucionales: pérdida de peso > 10% en 6 meses, sudación nocturna, fiebre no explicada > 37,5°C

* Requiere los criterios A1 y A2 más dos criterios B

3.3. Trombocitemia esencial: estratificación del riesgo

Tabla 3.3. Estratificación del riesgo en pacientes con trombocitemia esencial*

BAJO RIESGO	ALTO RIESGO
- Edad < 60 años	- Edad ≥ 60 años
- No historia de trombosis o hemorragia	- Historia de trombosis o aparición de trombosis o hemorragia tras el diagnóstico
- Plaquetas < 1500x10 ⁹ /L	- Plaquetas ≥ 1500x10 ⁹ /L

* Algunos autores consideran los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia y tabaquismo) y la presencia de la mutación JAK2V617F como factores que por sí solos implicarían un riesgo intermedio de trombosis.

3.4. Tratamiento de la trombocitemia esencial

3.4.1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

- Prevenir la aparición de complicaciones trombóticas y hemorrágicas.
- Controlar los síntomas asociados a la enfermedad.
- Minimizar el riesgo de transformación a leucemia aguda o mielofibrosis.
- Manejar situaciones de riesgo, como el embarazo o la cirugía.

3.4.2. TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL

En la figura 3.1 se muestra un esquema terapéutico para la TE basado en la estratificación de riesgo y la intención del tratamiento en cuanto a la prevención de la trombosis. Como se puede ver, si el paciente no tiene antecedente de trombosis hablaríamos de profilaxis primaria de trombosis, pudiendo a su vez clasificarse los pacientes en alto o bajo riesgo según la edad y la presencia o no de trombocitosis extrema. En los pacientes con historia de trombosis se instauro el tratamiento como profilaxis secundaria, siendo todos ellos candidatos a citorreducción. Independientemente de la estratificación de riesgo, todos los pacientes deben someterse a un estricto control de los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo el abandono del hábito tabáquico.

3.4.2.1. Tratamiento de los pacientes de bajo riesgo

Es importante tener en cuenta que la incidencia de trombosis en pacientes con TE de bajo riesgo es similar a la de la población general y que la administración de antiagregantes a pacientes de bajo riesgo que no reciben tratamiento citorreductor puede incrementar el riesgo de hemorragia asociado a la trombocitosis.

A partir de los resultados de un estudio retrospectivo en 300 pacientes con TE de bajo riesgo, podríamos recomendar la administración de antiagregantes (ácido acetilsalicílico 100 mg/día) a todos los pacientes con TE de bajo riesgo portadores de la mutación JAK2V617F o con factores de riesgo cardiovascular, siempre y cuando la cifra de plaquetas sea inferior a 1000x10⁹/L. Además de su papel en la prevención primaria de trombosis, la aspirina a bajas dosis es el tratamiento de elección para los pacientes que presentan clínica microvascular (cefalea, parestesias, eritromelalgia).

3.4.2.2. Tratamiento de los pacientes de alto riesgo

Existe un consenso unánime en administrar tratamiento citorreductor a todos los pacientes con TE de alto riesgo. Otra indicación de tratamiento citorreductor es la persistencia de síntomas microvasculares a pesar del tratamiento antiagregante en pacientes de bajo riesgo. Dentro de las diferentes modalidades de tratamiento citorreductor, la hidroxiurea constituye la

mejor opción en primera línea. Algunos autores recomiendan evitar el uso de hidroxiurea en pacientes menores de 40 años, siendo el anagrelide o el interferón las opciones más adecuadas en estos casos.

La dosis inicial de hidroxiurea es de 15 mg/kg/día, lo que en la práctica se traduce en 1000 mg al día, con posterior ajuste de dosis para conseguir controlar los síntomas y normalizar los recuentos plaquetarios sin inducir anemia o neutropenia. Sin embargo, en pacientes que requieren dosis muy altas de tratamiento citorreductor, una cifra de plaquetas $< 600 \times 10^9/L$ puede ser un objetivo razonable si ello conlleva una mejor tolerancia al tratamiento, ya que no se ha podido demostrar que la normalización de la cifra de plaquetas se asocie a un menor riesgo de trombosis.

La mayoría de pacientes tolera bien la hidroxiurea. En torno al 20% desarrolla resistencia o intolerancia al fármaco. La resistencia primaria a la hidroxiurea es muy infrecuente. Algunos pacientes desarrollan resistencia secundaria, generalmente en forma de aparición simultánea de trombocitosis y citopenias como leucopenia o anemia que impiden aumentar las dosis. Dichos pacientes tienen un riesgo incrementado de presentar transformación de la enfermedad y su pronóstico es malo. La intolerancia a la hidroxiurea suele manifestarse en forma de úlceras cutáneas o mucosas, lesiones en la piel y molestias gastrointestinales.

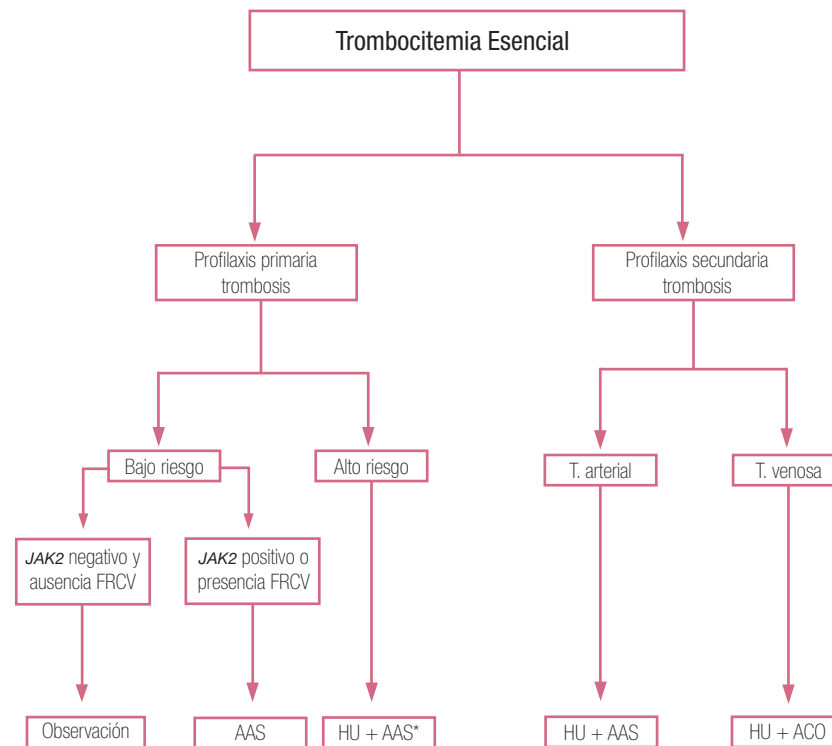
Los pacientes con resistencia o intolerancia a la hidroxiurea son candidatos a tratamiento de segunda línea, siendo el anagrelide el tratamiento de elección. La dosis inicial de anagrelide es de 0,5 mg/12h, con posterior ajuste de dosis para conseguir la normalización en la cifra de plaquetas. Hasta un 30% de los pacientes suspenden el tratamiento por efectos secundarios, siendo los más frecuentes las palpitations, cefalea, retención de líquidos, y anemia. De forma infrecuente puede aparecer arritmia, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca.

En aquellos pacientes con contraindicación para el anagrelide o que han fracasado al mismo, el busulfán constituye una alternativa razonable si la edad es avanzada, si bien debe considerarse su potencial efecto leucemógeno. En pacientes jóvenes, el interferon-alfa, recombinante o en su forma pegilada, es una opción para individuos con criterios de alto riesgo que no toleran la hidroxiurea o el anagrelide.

El tratamiento antiagregante está indicado en todos los pacientes con antecedente de trombosis arterial. En los pacientes con trombosis venosa está indicada la asociación de anticoagulantes y tratamiento citorreductor. La mayoría de pacientes ubicados en la categoría de alto riesgo no tienen antecedente de trombosis, siendo generalmente el motivo para iniciar el tratamiento cito-

reductor la edad > 60 años, la trombocitosis extrema o la persistencia de sintomatología microvascular a pesar de la antiagregación. También se recomienda añadir antiagregantes en estos pacientes, como profilaxis primaria de la trombosis, especialmente en mayores de 60 años.

Figura 3.1. Algoritmo tratamiento de la trombocitemia esencial



FRCV: factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo).

AAS: ácido acetilsalicílico.

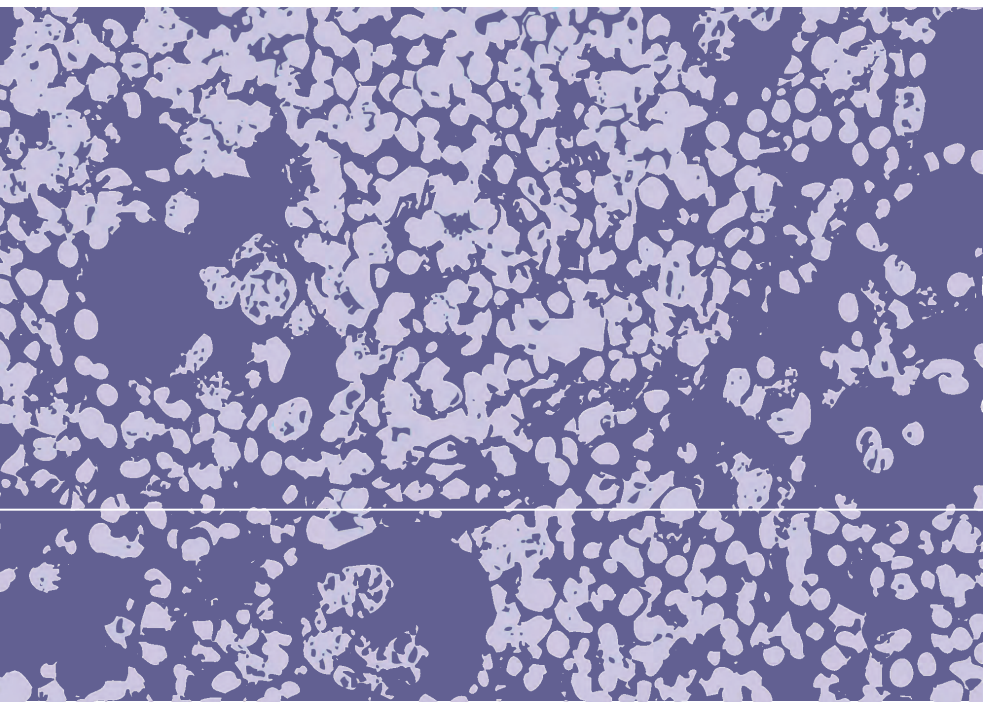
HU: hidroxiurea.

ACO: anticoagulación oral.

* Si trombocitosis extrema como criterio de alto riesgo: HU en monoterapia

3.5. Bibliografía

1. Barosi G, Mesa RA, Thiele J et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008 Feb;22(2):437-8.
2. Beer PA, Campbell PJ, Green AR. Comparison of different criteria for the diagnosis of primary myelofibrosis reveals limited clinical utility for measurement of serum lactate dehydrogenase. *Haematologica* 2010;95(11):1960-3.
3. Beer PA, Erber WN, Campbell PJ, Green AR. How I treat essential thrombocythemia. *Blood* 2010;117(5):1472-82.
4. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87(3):284-93.
5. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110(4):1092-7.
6. Spivak JL, Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood* 2008;112(2):231-9.
7. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011; 29(6):761-70.
8. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332(17):1132-6.
9. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. United Kingdom Medical Research Council Primary Thrombocythemia 1 Study: Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353(1):33-45.
10. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al; ANAHYDRET Study Group. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013 Mar 7;121(10):1720-8.
11. Hernández-Boluda JC, Alvarez-Larrán A, Gómez M, et al. Clinical evaluation of the European LeukaemiaNet criteria for clinicohaematological response and resistance/intolerance to hydroxycarbamide in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2011;152(1):81-8.
12. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood* 2010;116(8):1205-10.
13. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, et al. Cytoreduction plus low-dose aspirin versus cytoreduction alone as primary prophylaxis of thrombosis in patients with high-risk essential thrombocythaemia: an observational study. *Br J Haematol*. 2013;161-865-71.



ALBERTO ALVAREZ-LARRÁN
*Servicio de Hematología
Hospital del Mar, Barcelona*

JUAN CARLOS HERNÁNDEZ BOLUDA
*Servicio Hematología
Hospital Clínico Universitario, Valencia*

JOAQUÍN MARTÍNEZ
*Servicio de Hematología
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid*

4. POLICITEMIA VERA

4.1. Criterios diagnósticos

El diagnóstico de policitemia vera se basa en la elevación de la hemoglobina o hematocrito junto a la presencia de mutaciones activadoras del gen *JAK2*. La presencia de la mutación V617F en el exón 14 de *JAK2* se detecta en el 95% de pacientes y en el 2-3% restante se detectan mutaciones en el exón 12. En los pacientes con eritrocitosis secundarias las mutaciones de *JAK2* son siempre negativas. Los criterios diagnósticos de PV según la clasificación de las neoplasias hematológicas de la OMS se muestran en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Criterios de la OMS 2008 para el diagnóstico de la policitemia vera*

A. Criterios mayores
1. Hemoglobina >18,5 g/dL en hombres, 16,5 g/dL en mujeres u otra evidencia de masa eritrocitaria aumentada**.
2. Presencia de la mutación <i>JAK2</i> V617F u otra mutación activadora de <i>JAK2</i> , como las del exón 12.
B. Criterios menores
1. Biopsia de médula ósea que demuestre una hiperplasia trilineal (panmielosis), para la edad del paciente, con proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica.
2. Eritropoyetina sérica por debajo del valor de referencia normal.
3. Crecimiento endógeno de colonias eritroides en el cultivo in vitro de progenitores hematopoyéticos.

*Para el diagnóstico se requieren los criterios mayores A junto a un menor B o la presencia del primer criterio A y dos de los menores.

**Hemoglobina o hematocrito mayor del percentil del 99% referido al rango de edad, sexo y altitud del centro de referencia o hemoglobina mayor de 17 g/dL para hombres y 15 g/dL para mujeres si se asocia a un incremento sostenido y documentado de más de 2 g/dL con respecto al valor basal del enfermo en ausencia de tratamiento concomitante con hierro, o elevación de la masa eritrocitaria mayor del 25% del límite superior de la normalidad medida por métodos isotópicos.

4.2. Pruebas iniciales y de seguimiento

4.2.1. PRUEBAS INICIALES

- Anamnesis (incluyendo historia familiar de neoplasia mieloproliferativa) y exploración física.
- Balance analítico general, incluyendo uricemia, LDH, ferritina, vitamina B12 y pruebas básicas de homeostasia.
- Determinación de la mutación *JAK2*V617F por PCR aleoespecífica (la PCR cuantitativa no es imprescindible).
- Eritropoyetina sérica (preferentemente antes de iniciar flebotomías).
- Saturación arterial de O₂ de la hemoglobina (en caso de sospecha de eritrocitosis secundaria neuromopatía).
- Otras pruebas a considerar individualmente:
 - a. Determinación isotópica de volúmenes sanguíneos en caso de pacientes con sospecha clínica de PV o TE que no alcanzan los valores de Hb establecidos para el diagnóstico de PV (>165 g/L mujeres, >185 g/L hombres) y presentan un hematocrito entre 48 y 52%.
 - b. Mutaciones en el exón 12 en caso de negatividad de *JAK2*V617F y sospecha de PV que curse con eritropoyetina disminuida.
 - c. Aspirado de médula ósea con estudio citogenético.
 - d. Biopsia de médula ósea en situaciones especiales (valoración del grado de fibrosis).
 - e. Cultivo in vitro de progenitores eritroides de sangre periférica en casos especiales (por ejemplo sospecha de PV con mutaciones negativas en exón 14 y exón 12) o si la eritropoyetina sérica es normal y no se quiere practicar una biopsia de médula ósea.
 - f. Ecografía abdominal (para documentar esplenomegalia no palpable o disponer de una medición basal en caso de estar presente).

4.2.2. PRUEBAS DE SEGUIMIENTO

Una vez conseguido un hematocrito igual o inferior al 45% y normalización del hemograma (si el paciente recibe tratamiento citorreductor), los controles pueden espaciarse a cada 3-4 meses. Es importante interrogar en cada visita la posible presencia de síntomas generales y específicos, así como sobre la tolerancia al tratamiento citorreductor.

Si observamos incremento del tamaño del bazo, reducción del número de flebotomías, disminución de la dosis habitual del fármaco citorreductor o aparición de síndrome leucoeritroblástico en el frotis de sangre periférica, se debe realizar una biopsia de médula ósea para descartar mielofibrosis secundaria. Los criterios diagnósticos de la mielofibrosis pospolicitémica se detallan en la tabla 4.2.

Tabla 4.2. Criterios para el diagnóstico de mielofibrosis secundaria a policitemia vera*

Criterios requeridos:
A1. Diagnóstico previo de policitemia vera según la OMS.
A2. Fibrosis medular grado 2-3 (escala de 0 a 3) o grado 3-4 (escala de 0 a 4).
Criterios adicionales:
B1. Anemia o disminución mantenida de flebotomías (en ausencia de tratamiento citorreductor) o de tratamiento citorreductor para la eritrocitosis.
B2. Síndrome leucoeritroblástico.
B3. Aumento de la esplenomegalia palpable > 5 cm del valor basal o esplenomegalia palpable de nueva aparición.
B4. Aparición de más de uno de los siguientes tres síntomas constitucionales**.

* Requiere los criterios A1 y A2, más dos criterios B

**Pérdida de peso > 10% en 6 meses, sudación nocturna, fiebre no explicada > 37,5°C

4.3. Policitemia vera: estratificación del riesgo

4.3.1. FACTORES DE RIESGO EN POLICITEMIA VERA

Las complicaciones trombóticas y hemorrágicas constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en la policitemia vera (PV). De hecho, los pacientes que no reciben ningún tipo de tratamiento tienen una supervivencia muy acortada debido a la aparición de episodios trombóticos de repetición, especialmente accidentes vasculares cerebrales. En cambio, con un tratamiento adecuado, el pronóstico es muy bueno, con una mediana de supervivencia superior a los 15 años, no existiendo diferencias importantes en la supervivencia cuando ésta se compara con la de la población normal de la misma edad y sexo. Las principales causas de muerte en series clásicas son los eventos cardiovasculares (30-50%), la transformación a mielofibrosis o leucemia aguda (30%) y las segundas neoplasias (20%). Los principales factores de riesgo de trombosis y hemorragia, así como de transformación a mielofibrosis o leucemia aguda, se muestran en la tabla 4.3.

Tabla 4.3. Factores de riesgo en la policitemia vera

Trombosis	Hemorragia	Mielofibrosis	Leucemia aguda
- Edad > 60 años - Historia de trombosis	- Trombocitosis extrema	- Carga mutacional de <i>JAK2V617F</i>	- Fármacos: clorambucilo, P ³² Leucocitosis Polimorfismo Gln/Gln del gen XPD Edad avanzada

4.4. Tratamiento de la policitemia vera

4.4.1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento de la PV es prevenir las complicaciones trombohemorrágicas evitando, en lo posible, exponer al paciente a fármacos con potencial leucemógeno. Con este fin, el tratamiento se estratifica en función de la presencia o no de los dos factores de riesgo de trombosis más importantes: la edad (> 60 años) y la historia previa de trombosis. Por otro lado, ningún fármaco ha demostrado ser capaz de disminuir el riesgo de transformación de la enfermedad a mielofibrosis o leucemia aguda.

4.4.2. PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

- El control del hematocrito (Hto) por debajo del 45% se asocia a una menor mortalidad de origen cardiovascular y a una menor tasa de trombosis mayor (nivel de evidencia Ib). Algunos expertos recomiendan mantener el Hto < 42% en mujeres, teniendo en cuenta la diferencia en el nivel de hemoglobina normal entre sexos.

- La antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico a dosis bajas (100 mg/d) se asocia a un menor riesgo combinado de muerte de origen cardiovascular, infarto cardíaco no fatal, ictus no fatal y trombosis venosa mayor, sin aumentar de forma significativa la tasa de sangrado (nivel de evidencia Ib).

- El tratamiento citorreductor se asocia a una menor tasa de trombosis que el uso de flebotomías solo (nivel de evidencia Ib). Con todo, algunos agentes citorreductores (P^{32} , clorambucilo) tienen un potencial leucemógeno demostrado y deben evitarse en lo posible (nivel de evidencia Ib). En este sentido, si bien no existen datos definitivos de que la hidroxiurea (HU) incremente el riesgo leucémico, muchos expertos prefieren usar interferón en los pacientes más jóvenes con PV (≤ 40 años). En general, una vez iniciado el tratamiento citorreductor se recomienda intentar normalizar el valor del Hto, así como el de los leucocitos ($< 10 \times 10^9/L$) y plaquetas ($< 400 \times 10^9/L$). Cabe destacar, no obstante, que en estudios retrospectivos no se ha demostrado que el mantener los valores hemoperiféricos dentro de la normalidad a lo largo del tratamiento se asocie a una menor incidencia de trombosis.

- La trombocitosis extrema ($> 1500 \times 10^9/L$) es un factor de riesgo de sangrado, debido al desarrollo de un cuadro de von Willebrand adquirido. El uso de AAS en esta situación acentúa el riesgo de sangrado, mientras que la reducción de la cifra de plaquetas ($< 1000 \times 10^9/L$) corrige esta alteración (nivel de evidencia IV).

- Deben corregirse los factores de riesgo cardiovascular asociados (hipercolesterolemia, diabetes, HTA, tabaquismo) (nivel de evidencia IV).

4.4.3. OPCIONES TERAPÉUTICAS:

4.4.3.1. Sangrías: 450 ml de sangre venosa (300 ml, si edad avanzada o cardiopatía) una o dos veces por semana hasta obtener un Hto $\leq 42\%$ (mujeres) o $\leq 45\%$ (hombres). La pauta de mantenimiento se adaptará a las necesidades del paciente (si mala tolerancia o elevada frecuencia de flebotomías, considerar tratamiento citorreductor). En ocasiones, la ferropenia resultante origina una trombocitosis reactiva.

4.4.3.2. Hidroxiurea: dosis inicial de 500-1000 mg/día VO, con titulación posterior para normalizar Hto, cifra de plaquetas y de leucocitos y la esplenomegalia, sin provocar leucopenia. La resistencia primaria a la HU es rara. Sin embargo, alrededor de un 10% desarrolla resistencia a la HU tras años de tratamiento (mediana: 6 años), debido a la aparición de citopenias que obligan a matizar la dosis del fármaco. Por otra parte, otro 10% tiene que suspender la HU por intolerancia (las úlceras maleolares u orales son la causa más frecuente).

4.4.3.3. Interferón-alfa: dosis inicial de 3 MU/día SC durante 3 días/semana (dosis inicial 45 mcg/semanal en la formulación pegilada del interferón-alfa 2a, Pegasys®) con ajuste de dosis para obtener un adecuado control hematológico (Pegasys®): dosis habitual de mantenimiento ~ 90 mcg/semanal). Es el único citorreductor recomendado durante el embarazo, dada su ausencia de efecto teratógeno. Induce una elevada proporción de respuestas moleculares (reducción de la carga alélica de *JAK2*) pero su limitación principal son los efectos adversos, que obligan a suspender el tratamiento en un tercio de casos (cuadro pseudogripal, irritabilidad, depresión, hepatitis, molestias gastrointestinales). Está contraindicado en pacientes con enfermedades psiquiátricas o del tiroides.

4.4.3.4. Busulfán: dosis inicial de 2 mg/día VO. Debe evitarse inducir una aplasia medular, que puede ser prolongada y grave. Por ello, se recomienda realizar controles hematológicos frecuentes (cada 4 semanas) mientras dura el tratamiento y suspender éste si plaquetas $< 150 \times 10^9/L$ o los leucocitos $< 5 \times 10^9/L$. También puede provocar fibrosis pulmonar. Por todo ello, se considera un fármaco de segunda línea, a tener en cuenta en pacientes que no pueden recibir HU o interferón.

4.4.3.5. Anagrelida: papel limitado en la PV, restringido al control de la trombocitosis intensa en enfermos relativamente jóvenes que no precisan tratamiento citorreductor por otros motivos. Dosis inicial de 0,5 mg/12h VO, con aumento de 0,5 mg/día cada 2 semanas hasta obtención de respuesta (escalada de dosis lenta de cara a evitar los síntomas cardiovasculares). Contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca y arritmias.

4.4.3.6. Fósforo radioactivo: 2,7 mCi/m² IV (sin exceder 5 mCi/dosis ni 15 mCi/año). Si no hay respuesta a los 3 meses se puede dar una 2ª dosis un 25% mayor. Efecto leucemógeno demostrado que restringe su uso a pacientes ancianos con dificultades para seguir los controles periódicos en el hospital.

4.4.3.7. Inhibidores de *JAK2*: en fase de ensayo clínico. Los datos preliminares indican que ruxolitinib puede ser muy eficaz en el control de las manifestaciones hiperproliferativas y el prurito.

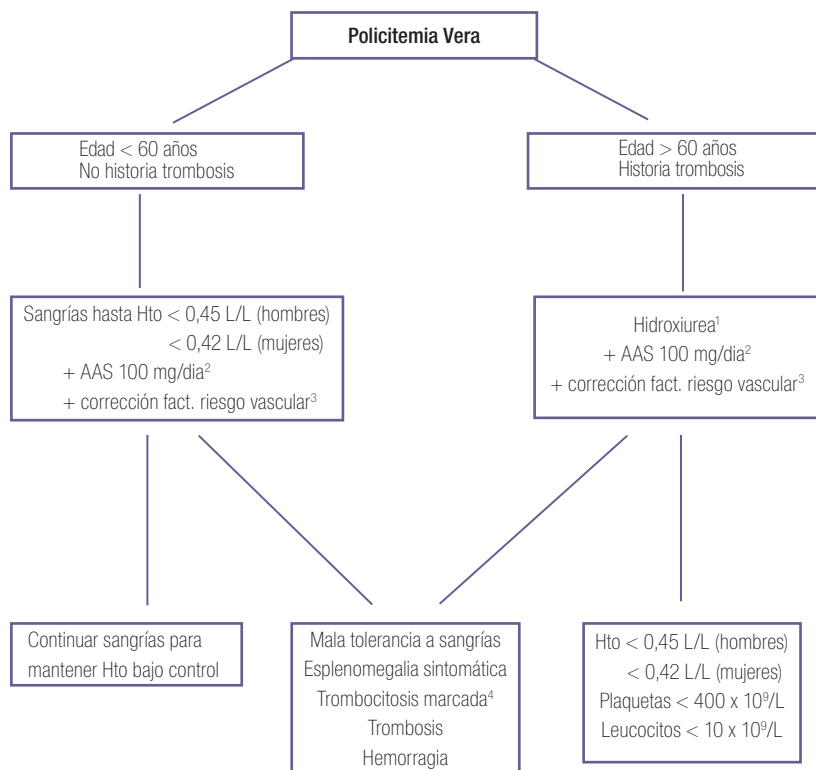
4.4.3.8. Medidas complementarias:

-Alopurinol 300 mg/día si hiperuricemia ≥ 8 mg/dL o inferior con síntomas.

-Prurito: evitar situaciones desencadenantes (ducha caliente, fricción intensa de la piel), tratamiento citorreductor (el más eficaz es el interferón), antihistamínicos, inhibidores de la recaptación de serotonina (paroxetina 20 mg/d), fototerapia, inhibidores de *JAK* (muy eficaces). Las flebotomías no suelen controlar el prurito.

-Evitar la administración de hierro, dado que podría potenciar la eritropoyesis.

Figura 4.1. Algoritmo terapéutico



1: En pacientes ≤ 40 años o embarazadas: interferón

2: Si no existe contraindicación

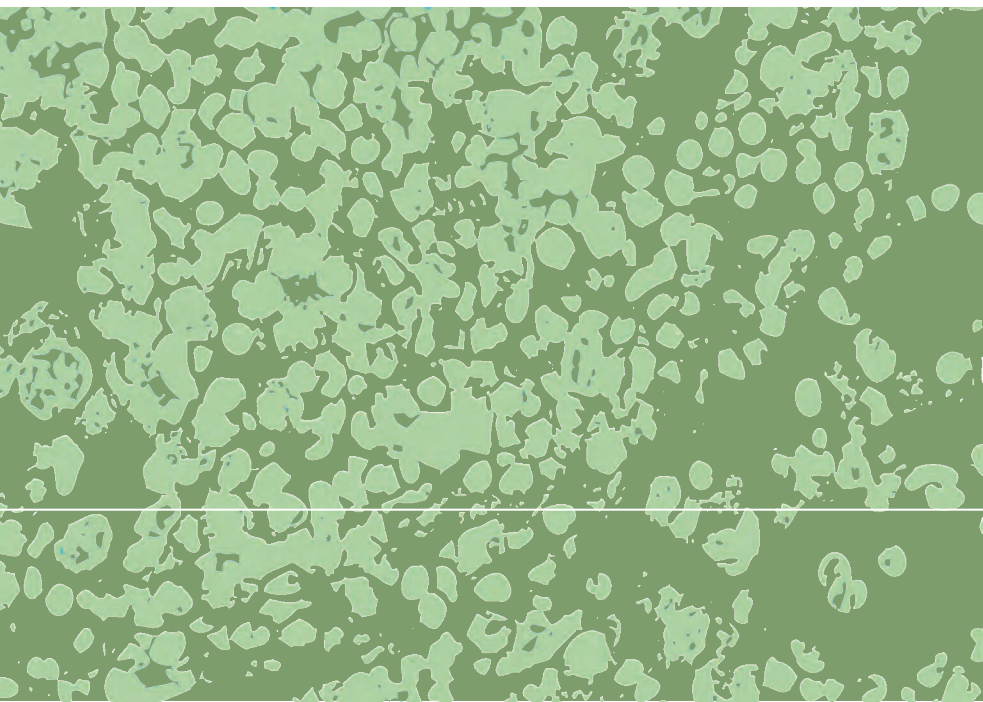
3: Hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo e hipercolesterolemia

4: Si trombocitosis criterio fundamental de tratamiento: anagrelida

4.5. Bibliografía

1. Barosi G, Mesa RA, Thiele J et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008 Feb;22(2):437-8.
2. Beer PA, Campbell PJ, Green AR. Comparison of different criteria for the diagnosis of primary myelofibrosis reveals limited clinical utility for measurement of serum lactate dehydrogenase. *Haematologica* 2010;95(11):1960-3.
3. Passamonti F. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2012;120(2):275-84.
4. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87(3):284-93.
5. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110(4):1092-7.
6. Spivak JL, Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocytosis, and primary myelofibrosis: an alternative proposal. *Blood* 2008;112(2):231-9.
7. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011; 29(6):761-70.
8. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2224-32.
9. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, et al. ECLAP Investigators. Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005;105(7):2664-70.
10. Hernández-Boluda JC, Pereira A, Cervantes F, et al. A polymorphism in the XPD gene predisposes to leukemic transformation and new nonmyeloid malignancies in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2012;119(22):5221-8.
11. Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. 2010 Sep;24(9):1574-9.
12. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2013;368:22-33.
13. Landolfi R, Marchioli R, Kuti J et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;35:114-124.
14. Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN et al. Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. *N Engl J Med* 1981;304:441-447.

15. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F et al. Assessment and prognostic value of the European Leukemia-Net criteria for clinicohematologic response, resistance and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood* 2012;119(6):1363-1369.
16. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 2008;112:3065-3072.



FRANCISCO CERVANTES
*Servicio de Hematología
Hospital Clínic, Barcelona*

JUAN CARLOS HERNÁNDEZ BOLUDA
*Servicio de Hematología
Hospital Clínico Universitario, Valencia*

MARÍA ROZMAN
*Sección de Hematopatología
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Clínic, Barcelona*

5. MIELOFIBROSIS

5.1. Criterios diagnósticos

La mielofibrosis primaria (MFP) es una neoplasia mieloproliferativa crónica cromosoma Filadelfia negativa caracterizada por una proliferación predominante de megacariocitos y granulocitos en la médula ósea que se acompaña de un depósito reactivo de tejido conectivo fibroso y de hematopoyesis extramedular.

Tabla 5.1. Criterios diagnósticos de la mielofibrosis primaria (OMS 2008)

Criterios mayores (se requiere la presencia de todos ellos)
1. Biopsia medular con proliferación de megacariocitos atípicos*, generalmente acompañados de fibrosis reticulínica y/o colágena, o, en ausencia de fibrosis, las alteraciones de los megacariocitos deben asociarse con incremento en la celularidad, proliferación granulocítica y con disminución de la eritropoyesis en muchos casos
2. No cumplir criterios de la OMS para PV **, LMC***
3. Demostración de la mutación V617F de <i>JAK2</i> u otro marcador clonal (p.ej., la mutación <i>MPL515W>L/K</i>) o, en ausencia de un marcador clonal, no evidencia de fibrosis medular debida a un proceso inflamatorio o neoplásico subyacente****
Criterios menores (se requieren al menos 2)
1. Síndrome leucoeritroblástico~
2. Aumento del nivel de lactatodeshidrogenasa sérica~
3. Anemia~
4. Esplenomegalia palpable~

* Megacariocitos pequeños o grandes formando agregados densos y con signos displásicos: relación núcleo-citoplasmática anómala, núcleo hipercromático, globuloso o de segmentación irregular.

** En caso de ferritina sérica disminuida se requiere el fracaso de la terapia con hierro para incrementar el nivel de hemoglobina al rango de Policitemia Vera. La exclusión de la Policitemia Vera se basa en los niveles de hemoglobina y hematocrito.

*** Se requiere la ausencia de reordenamiento del gen *BCR-ABL*.

**** Secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otro proceso inflamatorio crónico, tricoleucemia u otra neoplasia linfóide, neoplasia metastásica, o mielopatía tóxica (crónica). Cabe destacar que los pacientes con trastornos asociados a mielofibrosis reactivas también son susceptibles de padecer mielofibrosis primaria y, por tanto, deberá tenerse en cuenta este diagnóstico si se cumplen otros criterios.

~ La anomalía puede ser borderline o marcada.

Tabla 5.2. Criterios diagnósticos de la mielofibrosis post-policitemia vera y post-trombocitemia esencial

MF post-PV		MF post-TE
1- Diagnóstico previo de PV (según criterios OMS) y 2- Fibrosis medular*	Criterios obligatorios	1- Diagnóstico previo de TE (según criterios OMS) y 2- Fibrosis medular*
+		+
Anemia**	Criterios adicionales: se requieren ≥ 2	Anemia**
Síndrome leucoeritroblástico		Síndrome leucoeritroblástico
Aumento ≥ 5 cm de la esplenomegalia previa o aparición de esplenomegalia palpable		Aumento ≥ 5 cm de la esplenomegalia previa o aparición de esplenomegalia palpable
Aparición de ≥ 1 síntomas constitucionales***		Aparición de ≥ 1 síntomas constitucionales***
** o pérdida mantenida de requerimiento terapéutico citorreductor o sangrías		Aumento de LDH
		** disminución Hb ≥ 2 g/dL de la cifra basal

* Fibrosis medular de grado 2-3 (en escala 0-3) o grado 3-4 (en escala 0-4)

*** > 10% de pérdida de peso en 6 meses, sudación nocturna, fiebre no explicable (>37,5°C)

5.2. Pruebas iniciales y de seguimiento

5.2.1. PRUEBAS INICIALES

- Anamnesis y exploración física.
- Balance analítico inicial común a las enfermedades hematológicas, incluyendo frotis de sangre periférica, LDH, ácido úrico, ferritina y vitamina B12 séricos y pruebas básicas de coagulación.
- Estudio de la mutación V617F del gen *JAK2* y del reordenamiento del gen *BCR/ABL* en sangre periférica.
- Estudio de mutaciones del gen de la calreticulina (*CALR*) en caso de negatividad de *JAK2V617F*. En caso de negatividad de *JAK2V617F* y *CALR*, estudio de la mutación *MPL515W>L/K*.

- Mielograma con estudio citológico y citogenético de la médula ósea.
- Biopsia de médula ósea.
- Opcional: ecografía abdominal (puede considerarse en caso de ausencia de esplenomegalia palpable).

5.2.2. PRUEBAS DE SEGUIMIENTO

- Anamnesis y exploración física.
- Analítica general, con hemograma y bioquímica básica, LDH y ácido úrico.
- En caso de sospecha de transformación a leucemia aguda, mielograma con estudio citológico, citogenético e inmunofenotípico de la médula ósea.

5.2.3. LA BIOPSIA MEDULAR EN LA MIELOFIBROSIS

Tabla 5.3. La biopsia medular en la mielofibrosis

Fase inicial, celular o prefibrótica	
-	Celularidad muy aumentada.
-	Proliferación y atipia de los megacariocitos: elementos grandes y pequeños, con relación núcleo-citoplasmática alterada y condensación cromatinica anómala, núcleos hipercromáticos y lobulación en forma de nube o balón.
-	Los megacariocitos forman agregados densos, adyacentes a los sinusoides y las trabéculas.
-	Granulopoyesis aumentada con predominio de formas maduras.
-	Fibrosis reticulínica mínima.
-	Proliferación vascular.
-	Nódulos linfoides reactivos (20-30% casos).
Fase de estado o fibrótica	
-	Celularidad disminuida.
-	Marcada proliferación y atipia de los megacariocitos, que forman agregados densos y presentan lobulación nuclear anómala.
-	Dilatación sinusoidal con hematopoyesis intrasinusoidal.
-	Fibrosis reticulínica intensa y en ocasiones colágena.
Fase final	
-	Osteosclerosis (neoformación ósea).

5.3. Diagnóstico diferencial histológico

El diagnóstico diferencial de la MFP debe establecerse, en primer lugar, con las otras NMP clásicas Filadelfia negativas (TE y PV), especialmente en sus fases avanzadas. La PV en fase avanzada es indistinguible a nivel histológico de la MFP. Las principales características de la biopsia medular en las NMP clásicas Filadelfia negativas se recogen en la tabla 5.4. Cabe destacar que los hallazgos aquí descritos en ocasiones se solapan y no son plenamente características de una entidad en concreto, por lo que el diagnóstico siempre debe hacerse teniendo en cuenta todos los hallazgos clínicos y biológicos del paciente. En la tabla 5.5 se describe el sistema de gradación de la fibrosis medular según la OMS.

Tabla 5.4. Principales características de la biopsia medular en las NMP clásicas Ph negativas

		PV (inicial)	TE	MF (inicial)	MF establecida
Celularidad global		↑	N	↑↑	↓
Granulopoyesis		N	N	↑	↓
Eritropoyesis		↑	N/↑	N	↓
Megacariocitos	Paratrabeculares	Si	No	Si	Si
	Agregados	Laxos	Laxos	Densos	Densos
	Tamaño	N/↑	↑/↑↑	↑ y ↓	↑ y ↓
	Relación N/C	N	N	↑	↑
	Núcleos en "nube"	No	No	Si	Si
	Núcleos en "asta de ciervo"	No	Si	No	No
	Núcleo hipercromático	No	No	Si	Si
Núcleos desnudos	No	No	Si	Si	
Fibrosis		0-1	0-1	0-1	2-3

Tabla 5.5. Sistema de gradación de la fibrosis medular según la OMS

Grado	Descripción
MF-0	Escasas fibras de reticulina sin intersecciones, correspondientes al estroma normal.
MF-1	Red de fibras laxa, con muchas intersecciones, especialmente en áreas perivasculares.
MF-2	Aumento de fibras de reticulina difuso y denso con gran cantidad de intersecciones, ocasionalmente con haces de fibras colágenas y/o osteosclerosis focal.
MF-3	Aumento de fibras de reticulina difuso y denso con gran cantidad de intersecciones, haces gruesos de fibras colágenas y a menudo osteosclerosis.

El diagnóstico diferencial de la MF también debe realizarse con las siguientes entidades:

- NMP/SMD con mielofibrosis (especialmente la leucemia mielomonocítica crónica y la anemia refractaria sideroblástica con trombocitosis).
- Neoplasias mieloides con eosinofilia y reordenamiento de los genes *PDGFRA*, *PDGFRB* o *FGFR1*.
- Síndromes mielodisplásicos con fibrosis medular.
- Algunas formas especiales de leucemia aguda mieloide, como la panmielosis aguda con mielofibrosis.
- Infiltración medular por neoplasia hematológica (linfoma, tricoleucemia, mastocitosis) o carcinoma (mama, próstata, etc).
- Fibrosis medular reactiva a lupus, osteodistrofia renal, etc.

5.4. Mielofibrosis: supervivencia y clasificación pronóstica

5.4.1. SUPERVIVENCIA

Si bien la Mielofibrosis (MF) afecta mayoritariamente a personas de edad avanzada, esta enfermedad acorta la supervivencia de los pacientes, tal como se ha comprobado al compararla con la de individuos control. Con todo, dicha supervivencia ha ido aumentando a lo largo del tiempo y en la actualidad la mediana se acerca a los 7 años. No obstante, existe una gran heterogeneidad, ya que algunos pacientes fallecen en uno o dos años mientras que otros viven más de 20 años. Las principales causas de muerte en la MF son la evolución a leucemia aguda (alrededor del 20% de los enfermos), la progresión de la enfermedad con caquexia e intenso debilitamiento, la infección, la hemorragia, la hipertensión portal (secundaria a metaplasia mieloide hepática o a trombosis de las venas suprahepáticas o del eje esplenoportal), las trombosis en otros territorios y causas no relacionadas con la MF, en especial segundas neoplasias.

5.4.2. CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

Teniendo en cuenta la gran heterogeneidad en la supervivencia de los pacientes con MF, a la hora de planificar su tratamiento es importante realizar una evaluación pronóstica, sobre todo de cara a establecer la posible indicación de un trasplante alogénico o considerar su inclusión en ensayos con fármacos experimentales. En los últimos años se han producido importantes avances en la estratificación pronóstica de la MF gracias a los estudios del *International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment* (IWG-MRT). En la actualidad disponemos de un sistema de clasificación pronóstica inicial, es decir, aplicable en el momento del diagnóstico, el denominado IPSS (*International Prognostic Scoring System*), que reconoce cuatro grupos pronósticos, con una supervivencia mediana de aproximadamente 11, 8, 4 y 2 años, respectivamente. Además, existe un sistema pronóstico dinámico o DIPSS, que permite reevaluar el pronóstico de los pacientes en cualquier momento de su evolución. Ambos sistemas pronósticos utilizan los mismos factores, siendo su única diferencia el mayor peso de la anemia en el DIPSS, sistema que se ha refinado posteriormente en el llamado DIPSS-plus, que incluye otros tres factores desfavorables. En la tabla 5.6 se detallan los sistemas de clasificación pronóstica actuales de la MF, todos los cuales reconocen la existencia de cuatro grupos pronósticos. Aunque estos sistemas de clasificación pronóstica se han derivado de pacientes con MF primaria, se aplican también a los enfermos con MF post-PV y post-TE, al carecerse de sistemas pronósticos específicos para estos tipos de Mielofibrosis.

Existe información creciente sobre la influencia pronóstica desfavorable de ciertas alteraciones moleculares, tales como las mutaciones en los genes *EZH2*, *ASXL1*, *IDH* y *SRSF2*, presentes en una minoría de pacientes con MF, lo que podría contribuir a refinar la evaluación pronóstica. Sin embargo, pocos centros disponen de las técnicas necesarias para el estudio de estas alteraciones, mientras que el impacto pronóstico de las mismas quedaría restringido a una minoría de enfermos. Por ello, hasta disponer de más información sobre el tema, en la práctica clínica la evaluación pronóstica de los pacientes con MF debe basarse en los sistemas pronósticos citados.

Finalmente, se ha intentado predecir la evolución de la MF a leucemia aguda, identificándose factores tales como la leucocitosis intensa, la plaquetopenia o ciertas alteraciones citogenéticas (fundamentalmente las que afectan a los cromosomas 5, 7 y 17). Cabe decir al respecto que la MF evoluciona a leucemia aguda en solo el 20% de los pacientes y que la mayoría de ellos se hallan incluidos en los grupos pronósticos desfavorables. Se ha ligado asimismo la presencia de las alteraciones moleculares anteriormente mencionadas a una mayor tendencia de la MF a evolucionar a leucemia aguda.

Tabla 5.6. Sistemas de clasificación pronóstica de la mielofibrosis

Factor pronóstico	IPSS	DIPSS	DIPSS-Plus
Edad > 65 años	+	+	+
Síntomas constitucionales	+	+	+
Hb < 10 g/dL	+	+	+
Leucocitos > 25 x 10 ⁹ /L	+	+	+
Blastos en sangre periférica ≥ 1%	+	+	+
Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L			+
Requerimiento transfusional			+
Cariotipo desfavorable: +8, -7/7q-, -5/5q-, i17q, 12p-, reord. 11q23			+
	1 punto cada uno	1 punto cada uno (Hb: 2 puntos)	DIPSS alto: 3 puntos DIPSS intermedio-2: 2 puntos DIPSS intermedio-1: 1 punto Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L, cariotipo desfavorable y requerimiento transfusional: 1 punto cada uno

IPSS: International Prognostic Scoring System. Riesgo bajo: 0 puntos; Riesgo intermedio-1: 1 punto; Riesgo intermedio-2: 2 puntos; Riesgo alto: 3-5 puntos

DIPSS: IPSS dinámica. Riesgo bajo: 0 puntos; Riesgo intermedio-1: 1-2 puntos; Riesgo intermedio-2: 3-4 puntos; Riesgo alto: 5-6 puntos

DIPSS-plus. Se basa en el DIPSS, al que se añaden otros tres posibles factores pronósticos. Riesgo bajo: 0 puntos; Riesgo intermedio-1: 1 punto; Riesgo intermedio-2: 2-3 puntos; Riesgo alto: 4-6 puntos

5.5. Tratamiento de la mielofibrosis

Dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de la mielofibrosis (MF) y la ausencia de un tratamiento eficaz para todas ellas, no existe un tratamiento estándar para la enfermedad (tabla 5.7). La elección de la modalidad terapéutica más adecuada en cada paciente deberá tener en consideración: a) la gran variabilidad clínica de la MF; b) que el tratamiento de esta enfermedad es por ahora fundamentalmente paliativo (con la excepción del trasplante alogénico); y c) las limitaciones derivadas de la edad, ya que la mayoría de los pacientes son de edad avanzada y, por lo tanto, no son candidatos para terapéuticas intensivas.

La primera decisión en relación al manejo de un paciente con MF consiste en valorar si precisa o no tratamiento. Si el paciente está asintomático y no presenta datos analíticos que supongan un riesgo potencial para el enfermo (por ejemplo: trombocitosis o trombopenia), es factible mantener una conducta expectante y realizar controles periódicos de cara a instaurar tratamiento cuando sea preciso. En caso contrario, debe determinarse si el paciente es candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, en base a su edad, su estado general y su previsible supervivencia según los índices pronósticos de la MF. En general, se suele reservar el trasplante para los pacientes con MF de alto riesgo (y edad < 65-70 años) y se considera asimismo en los de riesgo intermedio-2 con fracaso al tratamiento farmacológico o citogenética desfavorable.

Con todo, en la práctica la gran mayoría de enfermos no serán candidatos a trasplante y su tratamiento irá dirigido al control de síntomas. Se dispone de diferentes estrategias terapéuticas, que se pueden agrupar en dos apartados: a) tratamiento dirigido a mejorar la anemia; y b) tratamiento para las manifestaciones hiperproliferativas de la MF.

5.5.1. TRATAMIENTO DE LA ANEMIA

La anemia es uno de los problemas clínicos más frecuentes de la MF. Está presente en una cuarta parte de los pacientes al diagnóstico y hasta un 70% de ellos la desarrollarán durante el curso de la enfermedad. Suele tener un origen multifactorial (anemia arregenerativa, hiperesplenismo, hemodilución por expansión del volumen plasmático, hemólisis, ferropenia, déficit vitamínico). Por tanto, primero habrá que corregir todas aquellas causas tratables que puedan haber contribuido a su desarrollo.

5.5.1.1. Agentes estimuladores de la eritropoyesis

En caso de persistir la anemia, el tratamiento inicial dependerá de los niveles séricos basales de eritropoyetina. Si éstos son inadecuados al grado de anemia (en la práctica, < 125 U/L), el fármaco de elección es un agente estimulante de la eritropoyesis (darbepoetina alfa 150-300 µg/semana).

Con ello, se obtienen alrededor de un 50% de respuestas en estos pacientes, muchas de ellas duraderas. Las respuestas se observan pronto, en los tres primeros meses de tratamiento, por lo que una falta de respuesta tras ese período es criterio de suspensión del tratamiento.

5.5.1.2. Tratamiento anabolizante

Si los niveles basales de eritropoyetina son altos (≥ 125 U/L) se recomiendan los fármacos anabolizantes de entrada, ya que con ellos se obtiene un 40-50% de respuestas favorables, que con frecuencia se acompañan de un incremento en la cifra de plaquetas. En España, el más utilizado es el danazol, a la dosis inicial de 600 mg/día, con disminución progresiva de la dosis una vez obtenida la respuesta hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 200 mg/día. La mayoría de las respuestas aparecen entre los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento. Los factores que se asocian con una mejor respuesta a los anabolizantes son el sexo femenino, la esplenectomía previa o la ausencia de una gran esplenomegalia y la presencia de un cariotipo normal. En cuanto a los efectos adversos, destacan el hirsutismo, las alteraciones en la función hepática y, sobre todo, la posibilidad de inducir o estimular el crecimiento de tumores de próstata e hígado, motivo por el que se recomienda realizar un cribaje de cáncer de próstata (PSA) antes de iniciar el tratamiento y controles ecográficos periódicos.

5.5.1.3. Agentes inmunomoduladores (IMiDs)

Asimismo, para el tratamiento de la anemia pueden ser útiles los agentes inmunomoduladores (talidomida a 50 mg/día, lenalidomida a 10 mg/día) en combinación con corticoides a dosis bajas (30 mg/día el primer mes, con retirada progresiva en los siguientes dos meses). Estos fármacos mejoran la anemia en una cuarta parte de los casos y pueden elevar la cifra de plaquetas, pero suelen ser poco eficaces para el control de la esplenomegalia. Sin embargo, provocan frecuentes efectos adversos, como la neuropatía, el estreñimiento y la aceleración mieloproliferativa en el caso de la talidomida o la mielosupresión y la erupción cutánea con la lenalidomida. Se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención de los fenómenos trombóticos. La pomalidomida está en fase de ensayo clínico, pero los datos preliminares sugieren que tiene un perfil de toxicidad más favorable que los otros fármacos inmunomoduladores, sobre todo cuando se usa a una dosis baja, de 0.5 mg al día, siendo la dosis máxima tolerada de 3 mg.

5.5.1.4. Tratamiento con corticoides

Otra alternativa terapéutica son los corticoides. Se suele emplear la prednisona, a una dosis inicial de 30 mg/día (se han recomendado dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día), con reducción tras unas semanas en caso de respuesta a una dosis de mantenimiento de 15-20 mg al día. El tratamiento corticoideo parece ser más efectivo en los casos de hemólisis demostrada, alteraciones autoinmunes asociadas o presencia de nódulos linfoides en la biopsia de médula ósea.

5.5.2. TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES HIPERPROLIFERATIVAS

5.5.2.1. Citorreducción con hidroxiurea

En los enfermos con síntomas constitucionales, leucocitosis y/o trombocitosis o molestias derivadas del aumento del tamaño del bazo, el tratamiento citorreductor oral constituye la primera opción terapéutica. El fármaco más utilizado es la hidroxiurea, a una dosis inicial de 500 mg/día, que posteriormente se ajusta en función de la tolerancia hematológica. En algunos casos, además de controlar los signos de proliferación, se observa una mejoría de la anemia. No obstante, en otras ocasiones su uso acentúa la intensidad de la anemia y obliga a reducir o suspender su administración, o a añadir algún agente eritropoyético. La hidroxiurea permite obtener un buen control de la esplenomegalia en alrededor de un 40% de los casos, con una duración mediana de la respuesta de un año. La máxima dosis de hidroxiurea para considerar a un paciente como no respondedor es de 2 g al día durante 3 meses, según los criterios de la European LeukemiaNet.

5.5.2.2. Otros agentes quimioterápicos

Otros agentes citorreductores tienen un papel limitado en el manejo de la MF, como el busulfán (toxicidad hematológica), o el melfalán (efecto leucemógeno).

5.5.2.3. Esplenectomía y radioterapia esplénica

Hasta fecha reciente, las opciones terapéuticas para los casos de esplenomegalia refractaria al tratamiento citorreductor eran limitadas y se asociaban a importantes efectos adversos. Así, la esplenectomía en la MF tiene una elevada morbilidad y una mortalidad perioperatoria entre el 5 y el 10%, debido principalmente a complicaciones hemorrágicas (hemoperitoneo), infecciones y, con menor frecuencia, a trombosis. Por otra parte, tras la cirugía algunos pacientes presentan trombocitosis intensa de difícil control o una hepatomegalia progresiva en relación al desarrollo de una metaplasia mieloide hepática compensatoria. Debe recordarse que la esplenectomía suele controlar la sintomatología constitucional, pero resulta totalmente inútil en los casos de trombopenia intensa y su eficacia para mejorar la anemia con requerimiento transfusional es limitada.

En cuanto a la radioterapia esplénica, es eficaz en el control transitorio del dolor (durante unos 6 meses), pero en un tercio de los casos provoca pancitopenia severa y prolongada, asociada a cierta mortalidad. Esta complicación se ha atribuido al efecto citolítico de la radioterapia sobre los progenitores existentes en el bazo o circulantes por el mismo. No debe emplearse como forma de reducir el tamaño del bazo de cara a una esplenectomía, dado que se asocia a una mayor morbilidad de este procedimiento, probablemente por la inducción de adherencias locales.

5.5.2.4. Inhibición de la vía *JAK/STAT*: Ruxolitinib.

El panorama terapéutico de la mielofibrosis ha mejorado sustancialmente tras la introducción de los inhibidores de las tirosininasas *JAK*, fármacos muy eficaces para el control de las manifestaciones hiperproliferativas de la MF, tanto en pacientes *JAK2* positivos como en los que no presentan la mutación. En la actualidad, el ruxolitinib* (Jakavi®) es el único que ha sido aprobado por las autoridades sanitarias europeas para los pacientes adultos con MF primaria o secundaria a una TE o PV que presentan esplenomegalia sintomática y/o síntomas constitucionales, en base a dos grandes estudios pivotales fase III llamados COMFORT-I y COMFORT-II. Ruxolitinib es un potente inhibidor de la vía *JAK/STAT*, inhibiendo el dominio ATP-kinasa tanto de *JAK1* como de *JAK2* y, por lo tanto, su efecto es independiente del estado mutacional de *JAK2* (pues la mutación tiene lugar en el dominio pseudo-kinasa).

En general, ruxolitinib tiene un perfil de toxicidad favorable, al menos a corto plazo, siendo los efectos adversos más frecuentes las citopenias, que pueden ser manejadas reduciendo la dosis. La principal toxicidad limitante de dosis para administrar este tratamiento es la presencia de plaquetopenia, por lo que la dosis de inicio debe adaptarse al hemograma del paciente (20 mg/12h si más de 200.000 plaquetas/mm³, 15 mg/12h si 100.000-200.000 plaquetas/mm³, 5 mg/12h si 50.000-100.000 plaquetas/mm³, según la ficha técnica de la Agencia Europea del Medicamento). De hecho, se ha propuesto que el ajuste de dosis, más que la interrupción, es la estrategia terapéutica de elección en estos casos.

Respecto a la anemia inducida por ruxolitinib (definida como Hb < 10 g/dL), en los ensayos clínicos realizados se observó que, generalmente, este efecto tuvo una duración limitada, alcanzando un nadir a las 8-12 semanas, y a partir de allí se observó una recuperación paulatina hasta niveles similares a los grupos control, siendo también similares sus necesidades transfusionales.

En cuanto a su eficacia terapéutica, los inhibidores de *JAK* permiten reducir de forma importante el tamaño del bazo y la carga sintomática global. En concreto, en el ensayo COMFORT-I, el 41.9% de los pacientes tratados con ruxolitinib tuvieron una disminución de al menos un 35% en el volumen del bazo (50% tamaño por palpación), y el 97% tuvieron alguna mejoría en la esplenomegalia. Asimismo, en el COMFORT-II el 97% de los pacientes presentaron alguna mejoría. En ambos ensayos hay una destacada mejoría en la carga sintomática, medida con la escala EORTC-QLQ30.

Sin embargo, a pesar de estos efectos, ruxolitinib, al menos por sí solo, no parece tener capacidad de erradicar la clona neoplásica de la MF, dado que la carga alélica de la forma mutada de *JAK2* no disminuye de forma sustancial.

* Ruxolitinib está pendiente de comercialización en España.

Con todo, se ha comunicado un incremento en la supervivencia de los pacientes con MF tratados con ruxolitinib. Así, tras un seguimiento de 2 años en el estudio COMFORT-I se registraron 27 fallecimientos en el brazo de ruxolitinib y 41 en el grupo placebo, a pesar de que hubo entrecruzamiento de los pacientes del grupo placebo a ruxolitinib (análisis por intención de tratar, HR=0.58, IC95%=0.36-0.95, p=0.03). Por otro lado, el seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en el estudio COMFORT-II muestra también un aumento de la supervivencia a los 3 años (análisis por intención de tratar, HR=0.48, IC95%=0.28-0.85, p=0.009).

Desde el punto de vista práctico, es importante recordar que en caso de tener que suspender el tratamiento, ello debe hacerse de forma progresiva, a fin de evitar la reaparición brusca de los síntomas debido al aumento en la producción de las citocinas suprimidas por el fármaco.

Tabla 5.7. Opciones de tratamiento en la mielofibrosis

Abstención terapéutica	
Tratamiento de la anemia	Agentes eritropoyéticos (darbepoetina 150-300 µg/día)
	Anabolizantes (danazol 600 mg/día inicio)
	Corticoides (prednisona 0.5-1 mg/kg/día)
	Agentes inmunomoduladores ± prednisona (talidomida 50 mg/día, lenalidomida 10 mg/día)
Tratamiento de las manifestaciones hiperproliferativas	Agentes citorreductores (hidroxiurea 0.5 a 2 g/día)
	Esplenectomía
	Irradiación esplénica
	Inhibidores de <i>JAK</i> (eg. Ruxolitinib: 5, 15 o 20 mg/12h según cifra de plaquetas).
Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	

5.6. Trasplante de progenitores hemopoyéticos en la mielofibrosis

5.6.1. INDICACIONES

El trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos (alo-TPH) es la única modalidad terapéutica con potencial curativo de la mielofibrosis (MF). Sin embargo, en la práctica son pocos los pacientes sometidos a este procedimiento. Ello se debe fundamentalmente a la edad avanzada de la mayoría de los pacientes. Así, la edad mediana al diagnóstico de la MF es de 65 años, siendo éste el límite que la mayoría de grupos establecen para el alo-TPH. Por otra parte, este procedimiento conlleva una importante mortalidad y morbilidad, incluso en su modalidad con régimen de acondicionamiento de intensidad reducida (o RIC, del inglés *reduced intensity conditioning*), por lo que deben valorarse, además, el estado general del paciente y sus posibles comorbilidades. Otro aspecto de gran importancia es el grupo pronóstico. Si bien los resultados del trasplante son mejores en los enfermos de pronóstico menos desfavorable, existe un consenso generalizado en no trasplantar a los pacientes con MF de bajo riesgo, dada su larga esperanza de vida y el riesgo de mortalidad asociado al trasplante. Aunque existe cierta controversia con respecto a los pacientes de riesgo intermedio-1, grupo en el que los resultados del trasplante serían relativamente buenos, la mayoría de autores consideran aún excesiva la mortalidad del procedimiento para recomendarlo en estos pacientes. Por tanto, el consenso mayoritario reserva el alo-TPH para los pacientes con MF de alto riesgo (de edad < 65-70 años y con relativo buen estado general) y para los de riesgo intermedio-2 con citogenética desfavorable (+8, -7/7q-, -5/5q-, i17q, 12p- y reordenamiento 11q23) o fracaso al tratamiento farmacológico.

5.6.2. ESPLENECTOMÍA PRE-TRASPLANTE

Es éste un aspecto controvertido del trasplante en la MF. Aunque la recuperación hemopoyética post-trasplante es mejor en los pacientes esplenectomizados, el riesgo asociado a la esplenectomía no es desdeñable. Por ello, no se recomienda la esplenectomía previa de manera indiscriminada, pero sí considerarla en pacientes con esplenomegalia de gran tamaño, especialmente si la MF está en fase de osteosclerosis, situación asociada a una mayor frecuencia de fallo del implante. Actualmente están en marcha ensayos para determinar el papel de los inhibidores de *JAK2* para reducir la esplenomegalia antes del trasplante.

5.6.3 RÉGIMEN DE ACONDICIONAMIENTO

Dado que en la MF el trasplante con acondicionamiento estándar se asocia a una mortalidad muy elevada por encima de los 45 años, en general se recomienda a partir de esa edad el empleo de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC), reservando el acondicionamiento convencional para los pacientes más jóvenes.

En cuanto al acondicionamiento estándar, los datos disponibles indican que el empleo de busulfán, a dosis ajustadas para conseguir niveles plasmáticos adecuados, conllevaría una menor mortalidad relacionada con el trasplante y una mayor supervivencia que los regímenes basados en la irradiación corporal total. En lo que respecta a los regímenes de intensidad reducida, el más utilizado es la combinación de fludarabina y busulfán.

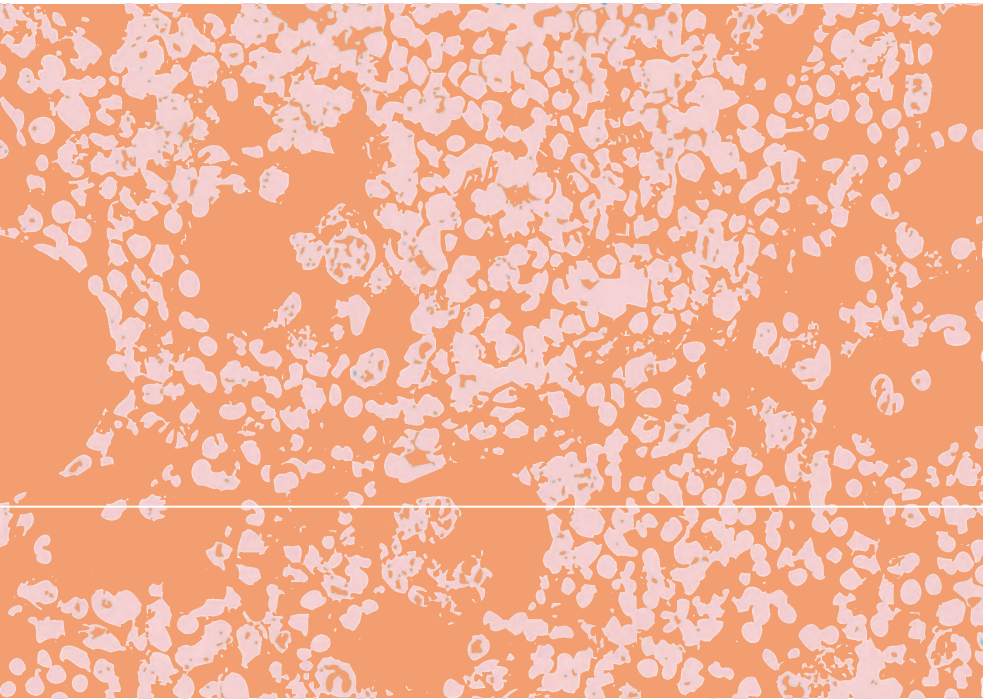
Globalmente, los resultados del alo-TPH de intensidad reducida son algo superiores a los del trasplante convencional, debido a la menor mortalidad precoz. No obstante, en una revisión de la literatura la supervivencia a los 5 años osciló entre el 50 y el 67% con el RIC y entre el 31 y el 61% con el trasplante convencional.

5.6.4. EVALUACIÓN POST-TRASPLANTE

Tras el trasplante, la resolución de la fibrosis puede ser relativamente tardía (entre 6 y 12 meses), por lo que no es aconsejable realizar una biopsia medular de control antes de los 6 meses. En el caso de la MF *JAK2*-positiva, *CALR*-positiva o *MPL*-positiva, debe efectuarse un control periódico post-trasplante de la mutación en sangre periférica, utilizando siempre que sea posible técnicas moleculares cuantitativas. Además, en el caso de existir alteraciones cromosómicas, deben realizarse estudios citogenéticos post-trasplante para comprobar si éstas han desaparecido.

5.7. Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (2008) *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th edición, IARC Press, Lyon, France.
2. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110:1092-1097.
3. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005; 90:1128-32.
4. Brousseau M, Parot-Schinkel E, Moles MP, et al. Practical application and clinical impact of the WHO histopathological criteria on bone marrow biopsy for the diagnosis of essential thrombocythemia versus prefibrotic primary myelofibrosis. *Histopathol* 2010; 56: 58-767.
5. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008; 22:437-438.
6. Reilly JT, McMullin MF, Beer P, et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol* 2012; 158:453-71.
7. Cervantes F, Dupriez B, Passamonti F, et al. Improving survival trends in primary myelofibrosis: an international study. *J Clin Oncol* 2012; 30:2981-87.
8. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. A new prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113:2895-01.
9. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment. *Blood* 2010; 115:1703-08.
10. Gangat N, Pardanani A, Hanson CA, et al. DIPSS-Plus: A refined dynamic international prognostic scoring system (DIPSS) for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011; 29:392-97.
11. Guglielmelli P, Biamonte F, Score J, et al. EZH2 mutational status predicts poor survival in myelofibrosis. *Blood* 2011; 118:5227-34.
12. Vannucchi A, Lasho TL, Guglielmelli P et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013;27:1861-9.
13. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011;117:3494-3504.
14. Cervantes F. Modern management of myelofibrosis. *Br J Haematol* 2005;128:583-592.
15. Barbui T, Barosi G, Birbegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011;29:761-770.
16. Guardiola Ph, Anderson JE, Bandini G, et al. Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: a European Group for Blood and Marrow Transplantation, Société Française de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Center collaborative study. *Blood* 1999; 93:2831-2838.
17. Begna KH, Mesa RA, Pardanani A, et al. A phase-2 trial of low-dose pomalidomide in myelofibrosis. *Leukemia* 2011 Feb;25(2):301-4.
18. Barosi G, Birbegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol* 2010 Mar;148(6):961-3.
19. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:799-807.
20. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:787-798.
21. Harrison C, Mesa R, Ross D, et al. Practical management of patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib. *Expert Rev Hematol* 2013;5:11-23
22. Agencia Europea de Medicamento. Información de producto de Jakavi® (ruxolitinib). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002464/WC500133223.pdf
23. Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcome of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood* 2012;120:1202-1209.
24. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib treatment in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 2013 ;98:1865-71.
25. Vannucchi et al. Oral presentation at 2013 EHA congress. *Haematologica* June 2013 98: 1-768 (Suppl.).
26. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, et al. Outcome of transplantation for myelofibrosis. *Biol Bone Marrow Transplant* 2010;16:358-67.
27. Scott BL, Gooley TA, Sorrow ML, et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012; 119:2657-64.
28. Kröger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009; 114:5264-70.
29. Alcalby H, Kröger N. Reduced-intensity conditioning followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep* 2010; 5:53-61.
30. Gupta V, Parameswaran H, Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *Blood* 2012; 120:1367-79.



CARLES BESSES

*Servicio de Hematología
Hospital del Mar, Barcelona*

6. SITUACIONES ESPECIALES

6.1. Embarazo

La información actual disponible sobre embarazo y Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) proviene mayoritariamente de pacientes con trombocitemia esencial (TE) y, en mucho menor grado, de Policitemia Vera (PV). El embarazo no afecta la historia natural de las pacientes con TE, por lo que no está contraindicado. Dos tercios de los embarazos en TE llegan a término y un 40-50% en las pacientes con PV. Las complicaciones gestacionales más frecuentes consisten en: 1. Aborto espontáneo durante el primer trimestre en un 28-30% de los embarazos (comparativamente a un 5-12% en embarazos de mujeres sanas), 2. Muerte fetal en un 2-5% y, 3. Parto prematuro en un 7%. Las complicaciones maternas son infrecuentes: 3-6% trombosis (especialmente en el posparto), 2-4% sangrado grave y 4% preeclampsia. Se considera que el embarazo en pacientes con PV presenta globalmente mayor riesgo que en la TE.

En el caso de que la paciente reciba tratamiento citorreductor (hidroxicarbamida, anagrelida) y manifieste intención de gestación, se recomienda un periodo de interrupción del tratamiento de 3 a 6 meses antes de la gestación y sustitución por interferón alfa.

Cuando una paciente con NMP está embarazada, es fundamental que durante toda la gestación exista una estrecha vigilancia por parte del hematólogo y colaboración con un ginecólogo/obstetra con experiencia en embarazos de alto riesgo. En general, no existe un tratamiento estándar y las recomendaciones provienen de opiniones de expertos y de estudios retrospectivos, sin que existan guías terapéuticas basadas en la evidencia.

La primera actuación a seguir es clasificar el embarazo en bajo o alto riesgo. Se considera de bajo riesgo cuando la paciente no ha presentado complicaciones trombóticas o hemorrágicas previas. Se define de alto riesgo cuando la paciente presenta una o más de las siguientes condiciones:

Tabla 6.1. Embarazo de alto riesgo en NMP*

1. Complicaciones trombóticas o hemorrágicas previas (asociadas o no al embarazo)
2. Complicaciones asociadas a embarazo previo: a) ≥ 3 pérdidas de embarazo en el 1º trimestre b) ≥ 1 pérdida de embarazo a partir del 2º trimestre c) Retraso de crecimiento intrauterino d) Preeclampsia grave e) Desprendimiento de placenta u otra evidencia de disfunción placentaria f) Muerte fetal sin causa identificable
3. Plaquetas $\geq 1.500 \times 10^9/L$

* ≥ 1 condición define embarazo de alto riesgo

Respecto a la trombocitosis como factor de riesgo, cabe destacar que la aparición de complicaciones no guarda relación con la cifra de plaquetas y que la mayoría de pacientes presentan un descenso natural del número de plaquetas durante el curso del embarazo. Aunque los datos de diversos estudios son contradictorios, se considera que las pacientes con mutación *JAK2V617F* presentan mayor riesgo de complicaciones gestacionales.

En el caso de embarazo de bajo riesgo, la conducta más consensuada consiste en administrar dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) durante todo el embarazo, suspendiendo su administración dos semanas antes de la fecha de parto e iniciando heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas. En caso de cesárea electiva, debe suspenderse la HBPM 12 horas antes. Es muy importante administrar tanto a las pacientes de bajo como de alto riesgo HBPM y AAS durante las 6 semanas siguientes al parto, cuando el riesgo de trombosis es máximo. Asimismo, también debe controlarse en el posparto la cifra de plaquetas y de hematocrito.

El manejo de un embarazo de alto riesgo (antecedentes de trombosis/hemorragia grave o complicaciones gestacionales u obstétricas graves) debe incluir anticoagulación durante el embarazo con HBPM \pm AAS e interferón que es el fármaco de elección cuando se precisa citorreducción. La hidroxicarbamida está contraindicada por su posible efecto teratogénico (aunque no hay datos concluyentes en humanos) y también la anagrelida, por la posibilidad de atravesar la barrera placentaria. En el embarazo de alto riesgo es conveniente individualizar para cada paciente la estrategia a seguir.

Durante el seguimiento gestacional se recomienda efectuar un doppler de las arterias uterinas en las semanas 20 y 24, con la finalidad de detectar un índice de alta resistencia que puede traducir disfunción placentaria. En este caso, el embarazo debe considerarse de alto riesgo, independientemente de los antecedentes previos.

La lactancia está contraindicada si la paciente debe recibir tratamiento citorreductor, pero no, si recibe dosis profilácticas de HBPM (enoxaparina).

6.2. Trombosis esplácnica

Las NMP representan la causa más frecuente de síndrome de Budd-Chiari (BCS) y de trombosis del eje esplenoportal (PVT), con una prevalencia estimada del 30-50% y del 15-30%, respectivamente. En general, los pacientes que presentan una trombosis esplácnica causada por una NMP presentan cifras hematológicas normales o casi normales, debido a la hipertensión portal y sus consecuencias: esplenomegalia, hemodilución, ferropenia por sangrado gastrointestinal oculto, etc. Por tanto, los valores hematológicos necesarios para cumplir con los criterios diagnósticos de cada entidad suelen estar ausentes. Anteriormente al descubrimiento de la mutación *JAK2V617F*, la sospecha clínica de esta situación se efectuaba por el hallazgo de crecimiento endógeno de colonias eritroides en los cultivos *in vitro* de progenitores hemopoéticos circulantes y también por las características morfológicas de la biopsia ósea. En la actualidad, la detección de la mutación *JAK2V617F* es la primera prueba a realizar para establecer la etiología mieloproliferativa de un BCS o de una PVT. La mutación es positiva en el 30-45% y en el 17-35% de todos los pacientes con BCS y PVT, respectivamente. En los casos *JAK2V617F*-positivos, la constatación de un volumen eritrocitario >125% permite identificar los pacientes con PV. En los casos *JAK2V617F*-negativos, la determinación de mutaciones en el gen de la calreticulina, la biopsia medular y los cultivos celulares pueden ayudar a establecer el diagnóstico de NMP. Excepcionalmente, se ha descrito algún caso de trombosis esplácnica asociada a mutaciones en *MPL*. Aproximadamente 1/3 de pacientes presentan algún factor protrombótico adicional: anticuerpos antifosfolípido, FV Leiden y déficit de proteína C, entre otros.

El manejo de la trombosis esplácnica debe llevarse a cabo en unidades de Hepatología con experiencia acreditada en esta complicación clínica. El tratamiento anticoagulante es fundamental en todos los pacientes y, dependiendo de las manifestaciones clínicas y de su rapidez de instauración, existen diversos procedimientos terapéuticos como la trombolisis, la angioplastia de venas hepáticas o de la cava inferior, la derivación portosistémica percutánea intrahepática (TIPS: *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*) o, incluso, el trasplante hepático. En caso necesario, el tratamiento citorreductor debe ajustarse con precaución, de acuerdo con los valores del hemograma.

6.3. Cirugía

Un 7-8% de los pacientes con PV y TE presentan trombosis o hemorragia grave después de la cirugía. No existen estudios prospectivos que indiquen cual es el mejor manejo de esta situación. En la cirugía electiva, algunos expertos aconsejan normalizar los valores hematológicos antes del procedimiento quirúrgico, utilizando un ciclo corto de tratamiento citorreductor. La hidroxycarbamida es la mejor opción por su rapidez y predictibilidad de acción. El tratamiento antiagregante debe suspenderse 7-10 días antes de la intervención quirúrgica. La duración del tratamiento con HBPM en el posoperatorio se ajustará de acuerdo con las recomendaciones de profilaxis de cada tipo de intervención.

6.4. Tratamiento de pacientes pediátricos

Las NMP esporádicas en edad pediátrica son muy infrecuentes. En primer lugar, siempre deben excluirse las trombocitosis y las eritrocitosis de causa familiar. Hasta un 40% aproximadamente de las trombocitosis pediátricas con sospecha de NMP son familiares. En este grupo de pacientes las características biológicas son claramente diferentes de los casos esporádicos de TE. Así, se observa con frecuencia la mutación S505A de *MPL* que se transmite de forma autosómica dominante y, con mucha menor frecuencia, mutaciones en el gen de la trombopoyetina. Por otra parte, el crecimiento endógeno de colonias eritroides y la demostración de hematopoyesis clonal son hallazgos menos frecuentes en los casos familiares que en los casos esporádicos. En el caso de las eritrocitosis familiares deberían estudiarse las mutaciones en el receptor de la eritropoyetina y gen *VHL* (*von Hippel-Lindau*), la detección de variantes de la hemoglobina y el déficit de 2,3 bisfosfoglicerato. La disminución de la eritropoyetina sérica se observa en pocos pacientes, fundamentalmente en aquellos con PV. En conjunto, la mutación *JAK2V617F* es positiva en un 30-40% de todos los casos pediátricos con eritrocitosis y trombocitosis y sospecha clínica de NMP. Este perfil diferente de marcadores biológicos y moleculares en los casos pediátricos determina que en los niños los criterios diagnósticos de PV y TE establecidos por la OMS no son adecuados y que, si se aplican, pueden conducir a un diagnóstico erróneo de NMP, especialmente en las trombocitosis familiares.

En segundo lugar, el riesgo vascular en la TE pediátrica es muy bajo, lo que implica que el tratamiento citorreductor debería utilizarse sólo como último recurso. No existen recomendaciones específicas de estratificación de riesgo, de tipo de tratamiento, ni de criterios de respuesta. En ausencia de complicaciones trombóticas o hemorrágicas, la trombocitosis, por extrema que sea, no debe ser el único criterio para indicar una citorreducción. Ésta, en caso de ser necesaria, ha de escogerse muy

cuidadosamente, sopesando sus ventajas e inconvenientes. La utilización de AAS en niños de menos de 12 años ha de tener en cuenta el riesgo de aparición de un síndrome de Reye.

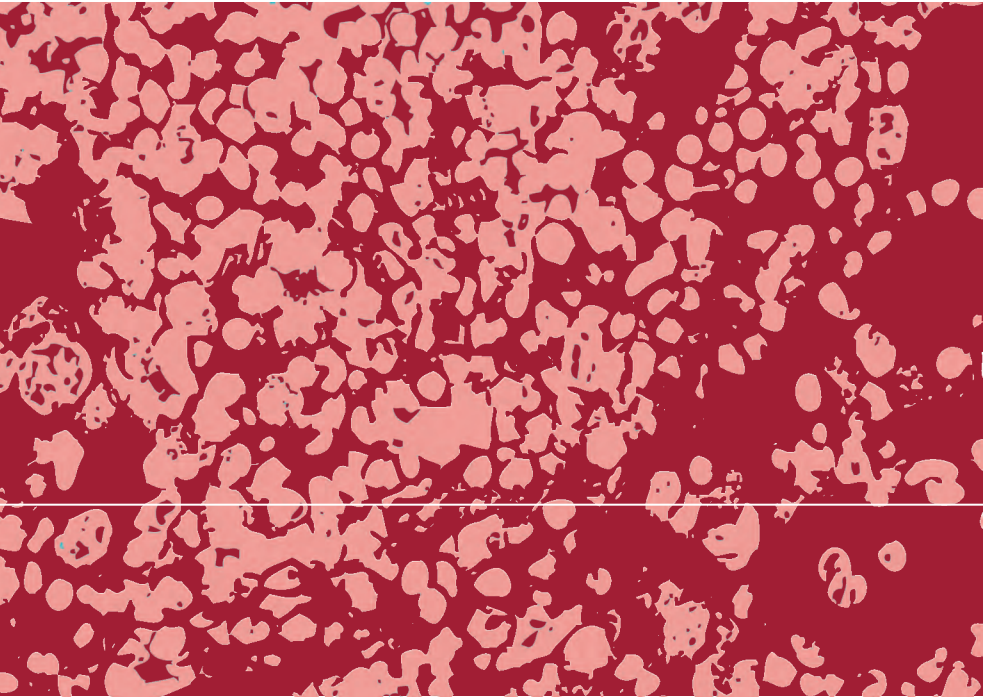
6.5. Prurito

El prurito afecta a un 40-50% de pacientes con PV, aunque no es exclusivo de esta entidad, pues también se observa en la MFP y en la TE. Puede aparecer antes, en el momento, o después del diagnóstico. En general, se desencadena por contacto con el agua a cualquier temperatura (prurito acuagénico), aunque otros desencadenantes como cambios bruscos de temperatura, sudación, y alcohol, entre otros factores, pueden también precipitar un ataque de prurito. Se trata de un síntoma que afecta de forma importante la calidad de vida del paciente, refiriéndose, en los casos con prurito incoercible, como un importante condicionante de la actividad diaria. Se observa con mayor frecuencia en los pacientes con PV homocigotos para la mutación *JAK2V617F*.

El tratamiento del prurito asociado a las NMP es empírico y paliativo. El control de los parámetros hematológicos con flebotomías y/o citorreductores puede beneficiar a algunos pacientes. Los antihistamínicos consiguen resultados variables y son una medida considerada de escasa eficacia. El interferón alfa ha demostrado ser bastante efectivo en el 60-80% de pacientes, después de 2 a 8 semanas de tratamiento a dosis variables. Los antidepresivos con acción inhibitoria de la recaptación de serotonina como la paroxetina (20 mg/día) son efectivos en algunos pacientes, especialmente a corto plazo. La fototerapia tipo PUVA puede ser útil en pacientes con prurito resistente a las medidas anteriormente mencionadas. Ruxolitinib, un inhibidor de *JAK2* y *JAK1* ha mostrado una gran eficacia y rapidez de acción frente al prurito en una serie de 34 pacientes con PV resistentes a hidroxycarbamida.

6.6. Bibliografía

1. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC et al. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012;120:4921-4928.
2. Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FWG et al. The impact of *JAK2* and *MPL* mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis. A report on 241 cases. *Blood* 2008;111:4922-4929.
3. Griesshammer M, Struve S, Barbui T. Management of Philadelphia negative chronic myeloproliferative disorders in pregnancy. *Blood Rev* 2008;22:235-245.
4. Harrison CN, Robinson SE. Myeloproliferative disorders in pregnancy. *Hematol Oncol Clin N Am* 2011; 25: 261-275.
5. Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. *Eur J Clin Invest* 2010;40:828-834.
6. Teofili L, Giona F, Martini M et al. The revised WHO diagnostic criteria for Ph-negative myeloproliferative diseases are not appropriate for the diagnostic screening of childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2007;110:3384-3386.
7. Ruggeri M, Rodeghiero F, Tosi A et al. Post-surgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey. *Blood* 2008;111:666-671.



JUAN CARLOS HERNÁNDEZ BOLUDA
Servicio de Hematología
Hospital Clínico Universitario, Valencia

7. AGUDIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

7.1. Transformación aguda de las neoplasias mieloproliferativas

Un 5-10% de los pacientes con TE y PV y hasta un 20% de los pacientes con MFP desarrollarán una transformación de la enfermedad a leucemia aguda ($\geq 20\%$ blastos en SP o MO). Dicha transformación puede venir precedida por una fase de empeoramiento progresivo de las citopenias y aparición de sintomatología constitucional o bien debutar de forma brusca sin síntomas prodrómicos. Fenotípicamente, los blastos son casi siempre de estirpe mieloide. A nivel citogenético predomina el cariotipo complejo, con una elevada representación de alteraciones de los cromosomas 5, 7 y 17p. La patogénesis de esta complicación es incierta. De hecho, la transformación aguda en los pacientes con NMP *JAK2V617F* positivo puede producirse indistintamente en progenitores con o sin dicha mutación. A continuación, la tabla 7.1 muestra las alteraciones moleculares detectadas con mayor frecuencia en esta situación:

Tabla 7.1. Alteraciones moleculares

Gen	Localización	Función	Mutación en fase aguda (% casos)
<i>JAK2</i>	9p24	Señalización	~50%
<i>MPL</i>	1p34	Señalización	~5%
<i>SH2B3</i>	12q24	Señalización	~10%
<i>SRSF2</i>	17q25	Procesamiento ARN	~20%
<i>TET2</i>	4q24	Regulación epigenética	~20-30%
<i>IDH1/IDH2</i>	2q34/15q26	Regulación epigenética	~20%
<i>ASXL1</i>	20q11	Regulación epigenética	~20%
<i>DNMT3A</i>	2p23	Regulación epigenética	~15%
<i>TP53</i>	17p13	Supresor tumoral	~10-30%
<i>IKZF1</i>	7p12	Factor de transcripción	~20%

Se han descrito una serie de factores de riesgo de transformación leucémica de las NMP (tabla 7.2). Con todo, cabe destacar que el valor predictivo de dichos factores es bajo, siendo imposible en la actualidad anticipar qué pacientes van a desarrollar en el futuro esta complicación. La única recomendación importante es tratar de evitar, en la medida de lo posible, la exposición de los pacientes a agentes con potencial leucemógeno.

Tabla 7.2. Factores de riesgo de transformación leucémica de las NMP

Edad avanzada
Tipo de NMP (MFP > PV > TE)
Leucocitosis
Uso de agentes leucemógenos (P^{32} , clorambucilo, pipobromán)
Tratamiento citorreductor secuencial
Susceptibilidad individual mediada por polimorfismos genéticos

El pronóstico de los pacientes tras la leucemización es infausto, con una supervivencia mediana de alrededor de 2 meses. La mayoría de los enfermos son candidatos a tratamiento paliativo exclusivamente (transfusiones, mercaptopurina). En los pacientes jóvenes con buen estado general debe considerarse la administración de quimioterapia intensiva (tipo 3+7) de cara a la realización posterior de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Con esta aproximación se ha referido, en series muy seleccionadas procedentes de instituciones de excelencia, que entre un 20% y un 45% de los enfermos tratados con quimioterapia intensiva son finalmente trasplantados, con una supervivencia a los dos años postrasplante cercana al 50%. Entre las nuevas opciones de tratamiento que se están investigando destacan los inhibidores de *JAK2* y los agentes hipometilantes. Así, en una serie de 18 pacientes con NMP agudizadas el uso de ruxolitinib obtuvo un 17% de respuestas favorables, entre remisiones completas (RC) y remisiones completas con recuperación hemoperiférica incompleta (RCi). A su vez, en una serie de 26 pacientes con NMP leucemizadas el tratamiento con azacitidina permitió obtener un 12% de respuestas (RC+RCi), con una duración mediana de 9 meses.

7.2. Bibliografía

1. Tefferi A. *Mutations galore in myeloproliferative neoplasms: Would the real Spartacus please stand up?*. *Leukemia* 2011;25:1059-1063.
2. Abdel-Wahad O, Manshouri T, Patel J et al. *Genetic analysis of transforming events that convert chronic myeloproliferative neoplasm to leukemias*. *Cancer Res* 2010;70(2):447-452.
3. Björkholm M, Derolf AR, Hultcrantz M et al. *Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms*. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2410-2415.
4. Hernández-Boluda JC, Pereira A, Cervantes F et al. *A polymorphism in the XPD gene predisposes to leukemic transformation and new nonmyeloid malignancies in essential thrombocythemia and polycythemia vera*. *Blood* 2012;119:5221-5228.
5. Tam CS, Nussenzweig RM, Popat U et al. *The natural history and treatment outcome of blast phase BCR-ABL-myeloproliferative neoplasms*. *Blood* 2008;112:1628-1637.
6. Kennedy JA, Atenafu EG, Messner HA et al. *Treatment outcomes following leukemic transformation in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms*. *Blood* 2013;121:2725-33.

AUTORES

CAPITULO 1: CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

1.1.- Clasificación de las neoplasias mieloproliferativas crónicas. *María Rozman*

CAPITULO 2: ASPECTOS MOLECULARES DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

2.1.- Diagnóstico molecular de las neoplasias mieloproliferativas: mutaciones principales. *Beatriz Bellosillo*

2.2.- Otras mutaciones descritas en neoplasias mieloproliferativas Ph negativas. *Beatriz Bellosillo*

CAPITULO 3: TROMBOCITEMIA ESENCIAL

3.1.- Criterios diagnósticos. *Joaquín Martínez*

3.2.- Pruebas iniciales y de seguimiento. *Joaquín Martínez*

3.3.- Trombocitemia esencial: estratificación del riesgo. *Alberto Alvarez-Larrán*

3.4.- Tratamiento de la trombocitemia esencial. *Alberto Alvarez-Larrán*

CAPITULO 4: POLICITEMIA VERA

4.1.- Criterios diagnósticos. *Joaquín Martínez*

4.2.- Pruebas iniciales y de seguimiento. *Joaquín Martínez*

4.3.- Policitemia vera: estratificación del riesgo. *Alberto Alvarez-Larrán*

4.4.- Tratamiento de la policitemia vera. *Juan Carlos Hernández Boluda*

CAPITULO 5: MIELOFIBROSIS

5.1.- Criterios diagnósticos. *María Rozman*

5.2.- Pruebas iniciales y de seguimiento. *María Rozman*

5.3.- Diagnóstico diferencial histológico. *María Rozman*

5.4.- Mielofibrosis: supervivencia y clasificación pronóstica. *Francisco Cervantes*

5.5.- Tratamiento de la mielofibrosis. *Juan Carlos Hernández Boluda*

5.6.- Trasplante de progenitores hemopoyéticos en la mielofibrosis. *Francisco Cervantes*

CAPITULO 6: SITUACIONES ESPECIALES

6.1.- Embarazo. *Carles Besses*

6.2.- Trombosis esplácnica. *Carles Besses*

6.3.- Cirugía. *Carles Besses*

6.4.- Tratamiento de pacientes pediátricos. *Carles Besses*

6.5.- Prurito. *Carles Besses*

CAPITULO 7: AGUDIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

7.1.- Transformación aguda de las neoplasias mieloproliferativas. *Juan Carlos Hernández Boluda*

GLOSARIO:

AAS	Ácido acetilsalicílico	mm³	Milímetros cúbicos
ACO	Anticoagulación oral	mcg	Microgramo
alo-TPH	Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	µg	Microgramo
ARMS	<i>Amplification refractory mutation system</i>	mCi	Milicurio
ATP	Adenosina trifosfato	MF	Mielofibrosis
BCS	Síndrome de Budd-Chiari	MFP	Mielofibrosis primaria
CAST-PCR	<i>Competitive allele specific TaqMan-PCR</i>	mg	Miligramos
cm	Centímetro	MO	Médula ósea
COLD-PCR	<i>Co-amplification at lower denaturation temperature-PCR</i>	MU	Millones de unidades
DHPLC	<i>Denaturing high performance liquid chromatography</i>	NMP	Neoplasias mieloproliferativas crónicas
DIPSS	<i>Dynamic International Prognostic Scoring System</i>	OMS	Organización Mundial de la Salud
dL	Decilitro	O₂	Oxígeno
EORCT	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>	PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
EPO	Eritropoyetina	PNA	<i>Peptide nucleic acid</i>
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular	Ph	Filadelfia
g	Gramo	PSA	Antígeno prostático específico
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos	PUVA	Fotoquimioterapia
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos	PV	Policitemia vera
HBPM	Heparina de bajo peso molecular	PVT	Trombosis del eje esplenoportal
Hb	Hemoglobina	RC	Remisión completa
HTA	Hipertensión arterial	RCi	Remisión completa con recuperación hemoperiférica incompleta
HR	<i>Hazard Ratio</i>	RFLP	<i>Restriction fragment length polymorphism</i>
Hto	Hematocrito	RIC	<i>Reduced intensity conditioning</i>
HU	Hidroxiurea	SC	Administración por vía subcutánea
IC	Intervalo de confianza	SMD	Síndrome mielodisplásico
IMiDs	<i>Agentes inmunomoduladores</i>	SP	Sangre periférica
IPSS	<i>International Prognostic Scoring System</i>	TE	Trombocitemia esencial
IWG-MRT	<i>International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment</i>	TIPS	<i>Transjugular intrahepatic portosystemic shunt</i>
Kg	Kilogramo	TPO	Trombopoyetina
L	Litro	U/L	Unidades por litro
LDH	Lactato deshidrogenasa	VI	Administración por vía intravenosa
LMC	Leucemia mieloide crónica	VO	Administración por vía oral
LNA	<i>Locked nucleic acid</i>		
m²	Metro cuadrado		

© 2014 GEMFIN

Revisados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo la fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del propietario del Copyright.

Depósito legal: XXXXXXXXXXXX

ISBN: XXXXXXXXXXXXxx

Editado por:



MARKETING FARMACÉUTICO & INVESTIGACIÓN CLÍNICA, S.L.

Secretari Coloma, 64-68, esc. B, entlo. 5ª

08024 Barcelona

Tel.: (34) 93 434 44 12

Fax.: (34) 93 253 11 68

El contenido de este manual es el resultado de la libre opinión científica de los miembros del Grupo de Trabajo que la suscriben.