



Protocolo

Trombocitemia esencial

Hospital Donostia

16

Trombocitemia esencial

TROMBOCITEMIA ESENCIAL

DONOSTIA OSPITALEA - HOSPITAL DONOSTIA

Osakidetza / Servicio vasco de salud

P^o Dr. Beguiristain s/n

Donostia-San Sebastián, 2003

Egilea - Autor: M^a Jesús Vidal Manceñido.

Hematologiako adjuntua

Médico adjunto del Servicio de Hematología

Diseinua eta komunikazioa - Diseño y maquetación

Komunikazioko Unitatea - Unidad de Comunicación

Lege gordailua - Depósito legal: SS-1048/03

ÍNDICE

Trombocitemia Esencial

1. Aspectos Generales	5
Definición	5
Estudios de clonalidad	5
Estudios moleculares	5
Incidencia	6
2. Diagnóstico	6
Criterios	6
Diagnóstico diferencial	7
Exploración física, datos de laboratorio y otras pruebas complementarias	8
3. Manifestaciones clínicas	11
Consideraciones generales	11
Alteraciones de la microcirculación	11
Complicaciones trombóticas	12
Complicaciones hemorrágicas	14
4. Tratamiento	14
Consideraciones generales	14
Tratamiento citoreductor	15
Papel de la antiagregación en la TE	17
5. Evolución y pronóstico	18
6. Bibliografía	19
ANEXOS	21

1. ASPECTOS GENERALES

Definición

La Trombocitemia Esencial (TE), es un Síndrome Mieloproliferativo (SMP) que se caracteriza por una trombocitosis mantenida en sangre periférica y una hiperplasia de megacariocitos maduros en médula ósea, y que clínicamente se manifiesta por una tendencia a complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas (1,2,4,17) .

Estudios de clonalidad

La Trombocitemia Esencial se debe a un defecto sobre la *stem cell* pluri o multipotente, con afectación trilineal, que, como en otros SMP, se expresa fenotípicamente como proliferación preferente de una sola línea (1,3,17). En la mayoría de los pacientes, los análisis de DNA y RNA sobre el cromosoma X han demostrado una mieloproliferación clonal trilineal, pero existen pacientes que, aunque cumplen todos los criterios diagnósticos, tienen una hematopoyesis policlonal. Esta heterogenicidad clonal puede tener relevancia clínica, ya que parece que los pacientes con hematopoyesis policlonal tienen una menor incidencia de complicaciones (episodios trombóticos, transformación leucémica) (2,3,4), aunque según otros autores, el cuadro clínico es semejante al monoclonal (17).

Estudios moleculares

A nivel molecular no hay datos concluyentes que establezcan una relación causal entre la TE y una o varias alteraciones a este nivel (3,4,17).

La trombopoyetina es el principal factor humoral que, mediante un mecanismo *feedback*, regula la hematopoyesis y la producción de plaquetas, de forma que hay una relación inversa entre los niveles séricos de trombopoyetina y la cifra de plaquetas.

Sin embargo, en la TE los niveles de trombopoyetina están o inapropiadamente normales para la cifra de plaquetas o elevados, como ocurre en las trombocitosis reactivas.

Esta desregulación se ha atribuido en ocasiones a una disminución en la cifra de receptores de la trombopoyetina (c-mpl). Otros estudios han sugerido que los precursores megacariocíticos pueden ser hipersensibles a la trombopoyetina y otras citocinas (p.e. IL-3, IL-6) así como tener menor sensibilidad a factores que inhiban la trombopoyesis (p.e TGF-B). Sin embargo, no han podido demostrarse mutaciones ni en el gen de la trombopoyetina ni tampoco en el de ligando c-mpl.

Incidencia

La incidencia de la TE se sitúa en 2-3 casos /100.000 habitantes y año, siendo el SMP más frecuente (1,2,4,6,17).

Aunque la mediana de edad al diagnóstico es de 55-60 años, un 15-20% de los pacientes tienen menos de 40 años (2,4,5,6), con un segundo pico de incidencia a los 30 años (1,15,17).

Existe un predominio femenino: 1,6 mujeres / 1 hombre (1,2,4,17).

Un 30%-50% de los pacientes se diagnostican de forma casual (1,2,5,6,17,19).

Puede aparecer en niños y hay casos descritos de trombocitosis familiar: lo más frecuente es una mutación del gen de la trombopoyetina con sobreproducción secundaria que se transmite de forma autosómica dominante. Sin embargo, también existe gran heterogenicidad genética y hay descritos casos con niveles normales de trombopoyetina y otros casos con herencia ligada al sexo (1,3,4,17).

2. DIAGNÓSTICO

Criterios

Tradicionalmente, el diagnóstico de la TE se ha basado en los criterios propuestos por el PVSG en 1986, modificados posteriormente en 1997 (15) y revisados recientemente por la OMS (1)

Table 1. Updated Diagnostic Criteria—Essential Thrombocythemia
I. Platelet count $>600,000/\mu\text{L}$
II. Hematocrit <40 , or normal RBC mass (Males <36 mL/kg, females <32 mL/kg)
III. Stainable iron in marrow or normal serum ferritin or normal RBC mean corpuscular volume*
IV. No Philadelphia chromosome or bcr/abl gene rearrangement
V. Collagen fibrosis of marrow
A. Absent or
B. $<1/3$ biopsy area without both marked splenomegaly and leukoerythroblastic reaction
VI. No cytogenetic or morphologic evidence for a myelodysplastic syndrome
VII. No cause for reactive thrombocytosis
*If these measurements suggest iron deficiency, PV cannot be excluded unless a trial of iron therapy fails to increase the RBC mass into the polycythemic range.
MDS. These considerations are reflected in the updated diagnostic criteria presented in Table 1.

Murphy y col. (15)

Table 1.10
Diagnostic criteria for essential thrombocythaemia.

Positive criteria
1. Sustained platelet count $>600 \times 10^9/L$.
2. Bone marrow biopsy specimen showing proliferation mainly of the megakaryocytic lineage with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes.
Criteria of exclusion
1. No evidence of polycythaemia vera (PV) - Normal red cell mass or Hb $<18.5 g/dl$ in men, $16.5 g/dl$ in women - Stainable iron in marrow, normal serum ferritin or normal MCV - If the former condition is not met, failure of iron trial to increase red cell mass or Hb levels to the PV range
2. No evidence of CML - No Philadelphia chromosome and no <i>BCR/ABL</i> fusion gene
3. No evidence of chronic idiopathic myelofibrosis - Collagen fibrosis absent - Reticulin fibrosis minimal or absent
4. No evidence of myelodysplastic syndrome - No <i>del(5q)</i> , <i>t(3;21)(q21;q22)</i> , <i>inv(3)(q21;q24)</i> - No significant granulocytic dysplasia, few if any micromegakaryocytes
5. No evidence that thrombocytosis is reactive due to: - Underlying inflammation or infection - Underlying neoplasm - Prior splenectomy

M.Imbert y col. (1)

Diagnóstico diferencial

La TE no tiene marcadores genéticos ni biológicos específicos, por lo que su diagnóstico se basa en la exclusión de otras causas de trombocitosis, como otros SMPc, tumores sólidos, procesos infecciosos, procesos inflamatorios y situaciones de estrés (liberación de catecolaminas) (1,2,4).

Table 7 Major causes of thrombocytosis

1. Reactive (secondary) thrombocytosis
a. Acute blood loss
b. Iron deficiency
c. Postsplenectomy, splenic rates
d. Recovery from thrombocytopenia ("rebound")
e. Malignancies
f. Chronic inflammatory and infectious diseases (inflammatory bowel disease, connective tissue disorders, temporal arteritis, tuberculosis, chronic pneumonitis)
g. Acute inflammatory and infectious diseases
h. Response to exercise
i. Response to drugs (vincristine, epinephrine, all-trans-retinoic acid, cytokines, and growth factors)
j. Hemolytic anemia
2. Familial thrombocytosis
3. Clonal thrombocytosis
a. Essential (primary) thrombocythemia
b. Other myeloproliferative disorders (polycythemia vera, chronic myelogenous leukemia, myeloid metaplasia, myelofibrosis)

A.I.Schaffer y col (4)
Anesplenia funcional: puede ocurrir en enfermedad celiaca y amiloidosis (3).

La mayoría de las trombocitosis, incluidos casos de trombocitosis extremas, son de causa reactiva y generalmente no tienen consecuencias clínicas (3,4). En una serie de 280 pacientes consecutivos con una cifra de plaquetas >1.000.000 recogida por D. Buss y col (8), se demostró causa reactiva en 231 (82%), y de ellos solamente un 4% tuvieron síntomas relacionados o atribuibles a la trombocitosis :

Total Cases		280
Reactive thrombocytosis		231
Infection (%)	72 (31)	
Post-splenectomy or hyposplenism (%)	43 (19)	
Malignancy (%)	33 (14)	
Trauma (%)	32 (14)	
Inflammation (noninfectious) (%)	21 (9)	
Blood loss (%)	13 (6)	
Uncertain etiology (%)	9 (4)	
Rebound (%)	8 (3)	
Myeloproliferative disorders		38
CGM (%)	16 (42)	
PT (%)	11 (29)	
PV (%)	5 (13)	
IMF (%)	2 (5)	
Unclassified (%)	4 (11)	
Uncertain etiology		11

CGM = chronic granulocytic leukemia; PT = primary thrombocythemia; PV = polycythemia vera; IMF = idiopathic myelofibrosis.

Exploración física, datos de laboratorio y otras pruebas complementarias

Un 15-25% de los pacientes tienen esplenomegalia discreta palpable y ecográficamente hasta un 50% tienen algún grado de esplenomegalia (1,2). Un 15-20% tienen hepatomegalia leve (1).

En bazo e hígado puede verse algún grado de hematopoyesis extramedular, pero muy escasa si está presente. El bazo es un lugar de secuestro de plaquetas y los cordones y senos esplénicos suelen estar cargados de agregados plaquetarios; la esplenectomía se sigue de un aumento marcado de la trombocitosis y del empeoramiento de la supervivencia (1).

Aunque la esplenomegalia es lo más frecuente, puede producirse atrofia esplénica secundaria a infartos esplénicos, que den lugar a hipoesplenismo. Ante la aparición de cuerpos de Howell-Jolly y dianocitos habría que pensar en esta posibilidad (17).

Aparte de éstos, no suelen afectarse otros tejidos extramedulares.

Morfología de sangre periférica (1,2,17)

- Generalmente existe anisotrombia, pero no son frecuentes las formas abigarradas, agranuladas ni con pseudópodos.

- La hemoglobina suele estar normal al diagnóstico, siendo la serie roja normocítica y normocrómica, aunque hasta en un 25% pueden verse eritroblastos circulantes. No se observan hematíes en lágrima.
- Puede existir leucocitosis moderada con alguna forma inmadura.
- No existe basofilia o es mínima (<3%) .
- El grado de FAG es variable: normal o elevado.

Morfología de médula ósea (1,17)

- En el mielograma aparece una hiperplasia marcada de megacariocitos (generalmente grandes y maduros) y se observan grandes agregados de plaquetas.
- Se observan frecuentemente fenómenos de emperipolesis de elementos medulares en el citoplasma de los megacariocitos, aunque no es un hallazgo específico.
- No hay aumento de mieloblastos ni rasgos displásicos.
- En un 40-70% de los pacientes se observa al diagnóstico hierro medular por tinción de Perls.

Biopsia ósea (1,2)

- Celularidad normal o moderadamente aumentada para la edad del paciente (aunque hay casos descritos con hipocelularidad), con conservación del tejido adiposo.
- Marcada proliferación de megacariocitos, que son grandes o gigantes, con citoplasma abundante y maduro y núcleos multilobulados. Pueden disponerse en acúmulos o aparecer de forma dispersa.
- La trama reticulínica es normal o discretamente aumentada. Una fibrosis reticulínica grado 1-2 no se asocia con aumento de riesgo de metaplasia mieloide (3).
- No hay fibrosis colágena.

Bioquímica (2,3,9)

- Aproximadamente en la cuarta parte de los pacientes existe una elevación de la LDH, hiperuricemia, hiperpotasemia (espúrea, secundaria a la hiperцитosis) y elevación de la vitamina B12.
- Hierro/ferritina: un nivel normal descarta una trombocitosis secundaria a ferropenia, pero un nivel bajo de ferritina no descarta una TE.
- Los reactantes de fase aguda (VSG, PCR) están normales.

Citogenética (1,2)

- El estudio citogenético es normal en la mayoría de los pacientes. Solamente se descubren alteraciones en un 5-10% y no son específicas. Las alteraciones más habituales son la delección (20q), del (13q) y las trisomías de los cromosomas 8 y 9.
- Otras alteraciones citogenéticas que se asocian con trombocitosis, como la delección (5q), la t (3;3) o la inv (3), son características de SMD o LAM no de TE.

Cultivos celulares (2,17)

- La presencia de colonias eritroides endógenas o precursores megacariocíticos con sensibilidad aumentada a factores de crecimiento hematopoyético, puede ser útil en distinguir la TE de una trombocitosis reactiva.
- El grupo de Florensa y cols (2), sobre una serie de 60 pacientes con TE, ha demostrado un crecimiento endógeno de colonias eritroides y/o megacariocíticas en el 91% de los pacientes, algo que no ocurrió en ningún caso de trombocitosis reactiva ni en los controles.

TABLA 15.16 Consideraciones generales sobre el tratamiento de la trombocitemia esencial	
1.	La trombocitemia esencial afecta más la calidad de vida que la supervivencia del paciente
2.	No existe relación entre cifra de plaquetas y complicaciones trombóticas
3.	La estratificación en grupos de riesgo permite seleccionar más adecuadamente el tratamiento
4.	La quimioterapia injustificada puede aumentar el riesgo de transformación aguda

L.Florensa y col.

RNM ósea (2)

Ausencia de modificación de la señal vertebral y nula o mínima reconversión de la médula hematopoyética femoral, por preservación del tejido adiposo medular (a diferencia de lo que ocurre en la mielofibrosis).

Estudio Cualitativo Plaquetar (2,4,11,17)

La alteración más frecuente es la del metabolismo de la ciclooxigenasa, con un aumento de producción y eliminación urinaria de Tromboxano A2 y sus metabolitos, y un aumento de afinidad por el fibrinógeno, especialmente en los mayores de 55 años.

También se ha descrito aumento de la liberación granular de FP4 y beta-trombo-globulina, defectos en las proteínas de membrana IIb-IIIa y alteraciones en la agregometría óptica (pérdida de respuesta a la epinefrina, ADP y colágeno, agregación espontánea...), pero en ningún caso se ha demostrado una relación directa con la sintomatología y se postula que estas alteraciones pueden aparecer de forma secuencial durante la evolución.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales causas de morbilidad en la TE son, por orden de frecuencia, los trastornos funcionales y transitorios de la microcirculación (trastornos vasomotores), las complicaciones trombóticas y los síntomas hemorrágicos (1,2,3,4). La mayoría de las veces hay un predominio de uno de los síntomas, aunque paradójicamente se pueden producir las dos complicaciones de forma simultánea o secuencial (2,11).

Consideraciones generales

No hay una correlación directa entre el grado de trombocitosis y la aparición de complicaciones hemostásicas. De hecho hay pacientes con TE y cifras de plaquetas cercanas a la normalidad que sufren complicaciones trombohemorrágicas (2-5,7,11).

La mayoría de los pacientes están asintomáticos o sufren alteraciones sin consecuencias clínicas. Solamente una minoría sufre complicaciones amenazantes para la vida o que dejen secuelas (1,3,5,7,11).

En un 20-30% puede aparecer síndrome constitucional, con sudoración, prurito y febrícula (17).

Alteraciones de la microcirculación

También llamado trastorno funcional o vasomotor, se produce por activación intravascular de las plaquetas, de forma difusa o focal, con la consiguiente agregación y oclusión de la microvasculatura, dando lugar a síntomas generalmente transitorios y sin consecuencias (2-4,7,10,11,17).

Es la causa más frecuente de complicaciones en la TE, tanto al diagnóstico como durante la evolución, apareciendo hasta en un 40% de los pacientes (3,6,7,11).

Hay una gran variabilidad de síntomas. Lo más frecuente son las alteraciones neurológicas no focalizantes (afasia, disartria, vértigo, inestabilidad, temblo-

res), alteraciones visuales (escotomas, visión borrosa, luces y destellos), isquemia digital (acroparestesias, disestesias y eritromelalgia) (2,3,7,10,11,17). La cefalea insidiosa, uni o bilateral de varias horas de duración y a veces pulsátil semejando una migraña, generalmente acompaña a los síntomas neurológicos y es la única manifestación en un 30% (10,11).

Estos síntomas ocurren preferentemente en varones de mediana edad y se caracterizan por un inicio brusco y de corta duración, generalmente con aparición secuencial y con una respuesta rápida y completa a dosis bajas de aspirina (y en general a fármacos con actividad inhibitoria de la ciclooxigenasa).

En estos fenómenos oclusivos no se forma trombina ni fibrina, por lo que los anticoagulantes no son eficaces en el tratamiento ni en la profilaxis, de hecho hay pacientes anticoagulados que presentan trastornos vasomotores (10,11).

Complicaciones trombóticas

Lo más frecuente son las trombosis arteriales. La afectación por orden de frecuencia es vasculatura cerebrovascular, coronaria y de arteria periférica (2,3,4,7). Las trombosis venosas de territorios profundos, incluidas la trombosis portal y de suprahepáticas, se producen sólo en un 4% (7,11,17) .

En una revisión de 11 estudios clínicos retrospectivos con un total de 809 pacientes, realizada por Griesshammer y col. (11), la incidencia de eventos trombóticos sin sangrado fue del 42% y la de trombosis y sangrado de forma secuencial o simultánea fue del 15%. Sin embargo, las trombosis mayores (ACVA, IAM, TVP-TEP, gangrena digital..) ocurrieron en un 20% .

Debido a la falta de correlación entre la cifra de plaquetas y el riesgo trombótico, se han intentado identificar factores de riesgo cardiovascular que favorezcan la aparición de complicaciones trombóticas.

El grupo de Besses y col. (7) analizó la incidencia de complicaciones vasculares mayores y factores predictivos de riesgo en una serie de 148 pacientes diagnosticados de TE de forma consecutiva.

Definieron como evento vascular mayor, las complicaciones trombóticas del SNC (ICT, ACVA y oclusión de la arteria central de la retina), las complicaciones cardíacas (Angor y IAM), las complicaciones de arteria periférica (claudicación intermitente y embolia arterial) y la TVP-TEP. Las alteraciones de la microcirculación (acroparestesias, eritromelalgia, alteraciones visuales inespecíficas y clínica neurológica atípica) no se consideraron eventos severos debido a la gran respuesta a la aspirina.

Con una mediana de seguimiento de 58,8 meses, el 50,7% de los pacientes se mantuvieron asintomáticos y un 22,3% desarrollaron complicaciones vasculares mayores. Estiman que la máxima posibilidad acumulada de evento isquémico mayor (27%) se alcanzó a los 6 años.

Vascular complications in ET
C.Besses *et al*

Table 2 Vascular complications and bleeding manifestations in 148 ET patients

	No. of patients	(%)
1. At time of diagnosis		
asymptomatic	95	67.4
symptomatic	63	42.6
microvascular circulation disturbances	43	29
bleeding symptoms	9	6.1
major vascular complications	37	25
2. During followup		
asymptomatic	75	50.7
symptomatic	73	49.3
microvascular circulation disturbances	41	27.7
bleeding symptoms	17	11.5
major vascular complications	39	27.3

C.Besses y col (7)

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, la edad, la hipercolesterolemia la hipertensión arterial y la historia de trombosis previas, tuvieron influencia significativa en la aparición de eventos vasculares mayores en el análisis univariable. En el análisis multivariable sólo la edad, la hipercolesterolemia y el antecedente de trombosis conservaron el valor predictivo .

Table 4 Univariate analysis of prognostic factors for major vascular complications in 148 ET patients

Variable	P value
History of major ischemic events*	<0.0001
Hypercholesterolemia	0.0002
Age (>60 years vs <60 years)	0.0007
Arterial hypertension	0.0143
Splenomegaly	0.0706
Cigarette smoking	0.0894
Platelet count (< or >1000 x 10 ⁹ /l)	0.1249
Diabetes	0.4915
Increased serum LDH	0.5407
Hb (< or >100 g/l)	0.6501
Gender	0.9891

*Either prior to or at ET diagnosis.

Table 5 Multivariate analysis of prognostic factors for major vascular complications in 148 ET patients

Variable	Hazard rate (95% CI)	P value
Age >60 years	3.3 (1.5-7.4)	0.002
Hypercholesterolemia	4.7 (1.8-11.8)	<0.001
Previous vascular complications	3.0 (1.5-6.0)	0.001

C.Besses y col (7)

De los 36 pacientes menores de 45 años, solamente uno tuvo complicaciones trombóticas durante la evolución, mientras que los pacientes mayores de 60 años tuvieron un riesgo relativo de 3,3 veces de sufrir alteración isquémica.

Durante el EMBARAZO, la trombocitemia se asocia con trombosis de los vasos placentarios produciendo múltiples infartos e insuficiencia placentaria secundaria, lo que conlleva un riesgo de aborto espontáneo durante el primer trimestre del 37-53% (en comparación con un 15% en la población general) y retraso en el crecimiento fetal (2,3,4,17).

Una vez más la ocurrencia de estas complicaciones no se correlaciona con la cifra de plaquetas de la madre y no hay evidencia clara de que ninguna medida profiláctica sea eficaz (4,11).

Complicaciones hemorrágicas

La incidencia de complicaciones hemorrágicas es menor del 10%, generalmente aparecen con trombocitosis marcadas (plaquetas >1.000.000 -1.500.000) y se deben a una absorción anormal por parte de las plaquetas de multímeros de alto peso molecular del Factor Von Willebrand, dando lugar a un déficit adquirido de tipo II (aumento del t-de hemorragia, ratio FVIII c: FVIII Ag normal, y disminución de actividad del cofactor de la ristocetina). Como en la EvW, se suelen afectar localizaciones superficiales (boca, mucosa nasofaríngea y de vías respiratorias altas, tracto genitourinario y gastrointestinal y piel) (2,3,4,11,17). El tratamiento consiste en reducir la cifra de plaquetas y administrar DDAVP o FvW comercial (2).

4 . TRATAMIENTO

Consideraciones generales

- La esperanza de vida es similar a la de cohortes de la misma edad, aunque una minoría de pacientes tienen complicaciones hemostásicas amenazantes para la vida o que dejan secuelas incapacitantes (2-4,17,19).
- Falta de valor predictivo de la cifra de plaquetas en el desarrollo de complicaciones trombóticas (2-7,15,17) .
- Consenso en considerar la edad >60 años y la historia previa de trombosis como factores de alto riesgo trombótico y la trombocitosis marcada (>1.500.000) como factor de alto riesgo de complicaciones hemorrágicas. Está menos clara la contribución de factores de riesgo cardiovascular (Diabetes, HTA, Hiperlipidemia, tabaquismo....) en la ocurrencia de trombosis (2-5,7,17,19).
- El riesgo de trombosis de los pacientes jóvenes, asintomáticos y sin historia previa de eventos isquémicos, no parece exceder el de la población control (6,7,15) .
- Todos los tratamientos utilizados en el tratamiento de la TE tienen efectos adversos, algunos potencialmente severos. Una vez iniciado el tratamiento, hay que mantenerlo durante años y el objetivo es intentar mantener la cifra de plaquetas dentro del rango de la normalidad (<400.000) (2,3,4).

Teniendo en cuenta todos los puntos anteriores, la mayoría de los autores recomiendan tratar solamente a los pacientes de alto riesgo (2-7,15,17,19).

Tratamiento citoreductor

Tromboaféresis (2,17,19):

Tratamiento rápido y transitorio, útil en situaciones agudas trombohemorrágicas.

Agentes alquilantes y P32

El Clorambucil, Melfalán, Busulfán y P32, clásicamente usados en la TE por ser muy activos en controlar la cifra de plaquetas, pero debido a su potencial leucemógeno elevado, hoy en día se usan en pacientes de edad avanzada y no como primera línea (2,9,15) .

El Pipobromán es otro agente alquilante usado más recientemente que consigue respuestas en el 90% de los pacientes, pero tampoco se usa como primera línea (2,3):

Hidroxiurea (HDX):

La HDX es el agente más usado hasta la fecha y el único que en un estudio prospectivo y controlado se ha asociado con una reducción del riesgo trombótico (2,3,4,15).

Es de acción predecible, rápida y manejable, con efecto dosis-dependiente y con respuestas en más del 90% de los pacientes (2).

No hay consenso en el potencial leucemógeno tras su uso prolongado (2,3,4). En 1997, grupo PVSG (15) en una revisión de 91 pacientes con TE, objetivó una alta incidencia de leucemia secundaria en pacientes tratados con HDX y posteriormente con agentes alquilantes o P32 (5 de 6 casos), pero esto no ocurría con la secuencia inversa (alquilantes-HDX). Como explicación, les parece que lo más probable es que los pacientes que fallan al tratamiento con HDX, sean *per se* de peor pronóstico, con un riesgo incrementado de transformación leucémica. Otra explicación es que la HDX actuara como sensibilizante a la exposición de otros quimioterápicos, aunque no encuentran una base racional que apoye esto.

Por otro lado, Hanft y col. (16) han hecho un estudio sobre el potencial mutagénico y carcinogénico de la HDX como monoterapia a largo plazo en adultos con SMPc y adultos y niños con Anemia de Células Falciformes, y han comparado los resultados con una población control sana.

Independientemente de la duración del tratamiento con HDX, los pacientes adultos no tuvieron un incremento de mutaciones de DNA en comparación con los controles sanos. Sin embargo, en niños sí hubo un incremento de mutaciones en comparación con los niños sin HDX, aunque se mantuvieron dentro del rango de la normalidad.

Hasta que no haya resultados concluyentes al respecto no se recomienda su uso como primera línea en jóvenes, aunque sigue siendo el tratamiento de primera elección en pacientes mayores (3-5,15,17,19).

Anagrelide

Es una droga que interfiere con la maduración megacariocítica, consiguiendo respuesta en el 80-90% de los pacientes independientemente de los tratamientos previos utilizados (2,4,6) (aproximadamente 2/3 de pacientes que no responden a la HDX lo hacen con el Anagrelide) y generalmente la respuesta se consigue en 2-4 semanas.

No es leucemógeno ni mutagénico y es la única droga aprobada por la FDA para el uso específico en TE y es el tratamiento de primera elección en pacientes jóvenes en los que esté indicado controlar la cifra de plaquetas (6,12,17,19).

Los efectos secundarios derivan de su efecto vasodilatador e inotrópico positivo (4,5,6) y hacen que se suspenda el tratamiento hasta en un 16% de los casos (7).

Tefferi y col. (12) han publicado recientemente los resultados de un estudio retrospectivo de tratamiento con Anagrelide a largo plazo en una serie de 35 pacientes jóvenes (17-48 años), de alto riesgo de complicaciones (el 77% de ellos tenían síntomas hemostáticos antes de iniciar el tratamiento y la mayoría habían recibido previamente HDX o Busulfán).

La tasa de respuestas fue del 94%: en un 74% de los pacientes se obtuvo RC (plaquetas <450.000/mm) y en un 20% se obtuvo RP (cifra de plaquetas de 450-600.000 o disminución del 50% del valor inicial).

Un 82% de los pacientes respondedores mantienen el tratamiento con Anagrelide durante una mediana de 10,8 años (7-15,5). De éstos, un 66% mantuvieron la RC y un 34% RP.

A pesar del tratamiento activo, un 20% de los pacientes experimentaron episodios trombóticos y un porcentaje similar de hemorragias (aunque siempre con cifras de plaquetas >400.000).

En un 9% de los pacientes se suspendió el tratamiento por efectos secundarios y hubo que reducir la dosis en otro 9%, aunque los efectos secundarios en general disminuyeron con el tiempo de uso.

El único efecto nuevo que apareció a largo plazo fue la anemia: en la mayoría de los pacientes se asoció una anemia leve y un 24% experimentó una anemia > 3gr/dL de hemoglobina.

Interferón (IFN) (2-5,17)

Es una droga efectiva en controlar la cifra de plaquetas de forma mantenida y no es mutagénica ni leucemogénica. Sin embargo la mala tolerancia y la toxicidad (hasta un 25% de los pacientes tienen que suspenderlo por efectos secundarios) así como su elevado coste hacen que hoy en día no se considere tratamiento de primera línea.

Su principal indicación sería en mujeres embarazadas (ya que la HDX es un citostático y el Anagrelide atraviesa la barrera placentaria) y en aquellos pacientes que no responden o no toleran la HDX y/o el Anagrelide.

Papel de la antiagregación en la TE

El uso de aspirina (y en general los inhibidores de la Ciclooxygenasa) a dosis bajas de 50-100 mg, suprime de forma efectiva la producción de Tromboxano A₂, en aproximadamente 1 hora, siendo muy eficaz en controlar los síntomas neurológicos, (y en general los síntomas isquémicos), (4,5,10,11,17) pero no se ha demostrado de forma prospectiva que disminuya el riesgo de trombosis como prevención primaria (11,15).

En el embarazo, aunque controvertido por ser la experiencia breve, parece que en comparaciones de series retrospectivas las posibilidades de embarazo a término son mayores en las pacientes que han tomado aspirina que las que no (17).

En general, se recomienda su uso como tratamiento adyuvante a la citoreducción en pacientes con trastornos isquémicos o trombóticos de repetición (4,11), aunque hay autores que lo recomiendan como tratamiento complementario en pacientes de alto riesgo (3,9).

La aspirina puede agravar una diátesis hemorrágica latente y parece que prolonga el tiempo de hemorragia más que en la población control, estando contraindicada en pacientes con historia de sangrado espontáneo y en aquellos con cifras de plaquetas > 1.500.000/mm³ (9,11,17,19).

5. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La esperanza de vida parece similar a la de la población normal (1,16), con una probabilidad de supervivencia a los 10 años del 64-80% (17).

La transformación leucemógena espontánea ocurre en menos del 1% con un intervalo medio desde el diagnóstico de 9-10 años. En pacientes tratados con quimioterapia del 3-10% (2,17) .

Transformación a Mielofibrosis en 5-6% (2).

Causas de mortalidad (2,9): De un 9,6% de mortalidad global en una serie de 2.000 pacientes, la muerte debido a complicaciones trombóticas fue del 3%, a transformación leucémica aguda 1,1% y por causas hemorrágicas un 0,3%. El resto (4,9%) se debió a tumores sólidos y otras causas no relacionadas.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. M Imbert, JW Vardiman. "Essential Thrombocythemia" en "The WHO Classification of Tumor of Hematopoietic and Lymphoid Tissues" (IARC Press, 2001. ISBN 92 832 24 116). Pg 39-41.
2. C Besses, J Sans-Sabrafen. "Policitemia Vera y Trombocitemia Esencial" en "Hematología Clínica" (Sans-Sbrafen, Besses; Edit. Harcourt SA, 4ª edición, 2001). Capítulo 15, Pg 301.
3. A Tefferi, S Murphy. "Current Opinion in Essential Thrombocythemia: Pathogenesis, Diagnosis and Management". Blood Reviews 2001, Vol 15: 121-131.
4. Al Schaffer. "Thrombocytosis and Thrombocythemia". Blood Reviews 2001, Vol 15: 159-166.
5. T Barbui, G Finazzi. "Clinical Parameters for determining when and when not to treat Essential Thrombocythemia". Seminars in Hematology 1999, Vol 36 (1,supl.2):14-18.
6. MN Silverstein, A Tefferi. "Treatment of Essential Thrombocythemia with Anagrelide". Seminars in Hematology 1999, Vol 36 (1,supl2):23-25.
7. C Besses, F Cervantes. "Major Vascular Complications in Essential Thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients" . Leukemia 1999, Vol 13:150-154.
8. D Buss, AW Cashel. "Occurrence, Etiology and Clinical significance of Extreme Thrombocytosis: a Study of 280 cases". American Journal of Medicine 1994, Vol 96:247-53.
9. C Besses, F Cervantes . "Trombocitemia Esencial" en "Manual Práctico de Hematología Clínica" (MA Sanz, E Carreras) (Edit.Antares, 1ª edición, 2002). Capítulo 39, pg 167-72.
10. PJ Koudstaad, A koudstaad. "Neurologic and Visual symptoms in Essential Thrombocythemia: Efficacy of low dose Aspirin". Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1997. Vol 23(4): 367-70.
11. H Griesshamer, M Bangerter. "Aspirin in Essential Thrombocythemia: Status Quo and Quo Vadis" . Seminars in Thrombosis and Hemostasis 1997, Vol 23(4): 371-77.
12. EC Storen, A Tefferi. "Long Term use of Anagrelide in Young Patients with Essential Thrombocythemia". Blood 2001, Vol 97(4): 863-66.
13. SL Pescatore, C Lindley. "Anagrelide: a novel agent for the treatment of Myeloproliferative Disorders". Expert Opinion Pharmacotherapy 2000; Vol 1(3):537. (abstract).
14. Anagrelide (AGRYLIN) .Roberts Pharmaceutical Corp. US. National Library of Medicine. Bethesda. www.nlm.nih.gov
15. S Murphy . "Experience of PVSG with Essential Thrombocythemia: A final report on Diagnostic Criteria, Survival and Leukemic transition". Seminars in Hematology 1997. Vol 34: 29-39.

16. VN Hanft, SR Frutchman. "Acquired DNA mutations associated with in vivo Hydroxiurea exposure". Blood 2000. Vol 95 (11): 3589-3593.
17. R Hoffman. "Primary Thrombocythemia" en "Hematology: Basic Principles and Practice" (Hoffman, Benz; Edit. Churchill-Livingstone, 3º Edic.2000) Cap.64.
18. AC Buzaid, Ecadaman. Chemotherapeutic agents. En "Hematology: Basic Principles and Practice "(Hoffman, Benz; Edit. Churchill-Livingstone, 3º Ed 2000)
19. F Cervantes . "Síndromes Mieloprolifetivos Crónicos" en "Medicina Interna" (Farreras, Rozman, Edit. Doyma, 14ª edic., 2002) Cap.225.

ANEXOS

ANEXO I

PROTOCOLO DE ESTUDIO ANTE LA SOSPECHA DE TROMBOCITEMIA ESENCIAL

HISTORIA CLÍNICA

- ¿Historia familiar de trombocitosis?, ¿y de otras hemopatías?
- ¿Tiene síntomas infecciosos, inflamatorios, neos?
- ¿Tiene antecedentes de trombosis?
- ¿Tiene síntomas neurológicos atípicos?: cefaleas, episodios de visión borrosa, luces o estellos, parestesias acras con /sin cambios de color.....; ¿desde cuándo?
- Anamnesis de factores de riesgo cardiovascular: ¿diabetes, hipercolestolemia, tabaquismo, HTA?
- Si es mujer joven: ¿Tiene historia de abortos?

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Buscar sobre todo esplenomegalia y/o hepatomegalia.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS RADIOLÓGICAS

- Ecografía abdominal: medición de espleno y hepatomegalia, si existen.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ANALÍTICAS

- Hemograma con fórmula manual y morfología; FAG.
- Masa eritrocitaria: si tiene un Hto >40% o una hemoglobina >18,5 (hombres) o >16,5 (mujeres) gr/dL.
- Reactantes de Fase Aguda: VSG, PCR
- Bioquímica completa incluyendo: hierro sérico y ferritina. LDH, úrico, Vit B12.
- Mielograma con Tinción de Perls y estudio citogenético-molecular: Descartar Phi- bcr/abl, 5q-, inv (3), t(3;3)...
- Biopsia ósea: Pedir tinción de reticulina y colágeno.
- En casos dudosos, cultivos de precursores megacariopo y éticos-eritroides de sangre periférica.

ANEXO II

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO SEGÚN GRUPOS DE RIESGO Y SITUACIONES ESPECIALES

ANEXO III

AGENTES CITORREDUCTORES: DOSIFICACIÓN, METABOLISMO, TOXICIDAD.

AGENTES ALQUILANTES (18)

Clorambucil:

- Buena biodisponibilidad oral. Se metaboliza extensamente en el hígado en metabolitos activos, y se elimina menos del 1% por la orina.
- Vida media de 1,5-2,5 horas.
- Presentación: tabletas de 2 y 5 mg.
- Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión.
- En general se tolera bien, siendo raros las náuseas y vómitos. Puede aparecer alopecia moderada y rash y en uso prolongado, se han descrito leucemias agudas y fibrosis pulmonar.

Por encima de dosis acumuladas de 400 mg aparecen amenorrea y azoospermia.

Busulfan:

- Buena biodisponibilidad oral con extenso metabolismo a compuestos inactivos. No se detecta en orina.
- Vida media de 2,5 h.
- Presentación: comprimidos de 2 mg.
- Dosis: 2 mg/día
- Efectos secundarios: La toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión, sobre todo la leucopenia, con un nadir de 11-30 días y una recuperación más tardía que en otros agentes alquilantes. Los vómitos y náuseas son raros.
- Es relativamente frecuente la aparición de un síndrome Addison-like, con hiperpigmentación y astenia importante, pero sin alteración de la función adrenal.
- Neumonitis mixta alveolar e intersticial por toxicidad pulmonar acumulada.
- Infertilidad y leucemogénesis.

FÓFORO RADIATIVO (P32) (9)

- 2,3 mCi /m (con un máximo por dosis de 5 mCi) dosis única. Si no hay respuesta, se pueden dar otras dos dosis con un incremento consecutivo del 25%, a los 3 y 6 meses, con una dosis anual acumulada de 15 mCi.
- Su principal toxicidad es el elevado potencial leucemógeno a largo plazo.

HIDROXIUREA (HDX) (18)

- Es un antimetabolito fase S dependiente, que inhibe la Ribonucleótido reductasa.
- Tiene una buena biodisponibilidad oral, con un vida media de 1,7-5 h.
- Se excreta primariamente por vía renal, apareciendo el 75-80% de la droga en la orina a las 12h.
- Penetra bien en el SNC, aunque no se han demostrado niveles terapéuticos a las dosis orales convencionales.
- Presentación: cápsulas de 500 mg.
- Dosificación: 15 mg/Kg/día y posterior mantenimiento según cifra de plaquetas. El efecto empieza verse a los 5-7 días.
- Efectos secundarios: La principal toxicidad limitante de dosis es la neutropenia, que se recupera rápido al suspender la droga. Eritropoyesis megaloblástica. Náuseas, vómitos y aftas orales a dosis altas. Dermatitis dosis dependiente (*rhas*, ulceraciones, eritema facial).
- Raramente, y a dosis elevadas, pueden aparecer alteración neurológica (cefalea, vértigo, incluso cuadros convulsivos), alteración de la función renal y alopecia.

INTERFERON ALFA (IFN) (17)

- El IFN actúa inhibiendo directamente la formación de colonias megacariocíticas y de forma indirecta inhibiendo la expresión de citokinas estimulantes de la megacariopoyesis.
- Dosis: 3 MU /d (al atardecer) durante 3 meses, y una dosis de mantenimiento de 3 MU 3v/S generalmente. El efecto empieza a verse a los 2 meses.
- Efectos secundarios: Síndrome *flu-like* (dolores osteomusculares, fiebre, fatiga) que puede controlarse con acetaminofen previo. Letargia, depresión.
- A largo plazo, pérdida de peso, alopecia y desarrollo de fenómenos autoinmunes (tiroiditis, AHAÍ....)

ANAGRELIDE (6,13,14,17)

- Imidazo-quinazolina, con buena biodisponibilidad oral, que se metaboliza extensamente en el hígado y sus metabolitos se eliminan por la orina.
- El efecto en la megacariopoyesis es concentración dependiente y no afecta al crecimiento de las colonias eritroides ni mieloides. Afecta a la maduración de los megacariocitos, induciendo una disminución de tamaño celular y ploidia .
- Presentación: cápsulas de 0,5 y 1 mg; Disponible como medicación extranjera.
- Dosificación: La dosis inicial es de 2-4 mg /día, repartida en 2 a 4 dosis, y la dosis de mantenimiento generalmente es de 2-2,5 mg/día. La dosis no debe exceder de 10 mg/día o de 2 mg/ dosis.
- El inicio de la acción suele verse a los 7-10 días y tras 4-8 días de suspender la medicación, la cifra de plaquetas vuelve a sus valores previos.
- Aunque tiene un efecto anti AMPc-fosfodiesterasa, no produce efecto antiagregante las dosis usadas en TE.

- Atraviesa la barrera placentaria.
- Efectos secundarios: causados principalmente por su efecto vasodilatador (acción directa sobre el músculo liso) y por efecto inotrópico positivo y generalmente aparecen a las dos semanas de iniciado el tratamiento:
 - Cefalea (30%), retención hídrica (por disminución del flujo renal) (24%), palpitaciones y extrasístoles (27%), taquicardia y otras arritmias (10%), ICC (2%)
 - Anemia en el 24-36% de los pacientes tras uso prolongado.
 - Náuseas, dolor abdominal o epigástrico, diarrea, anorexia, *rash* transitorio, disuria-hematuria, dolores musculares, somnolencia, alopecia.
 - Más raramente, fibrosis pulmonar e hipopigmentación de EEII.
- En presencia de hepatopatía, los niveles de anagrelide pueden elevarse aumentando los posibles efectos secundarios. Por otro lado, también puede producir, aunque raramente, elevación del enzimograma hepático.
- El acetaminofén es útil en controlar la cefalea y parece que el ácido láctico en controlar la sintomatología digestiva.
- Se recomienda: usarlo con precaución en pacientes ancianos , evitarlo en pacientes cardíopatas, suspenderlo en caso de aparición de arritmias y disminuir la dosis en pacientes con taquicardia y/o retención hídrica.