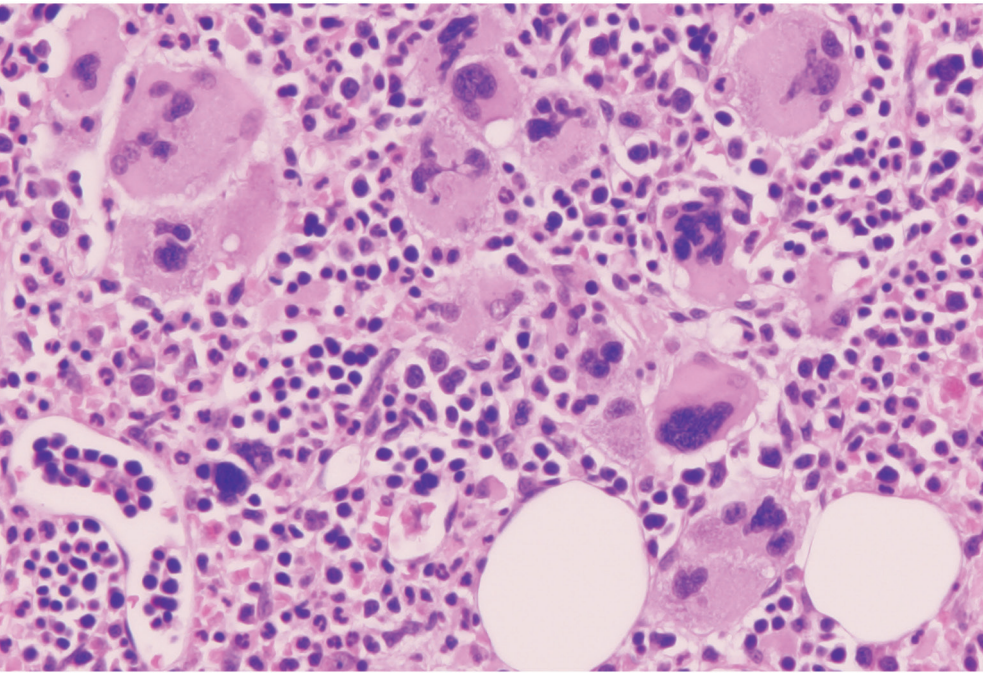
MANUAL DE RECOMENDACIONES EN

Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas

3ª EDICIÓN 2020



Gemfin

MANUAL DE RECOMENDACIONES EN

Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas

3ª Edición 2020

GEMFIN
Grupo Español de Enfermedades
Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas

Editores:
Dr. Juan Carlos Hernández Boluda
Dr. Alberto Álvarez Larrán

Coordinadores:
Dra. Francisca Ferrer Marín
Dr. Valentín García Gutiérrez
Dra. María Teresa Gómez Casares
Dr. Jesús María Hernández Rivas

Patrocinado por Novartis Oncology

PRÓLOGO

Es una gran satisfacción para nosotros emitir la tercera edición del **Manual de Recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas.** Como en ediciones previas, el objetivo del manual es poner a disposición de los profesionales a cargo de estas enfermedades la información más relevante y actualizada acerca de su diagnóstico y tratamiento en la práctica clínica. Para ello, hemos optado de nuevo por un formato sintético que incluye numerosas tablas resumen, algoritmos diagnósticos y esquemas terapéuticos que facilitan su lectura rápida y eficiente. Deliberadamente, se ha incluido un número reducido de referencias bibliográficas, seleccionando únicamente las más pertinentes en cada capítulo.

Con respecto a la edición anterior, en la actual hemos incorporado la información obtenida en los últimos años con la aplicación de las nuevas técnicas de secuenciación molecular que, sin lugar a dudas, han permitido una mejor caracterización diagnóstica y pronóstica de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas. Estos estudios han evidenciado además posibles dianas moleculares para nuevos tratamientos que pueden potencialmente contribuir a la erradicación de las células neoplásicas en nuestros enfermos.

Agradecemos a los autores de los contenidos su implicación generosa y eficaz. Asimismo, hemos contado con la ayuda inestimable de MFAR para la coordinación del proyecto y elaboración del material en su doble formato en papel y digital, éste último en forma de una app de acceso libre. Por último, nuestro especial agradecimiento a Novartis por haber financiado de forma exclusiva este proyecto.

Con la nueva edición del manual esperamos contribuir a mejorar la calidad de la asistencia de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas, tanto en España como en los países hispanohablantes.

Dr. Juan Carlos Hernández Boluda
Presidente GEMFIN

Dr. Alberto Álvarez Larrán
Vicepresidente GEMFIN

ÍNDICE

1

CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

Dra. María Rozman Jurado
Sección de Hematopatología, Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínic, Barcelona

1. CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

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)
    - Mielofibrosis primaria en fase inicial/prefibrótica
    - Mielofibrosis primaria en fase de fibrosis establecida
- **Neoplasias mieloproliferativas crónicas poco frecuentes**
  - Leucemia neutrofílica crónica
  - Leucemia eosinofílica crónica (sin otra especificación)

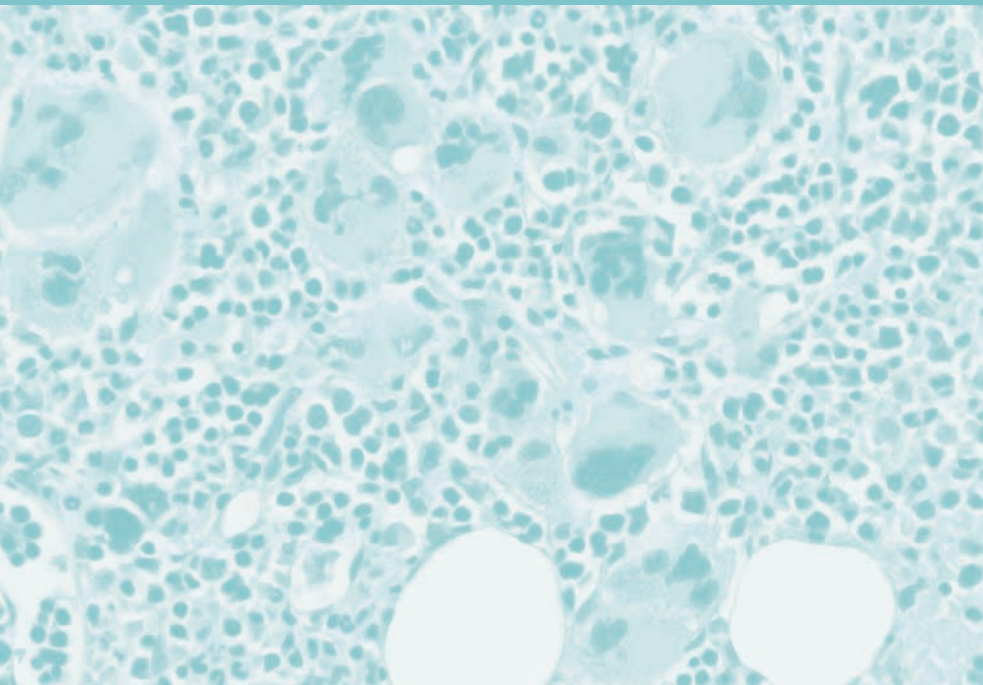
Otras neoplasias mieloides a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial

- Mastocitosis.
- Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y reordenamientos genéticos *PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2*.
- Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, especialmente la leucemia mielomonocítica crónica y la neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y trombocitosis.
- Síndromes mielodisplásicos, en especial aquellos 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. (2017) WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th edition, IARC Press, Lyon, France.*

2



ASPECTOS MOLECULARES DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Dra. Beatriz Bellosillo Paricio
Servicio de Anatomía Patológica. Hospital del Mar-IMIM, Barcelona

Dra. Maria Teresa Gómez Casares
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

Dr. Jesús María Hernández Rivas
Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca
Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL

2. ASPECTOS MOLECULARES DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

2.1. DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (NMP): MUTACIONES PRINCIPALES

Las NMP Ph negativas se caracterizan por la presencia de alteraciones moleculares conductoras o driver de la enfermedad que afectan a la vía de señalización JAK-STAT y a los receptores de crecimiento celular hematopoyético.

Estas mutaciones afectan a los genes *JAK2, CALR* y *MPL* y su presencia se ha incorporado como criterio diagnóstico de estas entidades.

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

En el año 2005 se describió la presencia de la mutación p.V617 en el gen *JAK2* en los pacientes con NMP. El gen *JAK2* codifica la proteína *JAK2,* 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 TPO. La mutación *JAK2*V617F consiste en el cambio de una guanina por una timidina en el nucleótido 1849 (c.1849 G>T) que está localizado en el exón 14 del gen *JAK2*. Esta alteración afecta al aminoácido 617 que se encuentra en el dominio pseudocinasa JH2 de la proteína *JAK2* y produce una cambio de valina (V) por fenilalanina (F). Como consecuencia de este cambio, se pierde la actividad inhibidora del dominio JH2 sobre el dominio cinasa, y se produce una activación constitutiva de la proteína *JAK2* en ausencia de la unión del ligando al receptor hematopoyético. En definitiva, se trata de una mutación que provoca una ganancia de función, es decir, una activación permanente de esta vía de transducción de señales y se considera una mutación conductora (driver) de estas entidades.

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). La presencia de la mutación *JAK2*V617F fue incorporada por la OMS en 2008 como criterio diagnóstico mayor en estas tres entidades (ver apartado de criterios diagnósticos) y se ha mantenido en la revisión publicada en 2017.

La mutación *JAK2*V617F se ha detectado en algunos casos de NMP atípicas (30-50% de pacientes con anemia refractaria sideroblástica con trombocitosis y 17-45% de los pacientes con trombosis venosa esplácnica), en casos de leucemia mielomonocítica crónica (≈8%) y ocasionalmente en la leucemia aguda mieloide de novo, síndromes mielodisplásicos y en la leucemia mieloide crónica. Algunos estudios poblacionales han detectado la presencia de la mutación en la población general sin evidencia de enfermedad hematológica, por lo que también se asocian estas mutaciones a la hematopoyesis clonal de significado incierto (CHIP).

Aparte de la mutación *JAK2*V617F localizada en el exón 14 del gen, se han descrito 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. Los pacientes con mutaciones en el exón 12 de *JAK2* presentan un fenotipo más eritroide, con un curso clínico similar al de los pacientes con la mutación *JAK2*V617F. No se han observado mutaciones del exón 12 de *JAK2* en casos de PV que presenten la mutación *JAK2*V617F, ni en pacientes con TE o MFP.

Recientemente se ha descrito una mutación en el exón 13 de *JAK2* (inserción-deleción de los aminoácidos Leu583-Ala586DelInsSer/Gln/Pro) en pacientes con PV en los que hay coexistencia con leucemia eosinofilica crónica (LEC).

En pacientes con TE que no presentan ni la mutación *JAK2*V617F, ni mutaciones en los genes *CALR* y *MPL* (pacientes con TE triple negativa) se han descrito mutaciones variantes en otros exones de *JAK2 (JAK2*V625F - *JAK2*F556V).

Finalmente, se han descrito mutaciones en el exón 16 de *JAK2* en pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) asociada a síndrome de Down, así como fusiones de *JAK2* en LEC y LAL B y T.

2.1.2. MUTACIONES EN *CALR*

A finales de 2013 se describieron mutaciones en el gen *CALR* que codifica la proteína calreticulina. Esta proteína se localiza en el retículo endoplasmático y regula el correcto plegamiento de las proteínas así como diferentes procesos celulares tales como la proliferación y la respuesta inmune. Las mutaciones detectadas en *CALR* consisten en deleciones e inserciones que afectan al último exón del gen (exón 9) y que provocan un truncamiento prematuro de la proteína. Las mutaciones más frecuentes son la mutación tipo 1 que consiste en una deleción de 52 pb (*CALR* c.10^{9}2_1143del; p.L367fs*46) y la mutación tipo 2 que consiste en una inserción de 5 pb (*CALR* c.1154_1155insTTGTC; p.K385fs*47). Estas dos mutaciones se detectan en más del 80% de los pacientes que presentan el gen *CALR* mutado.

Las mutaciones de *CALR* se han descrito en el 50-70% de los pacientes con TE y MFP que no presentan ni mutaciones en el gen *JAK2* ni en el gen *MPL*, con los que son mutuamente excluyentes (Tabla 2.1). La detección de mutaciones en *CALR* es criterio diagnóstico mayor de TE y de MFP según la última revisión de la OMS publicada en 2017 (ver apartado de criterios diagnósticos). Las mutaciones de *CALR* también se han descrito en pacientes con anemia refractaria sideroblástica con trombocitosis.

2.1.3. MUTACIONES EN *MPL*

Se han descrito varias 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

principalmente en el exón 10 del gen y afectan principalmente al aminoácido 515 y en menor frecuencia al 505 (W515K, W515L, W515A, S505N) y se han descrito en el 5% de MFP y en el 1-3% de TE (Tabla 2.1).

El análisis de las mutaciones en el exón 10 de *MPL* debe efectuarse para el diagnóstico de la TE y la MFP en los pacientes que no presentan ni la mutación *JAK2*V617F, ni mutaciones en el gen *CALR*. (Tabla 2.2, Figura 2.1)

Finalmente se ha descrito la existencia de mutaciones fuera del exón 10, principalmente en los exones 4 y 5 del gen *MPL*, en pacientes con TE triple negativa.

Las mutaciones en el gen *MPL* también se han descrito en pacientes con trombocitopenia amegacariocítica congénita o trombocitosis hereditarias.

Tabla 2.1. Mutaciones y mecanismos implicados en las NMP

Función	Gen	Localización cromosómica	Proteína	Tipo de mutaciones	Frecuencia de mutaciones en NMP (%)			Impacto pronóstico
					PV	TE	MF	
Señalización intracelular	***JAK2***	9p24	*JAK2*	V617F (exón 14)	95-97	50-60	50-60	La alta carga alélica se asocia a un mayor riesgo de trombosis y fibrosis
				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	Favorable
	MPL	1p34	Receptor TPO	Exón 10: W515K/L/A; S505N	Infrecuente	3-5	5-10	Mayor riesgo de trombosis y fibrosis
	LNK/SH2B3	12q24	LNK	Exón 2 (mut. inactivantes)	1	3-6	3-6	Transformación leucémica
	CBL*	11q23	CBL	Exones 8-9	Infrecuente	Infrecuente	5-10	Transformación leucémica
	KRAS/NRAS*	12p12.1/1p13.2	KRAS/NRAS	Exones 2-3 (mut. activantes)	Infrecuente	Infrecuente	6%	Mayor riesgo de fibrosis y supervivencia global más corta
	PTPN11*	12q24.13	PTPN11	Exones 3, 7-1 (mut. activantes)	Infrecuente		5-10	Transformación fibrótica leucémica y supervivencia global más corta
	GNAS*	20q13.32	GNAS	Exones 8-9 R201, Q227	Infrecuente		5-10	Transformación fibrótica leucémica y supervivencia global más corta
Regulación epigenética	***TET2***	4q24	TET2	Mutaciones inactivantes	10-20	10-15	10-20	No concluyente
	IDH1/IDH2*	2q34/15q26	IDH1/2	Frecuentemente IDH1-R132 ó IDH2-R140	Infrecuente	Infrecuente	3-6	Supervivencia global más corta
	DNMT3A	2p23	DNMT3A	Mutaciones inactivantes	1-5	1-5	5-15	Transformación leucémica
	ASXL1*	20q11	ASXL1	Mutaciones inactivantes	2-5	2-5	13-25	Aumenta el riesgo de fibrosis y transformación leucémica. Supervivencia global más corta
	EZH2*	7q36	EZH2	Mutaciones inactivantes	1-3	1	5-10	Aumenta el riesgo de fibrosis y transformación leucémica. Supervivencia global más corta

Tabla 2.1. Mutaciones y mecanismos implicados en las NMP *(continuación)*

Función	Gen	Localización cromosómica	Proteína	Tipo de mutaciones	Frecuencia de mutaciones en NMP (%)			Impacto pronóstico
					PV	TE	MF	
Splicing **ARNm**	***SF3B1***	2q33.1	SF3B1	Mutaciones inactivantes	Infrecuente	3	4-7	Transformación fibrótica y a ARSA**
	SRSF2*	17q25.1	SRSF2	Exón 1 P95 Mutaciones inactivantes	Infrecuente	Infrecuente	9-17	Transformación leucémica y supervivencia global más corta
	U2AF1*	21q22	U2AF1	Mutaciones inactivantes	Infrecuente	Infrecuente	15	Progresión de la enfermedad
	ZRSR2*	Xp22.2	ZRSR2	Todos los exones (mutaciones inactivantes)	Infrecuente	3	5-10	Transformación fibrótica leucémica y supervivencia global más corta
Factores de transcripción	***RUNX1****	21q22.12	RUNX1	Todos los exones (mutaciones inactivantes)	3-5	3-5	5	Transformación leucémica y supervivencia global más corta
	NFE2	12q13.13	NFE2	Todos los exones (mutaciones inactivantes)	2	Infrecuente	2-3	Asociado a JAK2 homozigoto, PV y fibrosis
	PHF6*	Xq26.2	PHF6	Todos los exones (mutaciones inactivantes)	Infrecuente			Transformación fibrótica leucémica y supervivencia global más corta
	CUX1*	7q22.1	CUX1	Todos los exones (mutaciones inactivantes)	Infrecuente			Transformación fibrótica leucémica y supervivencia global más corta
	BCOR*	Xp11.4	BCOR	Todos los exones N1425 (mutaciones inactivantes)	Infrecuente			Transformación fibrótica leucémica y supervivencia global más corta
Reparación del DNA	***Tp53***	17p13.1	Tp53	Exones 2-11 (mutaciones inactivantes)	1	1	<5	Muy desfavorable. Asociado a la transformación leucémica y supervivencia global más corta
	PPM1D	17q23.2	PPM1D	Exón 6	2			Resistencia a quimioterapia
	STAG2*	Xq25	STAG2	Mutaciones inactivantes	Infrecuente			Transformación fibrótica leucémica y supervivencia global más corta

*Genes incluidos en el grupo 2 de la clasificación pronóstica desarrollada por Grinfeld *et al.*
**Síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo.

2.1.4. CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE LAS NMP

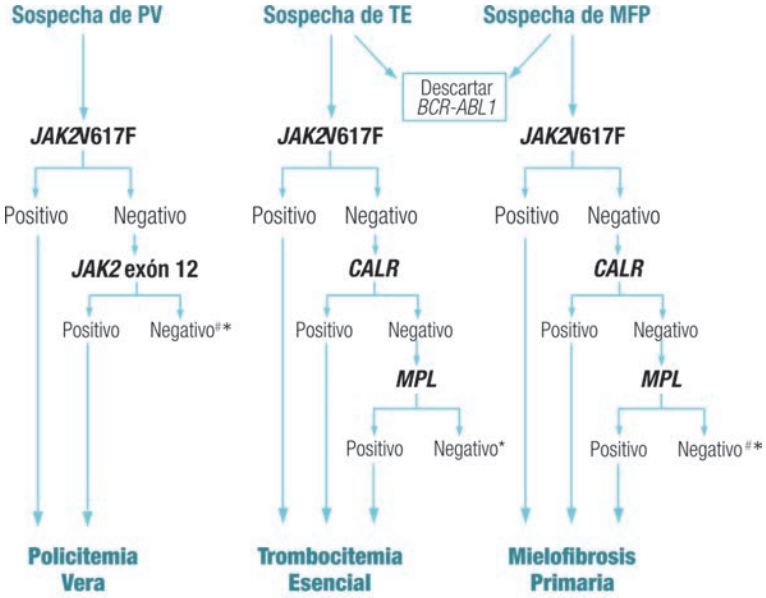
El análisis del estado mutacional de *JAK2*, *CALR* y *MPL* se realiza habitualmente a partir de sangre periférica, ya sea sangre total o granulocitos purificados. También puede determinarse en aspirados de médula ósea o en progenitores hematopoyéticos obtenidos por cultivos celulares in vitro.

Dado que las alteraciones en estos genes son, en general, excluyentes entre sí, la caracterización molecular se realiza de forma secuencial, tal y como se indica en la Tabla 2.2 y en la Figura 2.1.

Tabla 2.2. Recomendaciones para el diagnóstico molecular de las NMP

Determinación de *JAK2*V617F
• Todos los casos con sospecha de NMP
• Es necesario que el ensayo utilizado permita detectar la presencia de la mutación con cargas mutacionales > 1%.
• Un resultado positivo confirma el diagnóstico de NMP, pero no informa del subtipo.
• Un resultado negativo no excluye el diagnóstico de una NMP.
Estudio de mutaciones exón 12 *JAK2*
• Sólo en los casos *JAK2*V617F negativos con sospecha clínica de PV.
Estudio de mutaciones exón 9 *CALR*
• Sólo en los casos *JAK2*V617F negativos con sospecha de MFP o TE.
Estudio de mutaciones exón 10 *MPL*
• Sólo en los casos *JAK2*V617F negativos y *CALR* negativos con sospecha de MFP o TE.
Estudio de secuenciación masiva (NGS)
• Sospecha de PV y *JAK2* no mutado por técnica convencional.
• Sospecha de TE o MFP con *JAK2, CALR* y *MPL* no mutados por técnica convencional.
• MFP en todos los casos como factor pronóstico.

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



Diagnóstico basado en criterios OMS 2017.
*Estudio de genes asociados a patología mieloide mediante NGS.

2.2. OTRAS MUTACIONES DESCRITAS EN NMP Y APLICACIONES ACTUALES DE LA NGS

Durante la última década, se han hecho progresos significativos en nuestra comprensión de la patogénesis de las NMP. Además de las mutaciones conductoras (*driver*) en los genes *JAK2*, *CALR* y *MPL*, hay otras mutaciones que se están empezando a determinar gracias a la generalización de los estudios de secuenciación masiva (NGS) y se denominan mutaciones cooperantes (*passenger*). En las NMP estas mutaciones somáticas afectan a genes que regulan la metilación del ADN, modifican histonas, intervienen en los mecanismos de corte y empalme del ARN, en la transcripción, en la transducción de señales o en la reparación del ADN.

Por tanto, sabemos que biológicamente el desarrollo de una NMP depende de mutaciones en los genes *JAK2*, *CALR* o *MPL*, pero que muchos pacientes tienen mutaciones adicionales que abarcan una amplia gama de genes que pueden tener un papel en el desarrollo y evolución de la enfermedad. Mediante NGS se han identificado mutaciones recurrentes en más de 50 genes en pacientes con NMP de manera que aproximadamente el 80% de los pacientes con MFP y el 50% de aquellos con PV o TE tienen al menos una mutación adicional (Tabla 2.1). Las mutaciones más comunes ocurren en genes implicados en la metilación del ADN (*TET2, DNMT3A, IDH1, IDH2*), modificación de histonas (*ASXL1, EZH2*) y en los mecanismos de corte-empalme de ARN (*SRSF2, U2AF1, ZRSR2, SF3B1*). Otras alteraciones moleculares incluyen genes involucrados en la regulación de la transcripción (*RUNX1, TP53, CEBPA, ETV6, SETBP1*), en la transducción de señal (*KRAS, NRAS, KIT, CBL, SH2B3, NF1*) o en las cohesinas (*RAD21, STAG2*). Estas mutaciones pueden ocurrir en los mismos clones que las mutaciones conductoras o en otros diferentes, pero lo que está claro es que desempeñan un papel en la modificación del fenotipo de la enfermedad pudiendo contribuir a la progresión de la enfermedad y a la evolución clonal. Estas mutaciones cooperantes no son específicas de las NMPs y también están presentes en otras neoplasias hematopoyéticas o no hematopoyéticas. Algunas se han asociado a lo que se conoce como hematopoyesis clonal de significado incierto (CHIP), detectándose en aproximadamente el 5% de individuos sanos.

El orden en que se adquieren las diferentes mutaciones en las NMPs parece influir en el fenotipo de la enfermedad. En este sentido, mutaciones en *CALR* o en *MPL* ocurren más comúnmente en una fase temprana de la enfermedad, mientras que las mutaciones en *NRAS, TP53, PPM1D y NFE2* se adquieren más tarde.

Este complejo paisaje genético contribuye probablemente a la heterogeneidad en las características al diagnóstico y en la variabilidad de la respuesta al tratamiento en pacientes con NMPs. Por tanto, la introducción de las técnicas de NGS en la práctica clínica es fundamental para la correcta identificación de mutaciones genéticas clínicamente importantes en el diagnóstico, estratificación de riesgo, monitorización de enfermedad mínima residual (EMR) y desarrollo de terapias diana en las NMPs.

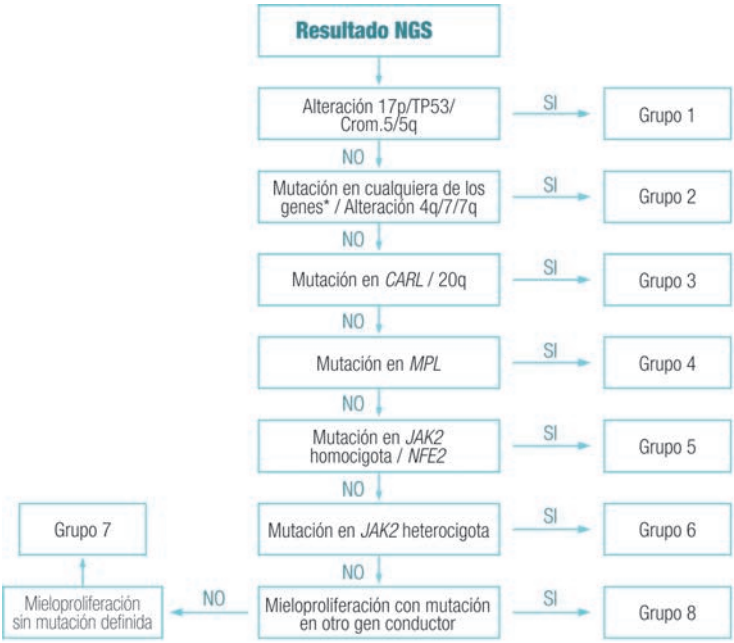
2.3. CLASIFICACIÓN GENÓMICA DE LAS NMP

Un estudio reciente, basado en el análisis por NGS de una serie muy grande de enfermos con NMP ha sido capaz de clasificar estas enfermedades en ocho grupos. Este estudio debe validarse en otras series independientes, pero tiene el interés de poder clasificar, por primera vez, las NMP de una manera distinta a cómo se ha estado realizando en los últimos setenta años y es aplicable a todas las NMP, de modo que permite discernir entre fenotipos intermedios y en aquellos casos asociados a una especial dificultad (Figura 2.2 y Tabla 2.3). Como se puede comprobar en la Figura 2.2, se trata de una clasificación jerárquica en la que se parte del estudio del gen TP53 y de una serie de genes y de regiones genómicas (mediante NGS, arrays, FISH o citogenética). Sólo cuando no existen alteraciones a este nivel es cuando se utilizan los genes conductores para clasificar la NMP. A continuación se describen los grupos moleculares incluidos en dicha clasificación:

1. El primer grupo está integrado por las NMP con afectación de *TP53*, bien por mutación o bien por pérdida de 17p, o con pérdida de 5q o del cromosoma 5 completo. Sin duda es el grupo asociado con un pronóstico peor, con un riesgo alto de transformación a leucemia aguda y de muerte precoz.
2. El segundo grupo se define por la presencia de una o más mutaciones en 16 genes (*EZH2, IDH1, IDH2, ASXL1, PHF6, CUX1, ZRSR2, SRSF2, U2AF1, KRAS, NRAS, GNAS, CBL, RUNX1, STAG2 y BCOR*) o bien por la existencia de pérdidas de heterocigosidad (LOH) en el brazo largo del cromosoma 4 o por pérdidas en 7q o monosomía del 7. En este grupo predominaban los enfermos con MF y NMP/SMD si bien cabe destacar que se puede ver en algunos enfermos con TE (8.4%) o PV (11.5%). Todos los enfermos incluidos en este grupo tenían mayor riesgo de transformación a MF y una supervivencia sin eventos más corta (Tabla 2.3).
3. Enfermos con mutación de *CALR*. Este grupo presentó con más frecuencia LOH en 19p o pérdidas en 20q. En este grupo sólo se observaron enfermos con TE o MF.
4. Pacientes con mutación de *MPL*. Al igual que en el grupo anterior sólo se observó en pacientes con TE o MF. Estos enfermos tenían mayor riesgo de transformación a leucemia aguda.
5. Enfermos con mutación de *JAK2*V617F homocigota. En estos enfermos se observó una mayor incidencia de mutaciones asociadas en NFE2. La mayor parte de estos casos tenían una PV y tenían más riesgo de evolución a MF.
6. Enfermos con mutación de *JAK2*V617F en heterocigosis. Esta alteración se observó en PV, TE y MF. En el estudio se usó este grupo como referencia para calcular los riesgos del resto de subgrupos.
7. En el séptimo grupo (que comprendía el 9.4% del total) no se observaba ninguna mutación conductora (*driver*). Estos enfermos eran generalmente jóvenes, de sexo femenino y generalmente tenían el diagnóstico de TE. Este grupo se caracterizaba por presentar un pronóstico especialmente bueno y la evolución a leucemia aguda o a MF era excepcional.
8. El octavo grupo estaba integrado por enfermos (1.8% del total) que se caracterizaban por no presentar ninguna de las alteraciones previamente descritas. Se podían observar mutaciones

en otros genes, como *TET2, DNMT3A*, así como mutaciones en genes relacionados habitualmente con otras enfermedades (como *KIT*).

Figura 2.2. Estrategia para establecer el subgrupo genómico de una NMP tras obtener el resultado del estudio NGS



Grupo 1: NMP con alteración de *TP53* o pérdida en 5/5q.
Grupo 2: NMP con mutación en genes del spliceosoma o de la cromatina o alteraciones en 4q, pérdida de 7q o del cromosoma 7. **EZH2, IDH1, IDH2, ASXL1, PHF6, CUX1, ZRSR2, SRSF2, U2AF1, KRAS, NRAS, GNAS, CBL, RUNX1, STAG2* y *BCOR*.
Grupo 3: NMP con mutación en *CALR* o alteración 20q.
Grupo 4: NMP con mutación en *MPL*.
Grupo 5: NMP con mutación homocigota de *JAK2* o de *NFE2*.
Grupo 6: NMP con mutación heterocigota de *JAK2*.
Grupo 7: NMP sin mutación de genes conductores *(driver)*.
Grupo 8: NMP con otra mutación.

Tabla 2.3. Propuesta de clasificación genómica de las NMP

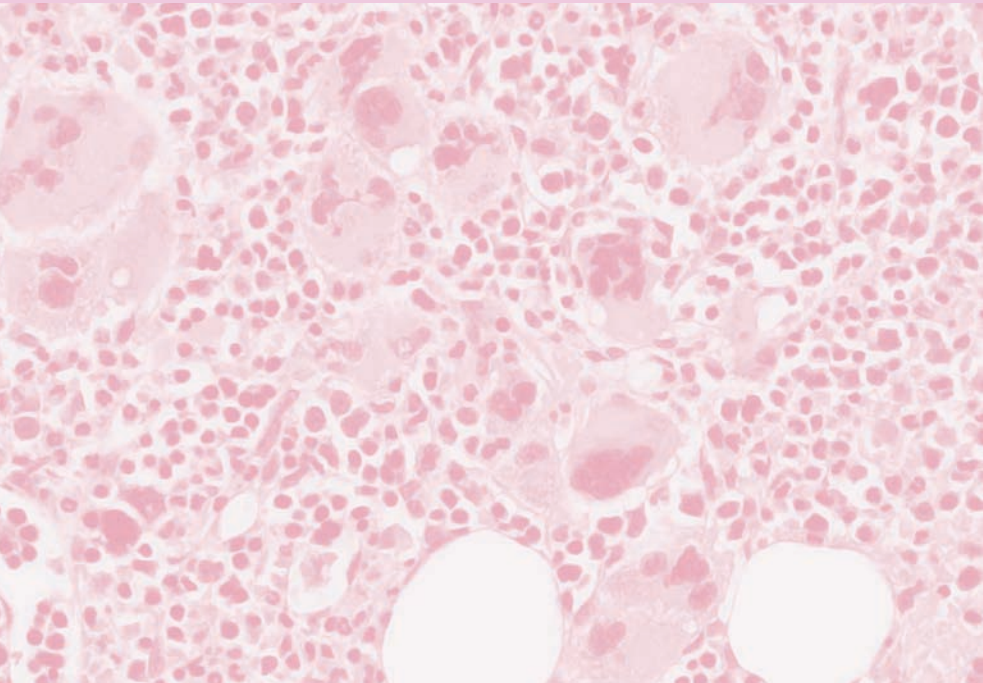
Denominación del grupo molecular	Alteración Genética	NMP	EFS en PV y TE	EFS en MF
1. NMP con alteración de *TP53*	Tp53 / crom. 5 /5q	MF, raro en PV o TE	13,8	2,4
2. NMP con mut en genes de cromatina o de splicing	Mutación en cualquiera de los genes*	MF, PV, TE, otros	12,1	3,5
3. NMP con mut de *CALR*	CALR	TE, MF, otros	18,1	18,9
4. NMP con mut de *MPL*	MPL	TE, MF	15,2	11,5
5. NMP con mut *JAK2* homozigota	JAK2	PV, MF, raro TE	18,6	13,6
6. NMP con mut de *JAK2* heterozigota	JAK2 / NFE2	PV, TE, MF, otros	17,4	7,5
7. NMP sin mutación definida	No	Otros, TE, MF	>25	> 25
8. NMP con otras mutaciones conductoras	TET2 / DNMT3A / KIT	PV, TE, MF, otros	ND	ND

Grinfield *et al*, NEJM, 2018.
*EZH2, IDH1, IDH2, ASXL1, PHF6, CUX1, ZRSR2, SRSF2, U2AF1, KRAS, NRAS, GNAS, CBL, Chr7/7qLOH, Chr4q/LOH, RUNX1, STAG2 and BCOR.

2.4. BIBLIOGRAFÍA

1. *Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391-405.*
2. *Cabagnols X, Favale F, Pasquier F, et al. Presence of atypical thrombopoietin receptor (MPL) mutations in triple-negative essential thrombocythemia patients. Blood 2016;127:333-42.*
3. *Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. N Engl J Med. 2018;379:1416-30.*
4. *Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med 2013;369:2379-90*
5. *Marneth AE, Mullally A. The Molecular Genetics of Myeloproliferative Neoplasms. Cold Spring HarbPerspectMed. 2020;10:a034876.*
6. *Milosevic Feenstra JD, Nivarthi H, Gisslinger H, et al. Whole-exome sequencing identifies novel MPL and JAK2 mutations in triple-negative myeloproliferative neoplasms. Blood 2016;127:325-32.*
7. *Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. N Engl J Med 2013;369:2391-405*
8. *Ortmann CA, Kent DG, Nangalia J, et al. Effect of mutation order on myeloproliferative neoplasms. N Engl J Med 2015;372:601-12.*
9. *Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: A study of 1182 patients. Blood 2006;108:3472-76.*
10. *Patel AB, Franzini A, Leroy E, et al. JAK2ex13lnDel drives oncogenic transformation and is associated with chronic eosinophilic leukemia and polycythemia vera. Blood 2019;134:2388-98.*
11. *Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. N Engl J Med 2007;356:459-68.*
12. *Steensma, DP, Bejar, R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. Blood 2015;126:9-16.*
13. *Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. Blood Adv 2016;1:105-11.*
14. *Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood Adv 2016;1:21-30.*

3



TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Dr. Alberto Álvarez Larrán
Servicio de Hematología. Hospital Clínic, Barcelona

Dr. Gonzalo Carreño Gómez-Tarragona
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Dra. Francisca Ferrer Marín
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia

Dr. Valentín García Gutiérrez
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

3. TROMBOCITEMIA ESENCIAL

3.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de la trombocitemia esencial (TE) se basa en los criterios establecidos por la OMS. Con respecto a la versión anterior, la mutación *driver* en el gen *CALR* se añade a las ya conocidas en *JAK2* y *MPL* como criterio diagnóstico mayor.

Tabla 3.1 Criterios diagnósticos de la trombocitemia esencial según la OMS (2017)

Criterios mayores
1. Trombocitosis persistente ≥ $450x10^9$/L
2. Biopsia medular con predominio de megacariocitos maduros y de gran tamaño con núcleo hiperlobulado, sin incremento significativo o desviación a la izquierda de la granulopoyesis o de la eritropoyesis y muy infrecuentemente incremento de la reticulina (MF1).
3. No evidencia, según criterios diagnósticos de la OMS, de policitemia vera[1], mielofibrosis primaria[2], leucemia mieloide crónica[3], síndrome mielodisplásico[4] u otra neoplasia mieloide.
4. Demostración de la mutación *JAK2 V617F*, *CALR* o *MPL*.
Criterio menor
1. Presencia de un marcador clonal o ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva.
[1]Ausencia de incremento de la Hb>16.5g/dL(H), >16g/dL(M) en presencia de ferritina sérica disminuida, después de tratamiento con hierro. [2]Ausencia de marcada fibrosis reticulínica o colágena, de síndrome leucoeritroblástico y de médula hipercelular en relación a la edad, con displasia megacariocítica. [3]Ausencia de reordenamiento *BCR-ABL1*. [4]Ausencia de diseritropoyesis y disgranulopoyesis. [5]Ausencia de causas reactivas de trombocitosis: ferropenia, esplenectomía, cirugía, infección, inflamación, cáncer metastásico y síndromes linfoproliferativos. La presencia de una causa clínica de trombocitosis reactiva no excluye el diagnóstico de TE si se cumplen los 3 primeros criterios.

El diagnóstico de TE requiere el cumplimiento de los 4 criterios mayores o de los 3 primeros mayores y del criterio menor.

3.2. PRUEBAS INICIALES Y DE SEGUIMIENTO

3.2.1. PRUEBAS INICIALES

El estudio de una trombocitosis superior a 450 x 10^9/L debe ir dirigido a descartar tanto trombocitosis secundarias como otras neoplasias mieloproliferativas. Una vez establecido el diagnóstico

de trombocitemia esencial (TE), debemos estratificar el riesgo de la enfermedad para determinar el manejo del paciente. Las pruebas iniciales han de incluir:

- **Anamnesis y exploración física**: deben enfocarse hacia la identificación de posibles causas secundarias de trombocitosis, siendo las más frecuentes la ferropenia, los procesos inflamatorios o infecciosos, la hemorragia, la hemólisis, las neoplasias y la asplenia. Deberemos preguntar siempre sobre la existencia de antecedentes trombóticos o hemorrágicos personales y familiares, así como la presencia de factores de riesgo cardiovascular (hábito tabáquico, diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipercolesterolemia). Es importante indagar sobre una posible historia familiar de neoplasia mieloproliferativa. Por último, debe recogerse información sobre posibles síntomas asociados a una NMP, como manifestaciones microvasculares (parestesias, vértigo, cefalea, eritromelalgia, alteraciones visuales) o síntomas constitucionales.
- **Hemograma y extensión de sangre periférica**: en la TE detectaremos un aumento del recuento plaquetario, siendo muy característica la anisotrombia. La presencia de mielemia con basofilia nos debe alertar de la posibilidad de una leucemia mieloide crónica (LMC) mientras que la dacriocitosis y la presencia de eritroblastos circulantes obliga a descartar una mielofibrosis (MF). Un hematocrito > 0.48 l/l en la mujer o > 52 l/l en el hombre obligan a descartar la existencia de una policitemia vera enmascarada.
- **Bioquímica**: debe incluir los perfiles básicos hepático y renal, perfil férrico, proteína C reactiva y perfil de autoinmunidad, función tiroidea, LDH, ácido úrico, vitamina B12, ácido fólico, glucosa, colesterol total (y subclases) y triglicéridos.
- **Serologías**: recomendable de VIH, VHC, VHB.
- **Niveles de Eritropoyetina**: ante sospecha de una posible policitemia vera (PV).
- **Hemostasia**: hemostasia básica (índice de Quick, TTPA). Es recomendable la determinación del factor von Willebrand en pacientes con trombocitosis superior a 1.000 x 10^9/L para evaluar el riesgo de sangrado.
- **Pruebas de imagen**: radiografía de tórax. La ecografía abdominal es opcional.
- **Estudios moleculares**: deben estudiarse de forma secuencial las mutaciones conductoras o *driver* en los genes *JAK2, CALR* o *MPL* en sangre periférica. Aproximadamente el 85% de los pacientes con TE presenta alguna de las tres mutaciones, siendo la más frecuente la V617F de *JAK2* (55-60% de los casos), seguida de las mutaciones en el exón 9 de *CALR* (20-25%) y en el exón 10 (codones W515 y S505) de *MPL* (5%)(2-4). El 10-15% restante estaría compuesto por las denominadas TE triple negativas(2-4).

  En cuanto a la detección de la mutación V617F de *JAK2*, es recomendable realizar una técnica estandarizada que permita la detección de la mutación y la cuantificación de su carga alélica. Niveles de *JAK2* V617F superiores al 40% son inusuales en la TE y nos deben hacer sospechar el diagnóstico de una PV "enmascarada" o de una MF en estadio prefibrótico. Respecto a las mutaciones del exón 9 del gen *CALR* debe especificarse el tipo de mutación detectada (tipo 1/tipo 1-*like* o tipo 2/tipo 2-*like*) dada su posible influencia en la evolución de la TE.

En ausencia de mutación en los genes conductores de las NMP, la identificación de un marcador de clonalidad es un criterio menor de TE[1]. Por ese motivo, en caso TE triple negativa es recomendable la secuenciación mediante NGS de un panel de genes implicados en neoplasias mieloides por NGS (*SH2B3, CBL, TET2, ASXL1, IDH1/IDH2, IKZF1, EZH2, DNMT3A, TP53, NFE2, SF3B1, SRSF2, U2AF1)*. Estos paneles permiten asimismo detectar mutaciones atípicas en *MPL* o *JAK2*. Con ello no solo confirmaremos la naturaleza clonal de la enfermedad, sino que podremos obtener información pronóstica.

Por último, es obligado estudiar el reordenamiento *BCR-ABL* en sangre periférica para descartar el diagnóstico de LMC cuando las mutaciones conductoras son negativas.

- **Aspirado y biopsia medular**: el aspirado medular con tinción de Perls es importante para descartar un síndrome mielodisplásico y cuatificar el porcentaje de blastos. En la actualidad, el estudio citogenético no se considera necesario en la TE. La biopsia medular con tinción de hematoxilina-eosina y reticulina es fundamental para determinar el tipo concreto de NMP, en especial para poder distinguir la TE de la fase prefibrótica de la mielofibrosis primaria (diferencias histológicas en la Tabla 3.2).

3.2.2. PRUEBAS DE SEGUIMIENTO

Los pacientes de bajo riesgo sin necesidad de tratamiento citorreductor pueden ser visitados cada 4-6 meses, con control analítico (que incluya frotis de sangre) y exploración física. Las visitas deben ser más frecuentes en los pacientes tratados con agentes citorreductores, adaptándolas a cada caso. Es importante llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los factores de riesgo vascular. Asimismo, es preciso realizar un control dermatológico estrecho de las lesiones cutáneas en pacientes tratados con hidroxiurea y monitorizar los efectos adversos cardiovasculares secundarios a la anagrelida.

Es preciso monitorizar los signos y síntomas que permitan identificar tempranamente una posible transformación de la enfermedad a mielofibrosis (Tabla 3.3) o leucemia aguda. En este sentido, diversos trabajos han sugerido la utilidad de la monitorización de la carga alélica de la mutación V617F de *JAK2* para detectar precozmente la evolución a MF. Ante la sospecha de evolución a mielofibrosis o leucemia aguda, es necesario realizar un estudio medular con análisis citogenético.

Tabla 3.2. Diferencias histológicas entre la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria en fase prefibrótica

	TE	MFP prefibrótica
Celularidad	Normal o levemente incrementada para la edad del paciente.	Incrementada.
Serie roja/blanca	Normal.	Incremento marcado de la granulopoyesis con disminución de los progenitores eritroides.
Megacariocitos	Tamaño grande con núcleo hiperlobulado en 'asta de ciervo'. Agregados laxos.	Tamaño variable, núcleos hipolobulados, hipercromático. Distribución paratrabecular. Agregados densos.

Tabla 3.3. Criterios de mielofibrosis post-trombocitemia esencial según *International Working Group* for MPN *Research and Treatment* (IWG-MRT)

Criterios obligatorios
1. Diagnóstico previo de TE según criterios de la OMS. **2.** Fibrosis medular grado ≥ 2.
Criterios adicionales (se necesitan ≥2)
1. Anemia (reducción ≥ 2 g/dl de Hb sobre el valor basal). **2.** Síndrome leucoeritroblástico en frotis de sangre periférica. **3.** Aparición de esplenomegalia o incremento ≥ 5cm sobre el valor basal. **4.** Desarrollo de síntomas constitucionales (pérdida de >10% de peso en 6 meses, fiebre no explicable y sudoración nocturna). **5.** Presencia de LDH elevada.

3.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Debido a que el tratamiento actual de la TE tiene como objetivo disminuir el riesgo de trombosis, tradicionalmente la estratificación del riesgo en estos pacientes considera exclusivamente el riesgo trombótico, frente a otros que también emergen en el transcurso de la enfermedad como el riesgo de sangrado, el de progresión a mielofibrosis o el de transformación leucémica.

3.3.1. FACTORES DE RIESGO TROMBÓTICO Y DE SANGRADO

El sistema pronóstico tradicional categoriza a los pacientes con TE en base a la edad y a la historia de trombosis previa en: alto riesgo (si edad ≥ 60 años y/o historia de trombosis previas) y bajo riesgo (en <60 años y ausencia de historia de trombosis).

Se ha descrito un nuevo sistema de estratificación del riesgo en TE (*International Prognostic Score for ET, IPSET*) en el que se incluyen, además de los ya conocidos, otros dos factores de riesgo adicionales: la mutación *JAK2*V617F y los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), en concreto la hipertensión arterial, la diabetes y el tabaquismo activo. Siguiendo este sistema, los enfermos son categorizados en tres grupos (bajo, intermedio o alto riesgo) según la puntuación sea menor, igual o mayor a 2 (Tabla 3.4).

Tabla 3.4. Estratificación del riesgo trombótico en TE (IPSET)

Peso de cada factor de riesgo	Riesgo (puntos)	Probabilidad de trombosis
Edad ≥ 60 (HR 1,50; 1punto)		
FRCV (HR 1,56; 1 punto)	Bajo: 0-1 punto	1,03% pacientes/año
Trombosis previa (HR 1,93; 2 puntos)	Intermedio: 2 puntos	2,35% pacientes/año
Mutación *JAK2*V617F (HR 2,04; 2 puntos)	Alto: ≥ 3 puntos	3,56% pacientes/año

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HR: hazard ratio; IPSET: International Prognostic Score of Thrombosis-Essential Thrombocythemia.

En las últimas recomendaciones de la *European LeukemiaNet* se recomienda el uso del IPSET-Trombosis, lo que implica considerar la presencia de factores de riesgo cardiovascular y el genotipo para estratificar a los pacientes y decidir el tratamiento. Finalmente, en una revisión del IPSET se ha propuesto la existencia de un grupo de muy bajo riesgo, definido por la ausencia de los 4 factores de riesgo incluidos en el IPSET, en el que la incidencia de trombosis es similar a la de la población general.

Aunque algunos estudios han mostrado que la leucocitosis es un predictor independiente de riesgo trombótico, esta información no se ha incorporado a los sistemas de estratificación del riesgo actualmente vigentes.

En relación al riesgo de sangrado, aunque no existe una asociación clara entre recuento de plaquetas y la aparición de eventos vasculares, la trombocitosis extrema puede asociarse a una enfermedad de von Willebrand adquirida y, por tanto, a tendencia al sangrado. Según la ELN, se considera trombocitosis extrema la presencia de un recuento plaquetario > 1500×10^9/L. Además, tanto la hemorragia previa como el uso de aspirina y anticoagulantes son factores de riesgo de hemorragia.

3.3.2. FACTORES DE RIESGO DE TRANSFORMACION A MIELOFIBROSIS Y LEUCEMIA AGUDA. PREDICCION DE SUPERVIVENCIA

La evolución a mielofibrosis (MF) forma parte de la historia natural de la TE (MF post-TE). Así, el

tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico es en sí mismo un factor de riesgo de progresión. En un estudio de casi 1.000 pacientes con diagnóstico de TE y MF prefibrótica, los factores de riesgo de transformación mielofibrótica incluyeron la histología de MF prefibrótica, la edad avanzada y la anemia, siendo la presencia de la mutación *JAK2V*617F un factor protector. En este mismo trabajo, la histología de MF prefibrótica, la trombosis previa y la trombocitosis extrema fueron factores de riesgo de progresión a leucemia. La presencia de mutación en *CALR* se asocia a mayor riesgo de evolución a MF.

Más recientemente, las variantes o mutaciones somáticas en determinados genes implicados en neoplasias mieloides (*EZH2, IDH1, IDH2, ASXL1, PHF6, CUX1, ZRSR2, SRSF2, U2AF1, KRAS, NRAS, GNAS, CBL, RUNX1, STAG2, BCOR, SH2B3, SF3B1* y *TP53*) han mostrado tener impacto en la supervivencia libre de mielofibrosis y leucemia y en la supervivencia global.
El International Prognostic Score for ET para la predicción de supervivencia (IPSET-supervivencia) es un modelo desarrollado a partir de una serie de 867 pacientes con TE-criterios OMS (excluidas las MF prefibróticas). Según este modelo, la edad (≥ 60 años, 2 puntos), la trombosis previa (1 punto) y la leucocitosis (>11 x 10^9/L, 1 punto) tienen impacto en la supervivencia. En la actualidad existen diferentes modelos predictivos que para establecer el pronóstico combinan las variantes/mutaciones adicionales en los genes mieloides mencionados anteriormente con diferentes variables clínicas como el *Mutation-Enhanced International Prognosis System for ET* y *MPN Personalised Risk Calcuylator*, existiendo una aplicación online gratuita para este último https://www.sanger.ac.uk/science/tools/progmod/progmod/

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.

La decisión de tratamiento se tomará en función de la edad, presencia de sintomatología microvascular, factores de riesgo cardiovascular, cifra de plaquetas y genotipo.

3.4.2. ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO AJUSTADO AL RIESGO

Pacientes menores de 60 años sin historia de trombosis/hemorragia y plaquetas < 1500x10^9/L

Se consideran de bajo riesgo y no son candidatos a citorreducción ya que la incidencia de trombosis es similar a la de la población general. Además, la administración de antiagregantes en pacientes que no reciben tratamiento citorreductor puede incrementar el riesgo de hemorragia especialmente cuando las plaquetas son > 1.000x10^9/L.

Tendremos en cuenta las siguientes consideraciones:

- Pacientes con mutación *JAK2V*617F
  - Plaquetas < 1.000x10^9 y FRCV bien controlados: ácido acetilsalicílico a dosis bajas (100 mg/día), realizando controles cada 6 meses.
  - FRCV mal controlados y/o plaquetas > 1.000x10^9/L: citorreducción (peg-interferón en < 50 años, hidroxiurea/anagrelide mayores de 50 años)
- Otros genotipos
  - En ausencia de FRCV y clínica microvascular: abstención.
  - FRCV mal controlados o clínica microvascular: AAS si plaquetas < 1.000x10^9. Citorreducción si plaquetas >1000x10^9.

Pacientes mayores de 60 años y/o con historia de trombosis/hemorragia y/o plaquetas > 1500x10^9/L

Se consideran de alto riesgo y está indicada la citorreducción cuando presentan cualquiera de estos factores bien al diagnóstico o durante la evolución. También está indicada la citorreducción en los pacientes de bajo riesgo con persistencia de sintomatología microvascular a pesar de AAS. La modalidad de citorreducción se escogerá en función de la edad del paciente:

- Menores de 50 años: peg-interferón. En pacientes con trombosis o hemorragia grave se iniciará hidroxiurea y se hará el paso a interferón una vez que se haya controlado la cifra de plaquetas.
- 50-60 años: hidroxiurea o anagrelida
- Mayores de 60 años: hidroxiurea.

Aunque no se ha demostrado que la normalización de la cifra de plaquetas se traduzca en una reducción del riesgo de trombosis, el objetivo general es conseguir una cifra de plaquetas mantenida < 400x10^9/L. Este aspecto es especialmente importante en aquellos pacientes con historia de trombosis grave (AVC, IAM, isquemia de EEII, TVP/TEP, trombosis esplácnica). En pacientes sin historia de trombosis, en los que para controlar la cifra de plaquetas se producen citopenias o toxicidad extrahematológica, mantener las plaquetas < 600x10^9/L sería un objetivo razonable.

3.4.3. PAUTAS DE TRATAMIENTO CITORREDUCTOR EN PRIMERA LÍNEA

Hidroxiurea: dependiendo del grado de urgencia en reducir la cifra de plaquetas, puede empezarse por 1g/día y ajustar posteriormente la dosis según la respuesta obtenida o bien comenzar por 500 mg/día y aumentar progresivamente la dosis hasta normalizar la cifra de plaquetas. Realizar controles cada 4-6 semanas hasta establecer la dosis necesaria para normalizar las plaquetas. Posteriormente, controles cada 3-6 meses.

Peg-Interferón alfa-2a: dosis inicial de 90 microgramos/semana, que se ajustará posteriormente, al alza o a la baja, según la evolución de los recuentos plaquetarios (por ejemplo, 135

microgramos/semana, 180 microgramos/semana o bien 90 mcg/10 días, 90 mcg/15 días). Al inicio del tratamiento controles cada 4 semanas hasta establecer la dosis de mantenimiento. Administrar preferiblemente por la noche para minimizar la sintomatología pseudogripal y añadir paracetamol los primeros dos días si es necesario. El interferón está contraindicado en pacientes con antecedente de enfermedad autoinmune o enfermedades psiquiátricas graves (depresión mayor, trastorno bipolar, esquizofrenia).

Anagrelida (Xagrid® o anagrelida genérico, comprimidos de 0,5 mg): dosis inicial 0,5 mg/12 horas con posterior ajuste de dosis. Controles cada 4-6 semanas hasta establecer la dosis de mantenimiento. Para ello se irá aumentando la dosis en incrementos de 0.5 mg/día. Es muy importante evitar la ingesta de café y/o bebidas que contengan cafeína o teína ya que potencian los efectos adversos, los más frecuentes son la cefalea y las palpitaciones. El uso de anagrelida está contraindicado en los pacientes con arritmia o insuficiencia cardíaca, así como en mujeres embarazadas.

3.4.4. CRITERIOS DE RESISTENCIA/INTOLERANCIA A LA HIDROXIUREA

Los pacientes que cumplen cualquiera de los siguientes criterios son candidatos a tratamiento de segunda línea. Dado que la resistencia a la hidroxiurea se ha asociado a una supervivencia acortada y un mayor riesgo de transformación a mielofibrosis y/o leucemia aguda, es importante hacer una reevaluación de la enfermedad teniendo en cuenta las características del paciente (edad, comorbilidades, factores de riesgo).

- Plaquetas > 600 x 10^9/L a pesar de 2 g/día de HU durante 3 meses o a la máxima dosis tolerada.
- Plaquetas > 400 x 10^9/L y leucocitos < 2.5 x 10^9/L a cualquier dosis de HU.
- Plaquetas > 400 x 10^9/L y Hb < 100 g/L a cualquier dosis de HU.
- Úlceras cutáneas u otra toxicidad mucocutánea inaceptable.
- Fiebre relacionada con la HU.

3.4.5. TRATAMIENO DE SEGUNDA LÍNEA

En pacientes con resistencia/intolerancia a la hidroxiurea se recomienda el uso de anagrelida o peg-interferón. Se escogerá entre ambos en función de la edad y las características del paciente. Se recomienda el uso de peg-interferón en pacientes jóvenes y en la TE con mutación en *CALR*.

En pacientes que han recibido anagrelida en primera línea se aconseja hidroxiurea o peg-interferón.

En pacientes tratados con peg-interferón en primera línea se aconseja hidroxiurea o anagrelida.

En personas de edad avanzada o con una corta expectativa de vida con resistencia/intolerancia a la hidroxiurea se puede considerar el uso de busulfán. Debería restringirse fundamentalmen-

te a pacientes con úlceras cutáneas por hidroxiurea. De forma general, es prudente evitarlo en pacientes con citopenias bajo hidroxiurea o con mutaciones adicionales asociadas a transformación leucémica (*ASXL1, TP53, SRSF2, IDH1, IDH2*) por lo que sería aconsejable realizar un estudio de NGS previo. Busulfán (comprimidos 2 mg): dosis inicial 2 mg/día. Se realizarán controles cada 6-8 semanas y se suspenderá si cifra de plaquetas < $150x10^9$/L o leucocitos < $4x10^9$/L. Posteriormente controles cada 3-4 meses y reiniciar cuando la cifra de plaquetas sea > $600x10^9$/L.

3.4.6. OTRAS MEDIDAS Y CONSIDERACIONES

Control de los factores de riesgo vascular: ver capítulo 7.1.

AAS: siempre que no exista contraindicación para la aspirina (historia de sangrado, alergia, anticoagulación) y las plaquetas sean inferiores a 1.000 $x10^9$/L, el tratamiento citolítico se complementará con AAS a dosis bajas (100 mg/día). Se recomienda evitar la combinación de anagrelida y AAS.

Anticoagulación: ver capítulo 7.2.

Pacientes con mutación en *CALR*: los pacientes con TE *CALR*-mutada tienen unas características singulares que los diferencian claramente de la TE *JAK2*V617F-positiva: recuentos plaquetarios más elevados con mayor frecuencia de trombocitosis > $1.000x10^9$/L, leucocitos normales, cifra de Hb más baja, mayor frecuencia de anemización al instaurar tratamiento citorreductor, menor riesgo de trombosis y una tendencia a la transformación mielofibrótica. Dado el menor riesgo de trombosis, los objetivos del tratamiento van encaminados fundamentalmente a controlar los síntomas y la cifra de plaquetas. Se ha descrito una menor eficacia de los tratamientos citorreductores convencionales y una mayor frecuencia de resistencia/intolerancia a la hidroxiurea que en otros genotipos (especialmente citopenias y úlceras cutáneas). Por ello, en pacientes sin historia de trombosis que requieren dosis altas de hidroxiurea y/o anagrelida para controlar la cifra de plaquetas, mantenerlas < $600x10^9$/L sería un objetivo razonable. En series con un número limitado de pacientes se ha descrito una mayor eficacia del peg-interferón alfa2a por lo que se aconseja utilizarlo como primera línea en pacientes jóvenes y como segunda línea en pacientes con resistencia/intolerancia a la hidroxiurea.

3.5. BIBLIOGRAFÍA

1. *Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.*

2. *Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. Blood. 2017;129(6):667–79.*

3. *Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2019;94(1):133–43.*

4. *Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018;32(5):1057-69.*

5. *Besses C, Hernández-Boluda JC, Pérez Encinas M, et al. Current opinion and consensus statement regarding the diagnosis, prognosis, and treatment of patients with essential thrombocythemia: a survey of the Spanish Group of Ph-negative Myeloproliferative Neoplasms (GEMFIN) using the Delphi method. Ann Hematol. 2016;95(5):719-32.*

6. *Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. N Engl J Med. 2018;379(15):1416-30.*

7. *Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood. 2012;120(26):5128-33.*

8. *Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. Am J Hematol. 2016;91(4):390-4.*

9. *Tefferi A, Pardanani A. Essential Thrombocythemia. N Engl J Med. 2019;381(22):2135-44.*

10. *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; 116:1205-10.*

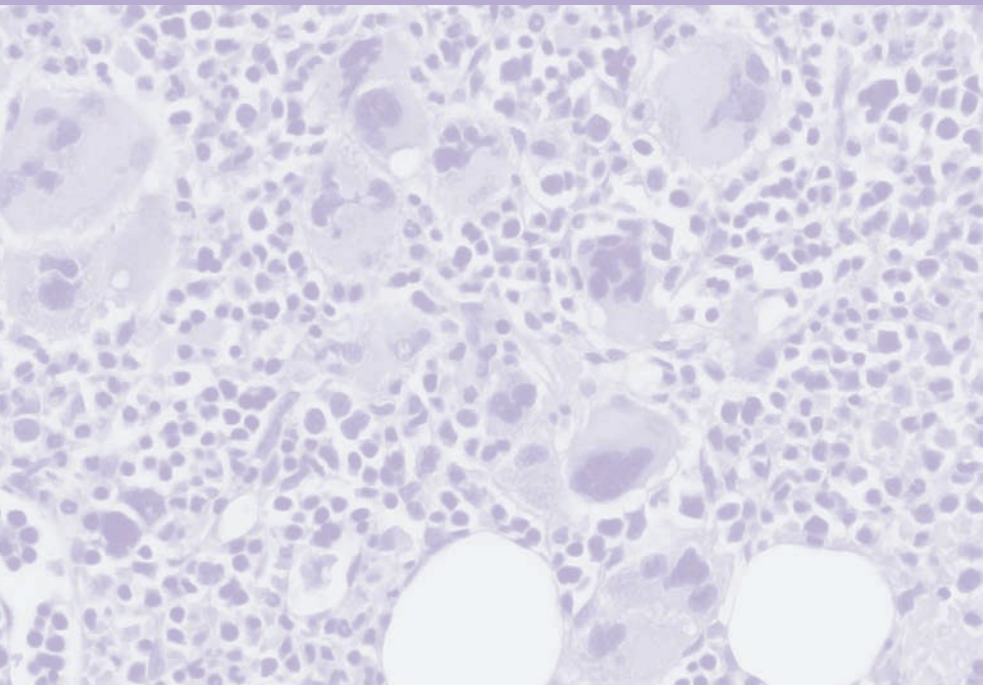
11. *Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N Engl J Med. 1995;332(17):1132-36.*

12. *Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high- risk essential thrombocythemia. N Engl J Med 2005; 353: 33-45.*

13. *Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. Blood 2013;121: 1720-28.*

14. *Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. Blood. 2019;134(18):1498-509.*

4



POLICITEMIA VERA

Dr. Alberto Álvarez Larrán
Servicio de Hematología. Hospital Clínic, Barcelona

Dra. Francisca Ferrer Marín
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia

Dr. Valentín García Gutiérrez
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Dr. Miguel Piris-Villaespesa
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

4. POLICITEMIA VERA

4.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios diagnósticos de la policitemia vera (PV), vigentes en el momento actual, fueron revisados por la OMS en 2017 (Tabla 4.1).

Tabla 4.1. Criterios de la OMS 2017 para el diagnóstico de la policitemia vera

Criterios mayores
1. Hemoglobina >16,5 g/dL en hombres, >16,0 g/dL en mujeres ó Hematocrito >49% en hombres/ Hematocrito >48% en mujeres o masa eritrocitaria aumentada*
2. Biopsia de médula ósea que demuestre una hipercelularidad trilineal (panmielosis), para la edad del paciente, con proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica.
3. Presencia de la mutación *JAK2* V617F u otra mutación activadora de *JAK2*, como las del exón 12.
Criterios menores
1. Eritropoyetina sérica por debajo del valor de referencia normal.

Para el diagnóstico se requiere la presencia de los 3 criterios mayores o la presencia de los dos primeros criterios mayores junto el criterio menor.**

* Elevación de la masa eritrocitaria mayor del 25% del límite superior de la normalidad.

**El criterio número 2 (biopsia de médula ósea) puede no ser necesario en caso de eritrocitosis mantenida definida como niveles de hemoglobina >18.5 g/dl en hombres (hematocrito 55.5 %) o >16.5 g/dL en mujeres (hematocrito 49.5%) en caso de estar presentes el criterio 3 y el criterio menor. Sin embargo, formas iniciales de presentación de mielofibrosis (en torno al 20%) pueden ser detectadas únicamente mediante la realización de biopsia de médula ósea; pudiendo estos hallazgos estar relacionados con una mayor rapidez de progresión a mielofibrosis establecida (MF post-PV).

La principal novedad con respecto a la clasificación anterior fue la disminución de puntos de corte de hemoglobina y hematocrito con la finalidad de disminuir la proporción de pacientes infradiagnosticados en caso de no realizar masa eritrocitaria (entidad conocida como PV enmascarada). Estos pacientes deben cumplir otros criterios mayores para el diagnóstico de PV, como son la presencia de mutaciones activadoras del gen *JAK2* y una biopsia de médula ósea compatible con PV. En caso de presentar criterios de eritrocitosis según la clasificación OMS 2017 (hemoglobina >18.5 g/dl en hombres (hematocrito 55.5 %) o >16.5 g/dL en mujeres (hematocrito 49.5%), la realización de estudio de médula ósea puede omitirse, si bien es importante conocer que la presencia de fibrosis puede aportar valor pronóstico.

4.2. PRUEBAS INICIALES Y DE SEGUIMIENTO

4.2.1. CRITERIOS DE SOSPECHA

Está indicado el estudio para confirmar/descartar la existencia de una policitemia vera cuando el hematocrito es > 0.48/l/l en mujeres y >0.51 l/l en hombres. El incremento en el número de hematíes, la microcitosis, la ferropenia y la coexistencia de leucocitosis y trombocitosis apoyan la sospecha de policitemia vera. En pacientes con historia de trombosis el estudio debe realizarse sin demora.

Otro dato a tener en cuenta es el debut en forma de trombosis de localización atípica. En torno a un 15% de los pacientes con trombosis venosa portal y hasta un 50% de los pacientes con Budd-Chiari tienen la mutación de *JAK2*V617F. En estos casos se debe sospechar la presencia de una neoplasia mieloproliferativa e iniciar el proceso de despistaje, incluso si no aparecen alteraciones en el hemograma.

4.2.2. PRUEBAS INICIALES

El estudio del paciente con poliglobulia incluye las pruebas específicas para el diagnóstico de policitemia vera y, dada la alta prevalencia de poliglobulia en la población general, el despistaje de causas secundarias

- **Anamnesis**: la existencia de prurito acuagénico, clínicia microvascular (especialmente la eritromelgia) y la historia de trombosis apoyan la sospecha de policitemia vera. Es muy importante hacer una anamnesis dirigida para descartar causas secundarias de poliglobulia (tabaquismo, clínica de neumopatía crónica, síndrome apnea obstructiva del sueño, exposición laboral a humo, toma de andrógenos, ejercicio físico en altura, etc). Antecedentes trombóticos y/o hemorrágicos. Antecedentes de eritrocitosis familiar.
- **Exploración física**: la existencia de hepato-esplenomegalia apoya el diagnóstico de policitemia vera. Descartar signos de insuficiencia respiratoria crónica (medir la saturación arterial de O_2). Medición de la presión arterial.
- **Hemograma completo**: con recuento diferencial y morfología de sangre periférica.
- **Perfil bioquímico con glucemia, perfil lipídico, ácido úrico, LDH, ferritina, vitamina B12 y pruebas básicas de hemostasia**.
- **Eritropoyetina sérica** (antes de iniciar flebotomías).
- **Mutación *JAK2*V617F.**
- **Biopsia de médula ósea**: cuando la Hb < 185 g/l en el hombre o < 165 g/l en la mujer.
- **Determinación de la masa eritrocitaria por métodos isotópicos**: para la demostración de la existencia de eritrocitosis absoluta cuando la Hb < 185 g/l en el hombre o < 165 g/l en la mujer.

Otras pruebas a considerar individualmente:

- **Mutaciones en el exón 12**: en caso de negatividad de *JAK2*V617F y sospecha de PV (poliglobulia con eritropoyetina sérica baja).

- **Panel NGS mieloide**: es más sensible que la secuenciación sanger para detectar mutaciones del exón 12 y permite detectar mutaciones patogénicas del gen *JAK2* en localizaciones diferentes a las habituales (ver capítulo 2). Además, la NGS permite detectar mutaciones en otros genes implicados en patología mieloide de importante valor pronóstico.
- **Ecografía abdominal**: para documentar esplenomegalia no palpable o disponer de una medición basal objetiva, también para descartar quistes renales causantes de eritrocitosis secundaria.

4.2.3. PRUEBAS DE SEGUIMIENTO

Una vez conseguido un hematocrito igual o inferior al 45%, los controles pueden espaciarse a cada 3-4 meses. Es importante interrogar en cada visita sobre la presencia de síntomas generales y específicos (tales como el prurito), así como sobre la adherencia al tratamiento citorreductor y la tolerancia al mismo (úlceras cutáneas u otra toxicidad extrahematológica como neumonitis, o diarrea). En caso de incremento del tamaño del bazo, reducción del requerimiento de flebotomías o de la dosis de mantenimiento del fármaco citorreductor o aparición de síndrome leucoeritroblástico en el frotis de sangre periférica, se debe realizar una biopsia de médula ósea para descartar una mielofibrosis secundaria. Los criterios diagnósticos de la mielofibrosis post-policitémica se detallan en la Tabla 4.2 En este sentido, diversos trabajos han sugerido la utilidad de la monitorización de la carga alélica de la mutación V617F de *JAK2* para predecir la evolución a MF ya que la gran mayoría de pacientes con MF post-PV tienen una carga mutacional > 50%.

4.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN POLICITEMIA VERA

Las complicaciones trombóticas y hemorrágicas constituyen la principal causa de morbi-mortalidad en la policitemia vera (PV). En el registro español de PV, sobre un total de 890 pacientes, el 20% de los enfermos tenía antecedente de trombosis y un 9% la presentó en el momento del diagnóstico de la PV. En los pacientes tratados con hidroxiurea el riesgo estimado de trombosis fue del 10% y del 16% a los 5 y 10 años de seguimiento, respectivamente.

Por tanto, el objetivo principal del tratamiento de la PV es la prevención de los eventos cardiovasculares trombóticos y hemorrágicos, sin incrementar el riesgo de transformación a mielofibrosis (~10% a los 10 años) o leucemia aguda (~5% a los 10 años) ni el desarrollo de neoplasias sólidas secundarias (~20%). La mediana de supervivencia global (~14 años en el registro sueco) aumenta en los pacientes con un tratamiento adecuado comparativamente a los que no reciben ningún tipo de tratamiento debido a la prevención de episodios trombóticos recurrentes.

4.3.1. FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS Y HEMORRAGIA

La estratificación clásica del riesgo trombótico en PV se basa en la edad y en la historia de trombosis, separando a los enfermos en riesgo bajo (<60 años sin historia de trombosis) y riesgo alto (≥ 60 años y/o historia de trombosis). Según las recomendaciones de la ELN, la presencia de cualquiera de estos dos factores de riesgo representa una indicación de tratamiento citorreductor.

En los últimos años, numerosos trabajos avalan un papel clave de los leucocitos en el proceso trombogénico. Sin embargo, una categoría de riesgo intermedio que incluyera pacientes jóvenes con leucocitosis o FRCV, en ausencia de trombosis previas, no ha sido formalmente validada.

Tabla 4.2. Estratificación del riesgo en policitemia vera

Factor de riesgo	Grupo de riesgo
Edad < 60 años y no historia de trombosis	Bajo
Edad ≥ 60 años y/o historia de trombosis	Alto

Una cifra de plaquetas >1.500 x 10^9/l se correlaciona con mayor riesgo de hemorragia (por enfermedad adquirida de von Willebrand) y es indicación de inicio de tratamiento citorreductor. El uso de antiagregantes (aspirina) acentúa este riesgo.

4.3.2. FACTORES DE RIESGO DE TRANSFORMACION A MIELOFIBROSIS, LEUCEMIA Y SUPERVIVENCIA

En un estudio internacional que incluyó 1.545 pacientes con PV, los factores desfavorables para la supervivencia fueron la edad, leucocitosis, historia de trombosis venosa y cariotipo anómalo. Se propuso un modelo pronóstico que incluyó los tres primeros factores identificando 3 grupos de riesgo: alto, intermedio y bajo con supervivencias medianas de 11, 19 y 28 años respectivamente (Tabla 4.3).

Tabla 4.3. Estratificación del riesgo de supervivencia en policitemia vera

Factor de riesgo	Puntuación
Edad ≥ 67 años	5
Edad 57 - 66 años	2
Leucocitos ≥ 15 x10^9/L	1
Trombosis venosa previa	1

Bajo riesgo (puntuación 0; mediana supervivencia 28 años).
Riesgo intermedio (puntuación 1 ó 2; mediana supervivencia 19 años).
Alto riesgo (puntuación ≥3; mediana supervivencia 11 años).

En cuanto a los factores de riesgo leucémico, la edad avanzada, la leucocitosis y las anomalías en el cariotipo se han descrito de forma recurrente en distintos estudios. La carga alélica de *JAK2V*617F >50% se asocia a mayor riesgo de progresión a mielofibrosis. Más recientemente, se han descrito variantes/mutaciones en genes distintos a *JAK2* (*ASXL1, SRSF2,* e *IDH2*) que tienen un impacto en la supervivencia global y supervivencia libre de progresión (a mielofibrosis o leucemia).

En un estudio del registro sueco que incluyó 9.285 pacientes con NMPs y 35.769 controles aparejados por edad y sexo se demostró una mayor mortalidad en los pacientes con NMPs. Este exceso de mortalidad se debió al mayor riesgo de neoplasias hematológicas y, entre los más jóvenes, al desarrollo de complicaciones vasculares cardíacas y cerebrales.

Tabla 4.4. Factores de riesgo en policitemia vera

Trombosis	Hemorragia	Mielofibrosis	SMD/LAM	Supervivencia
Edad > 60 años	Plaquetas >1500 x 109/l	JAK2V617F> 50%	Edad	Resistencia a HU
Historia de trombosis	Antiagregantes	Grado de fibrosis al diagnóstico	Leucocitosis	Leucocitosis persistente
FRCV		Citopenias	Melfalán, clorambucilo, pipobroman, HU*	Busulfan, P32, clorambucilo, pipobroman
Leucocitosis		Duración de la enfermedad	Citopenias	Mutaciones adicionales**
JAK2V617F> 50%		Mutaciones adicionales**	Mutaciones adicionales**	
Ausencia de citorreducción				
Mutación en DNMT3A, TET2, ASXL1				

FRCV: factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, hipercolesterolemia). MO: médula ósea. HU: hidroxiurea. SP: sangre periférica. EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer.* PVSG: *Policitemia Vera Study Group*; FPSG: *French Polycythemia Study Group.*
*El potencial leucemógeno de la hidroxiurea no ha sido demostrado, si bien algunos autores recomiendan su uso con precaución o un tratamiento alternativo (interferón) en pacientes muy jóvenes (<40 años).
***ASXL1, SRSF2, IDH2.*

4.4 TRATAMIENTO DE LA POLICITEMIA VERA

4.4.1. PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

Se basa en reducir rápidamente la masa eritrocitaria mediante sangrías, administrar antiagregantes a dosis bajas y corregir de forma estricta los factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y tabaquismo.

El estudio ECLAP, realizado en pacientes con PV en su mayoría sin antecedente de trombosis,

demostró que la adición de AAS (100 mg/día) al tratamiento estándar (sangrías o citorreducción) era eficaz en la prevención primaria de trombosis. En los pacientes con historia de trombosis arterial están indicados los antiagregantes plaquetarios como profilaxis secundaria de trombosis, usándose en estos casos tanto el AAS como el clopidogrel, según la patología.

Estudios observacionales clásicos y un estudio aleatorizado han demostrado que la incidencia de trombosis es más baja en los pacientes que mantienen un hematocrito por debajo del 45% por lo que éste debe ser el objetivo de tratamiento cualquiera que sea la modalidad terapéutica seleccionada.

4.4.1.1. FLEBOTOMÍAS

Su objetivo es reducir de forma rápida el riesgo trombótico asociado a la hiperviscosidad y al enlentecimiento del flujo sanguíneo como consecuencia del aumento de la masa eritrocitaria. Se efectúan a razón de 450 mL una o dos veces a la semana días hasta conseguir un hematocrito inferior a 0,45 L/L. Alternativamente se puede utilizar la eritroaféresis. Dicho procedimiento permite ajustar la cantidad de hematíes a eliminar sin alterar la volemia por lo que estaría especialmente indicado en pacientes de edad muy avanzada o con problemas cardiovasculares, así como cuando se requiere un elevado número de flebotomías para lograr el control de hematocrito. En los pacientes considerados de bajo riesgo (edad < 60 años sin historia de trombosis o hemorragia) las flebotomías constituyen el tratamiento de elección para mantener el hematocrito < 45%. En el caso de desarrollo de síntomas graves por ferropenia se aconseja suplementar con hierro oral siempre con un control estrecho del hematocrito (máximo en 4 semanas).

4.4.2. TRATAMIENTO CITORREDUCTOR DE PRIMERA LÍNEA

Está indicada la administración de agentes citolíticos en caso de:
- Edad > 60 años.
- Trombosis.
- Hemorragia grave.
- Trombocitosis intensa (> 1-500 x 10^9/L).
- Esplenomegalia dolorosa.
- Sintomatología microvascular que no se controla con antiagregantes.
- Síntomas constitucionales.
- Prurito acuagénico intenso que no responde a antihistamínicos.
- Requerimientos frecuentes de flebotomías (> 10 en un año) o mala tolerancia.
- Leucocitosis marcada (>15x10^9/L).
- Empeoramiento del hematocrito tras la administración de hierro.

4.4.2.1. HIDROXIUREA

Actualmente, la hidroxiurea es el agente citorreductor más utilizado en el tratamiento de la PV y constituye el tratamiento de elección en primera línea. La dosis inicial es 500-1.000 mg/día con

posterior ajuste de dosis según los valores del hemograma. La hidroxiurea consigue un control adecuado de la enfermedad en el 90% de pacientes. Suele tolerarse bien, no obstante un 11% de los pacientes presenta intolerancia generalmente en forma de úlceras cutáneas o intolerancia gastrointestinal.

4.4.2.2 INTERFERÓN ALFA PEGILADO

Estudios en fase II que incluyeron un reducido número de pacientes han mostrado que el interferon alfa-2a pegilado consigue un 70-95% de respuestas hematológicas completas así como un notable número de respuestas moleculares, todo ello acompañado de una baja tasa de complicaciones trombóticas y adecuada tolerancia. Existe una nueva formulación de interferón pegilado (ropeginterferon) que permite una dosificación bisemanal. El estudio PROUD-PV que comparó ropeginterferón frente a hidroxiurea, como tratamiento de primera línea en la PV, mostró una mayor eficacia a 3 años del ropeginterferón en términos de respuesta hematológica completa y respuesta molecular.

Mientras no esté disponible el ropeginterferón, se puede utilizar el interferon alfa-2a pegilado a una dosis inicial de 90 microgramos/semana, que se ajustará posteriormente, al alza o a la baja, según el hematocrito y los recuentos plaquetarios. El interferón está contraindicado en pacientes con antecedente de enfermedad autoinmune o enfermedades psiquiátricas graves (depresión mayor, trastorno bipolar, esquizofrenia).

4.4.3. CRITERIOS DE RESISTENCIA/INTOLERANCIA A LA HIDROXIUREA

Los pacientes que cumplen cualquiera de los siguientes criterios son candidatos a tratamiento de segunda línea:

- Necesidad de flebotomías para mantener el hematócrito < 0,45 L/L a pesar de 3 meses de tratamiento con 2g/día de hidroxiurea o a la dosis máxima tolerada.
- Mieloproliferación incontrolada definida como leucocitosis > $10x10^9$/L y trombocitosis > $400x10^9$/L a pesar de 3 meses de tratamiento con 2g/día de hidroxiurea o a la dosis máxima tolerada.
- Esplenomegalia masiva a pesar de 3 meses de tratamiento con 2g/día de hidroxiurea o a la dosis máxima tolerada.
- Desarrollo de citopenias (Hb < 100 g/L, neutropenia < $1x10^9$/L, trombocitopenia < $100x10^9$/L) a la dosis mínima de hidroxiurea para mantener la respuesta.
- Ulceras cutáneas o toxicidad extra-hematológica inaceptable a cualquier dosis de hidroxiurea.

La resistencia a la hidroxiurea se ha asociado a una supervivencia acortada y a un mayor riesgo de transformación a mielofibrosis y/o leucemia aguda. Es importante hacer una reevaluación de la enfermedad, siempre teniendo en cuenta las características del paciente (edad, comorbilidades, factores de riesgo).

4.4.4. TRATAMIENTO CITORREDUCTOR DE SEGUNDA LÍNEA

El tratamiento de elección en pacientes con resistencia/intolerancia a la HU y en aquellos que presenten prurito incoercible es el ruxolitinib.

En pacientes jóvenes (menores de 60 años) con resistencia/intolerancia a la hidroxiurea puede utilizarse el peginterferón si no lo han recibido previamente.

En personas de edad avanzada o con una corta expectativa de vida se puede considerar el uso de busulfán.

4.4.41. RUXOLITINIB

Ruxolitinib ha sido aprobado como tratamiento de la PV en pacientes que presentan resistencia o intolerancia a la hidroxiurea. Los resultados del estudio aleatorizado RESPONSE demostraron la superioridad de ruxolitinib frente a la mejor terapia disponible. El 60% de los pacientes tratados con ruxolitinib consiguieron controlar el hematocrito sin necesidad de flebotomías, en la mayoría de los casos de forma mantenida. Además, una importante proporción de pacientes presentó una mejoría significativa de los síntomas asociados a la enfermedad, especialmente el prurito, y también lograron reducir el tamaño de la esplenomegalia. La dosis inicial es 10 mg/12 horas con posterior ajuste de dosis para conseguir el control del hematocrito (< 45%). No se debe incrementar la dosis en caso de trombocitosis persistente, en ese caso es mejor asociar dosis bajas de anagrelida. El ruxolitinib es un fármaco inmunosupresor por lo que está contraindicado en pacientes con neoplasia activa. En caso de historia de cáncer cutáneo no melanoma como carcinoma escamoso y basocelular (muy frecuente en pacientes de edad avanzada que han recibido hidroxiurea durante muchos años) habrá que realizar un control estrecho para detectar la aparición de nuevas lesiones y tratarlas precozmente. Debe usarse con precaución en pacientes con historia reciente de neoplasia o infecciones de repetición.

4.4.4.2. BUSULFÁN

El busulfán puede lograr una mielodepresión prolongada a dosis bajas. Su mayor inconveniente reside en su potente acción alquilante lo cual conlleva un elevado riesgo de aplasia medular y leucemia aguda. Debería restringirse fundamentalmente a pacientes de edad avanzada con úlceras cutáneas por hidroxiurea. De forma general, es prudente evitarlo en pacientes con citopenias bajo hidroxiurea o con mutaciones adicionales asociadas a transformación leucémica (*ASXL1, TP53, SRSF2, IDH1, IDH2*) por lo que sería aconsejable realizar un estudio de NGS previo. La dosis habitual es 2 mg/día, con un estrecho control hematológico para suspender el fármaco cuando se consigue la normalización de la cifra de leucocitos y plaquetas (se suspenderá si cifra de plaquetas < $150x10^9$/L o leucocitos < $4x10^9$/L).

4.4.4.3. CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO VASCULAR

Ver capítulo 7.1.

4.4.4.4. TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Ver capítulo 7.2.

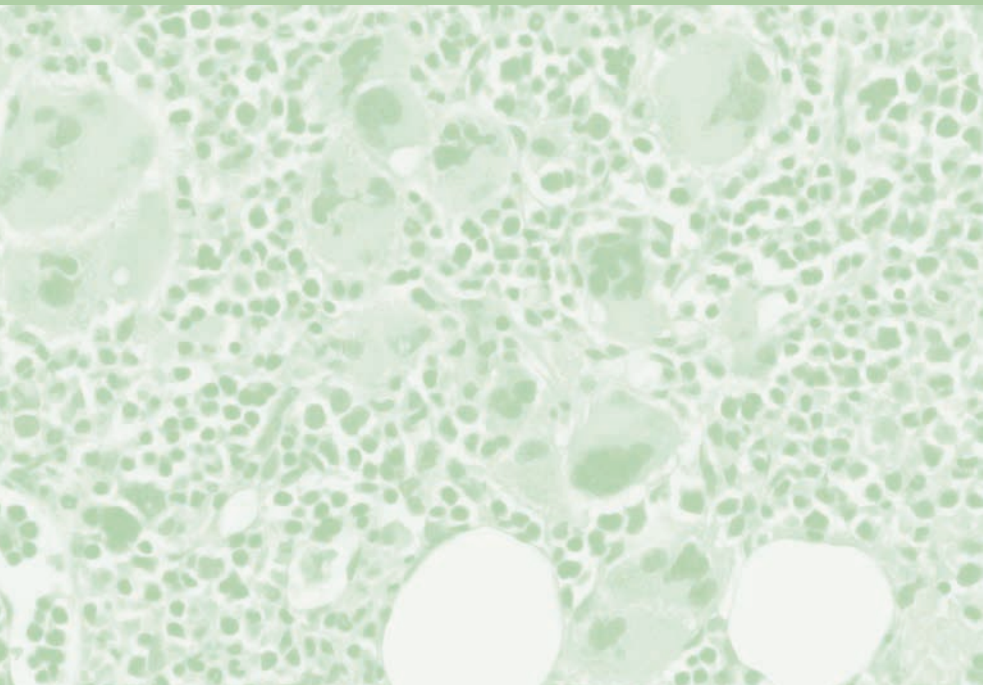
4.4.4.5. MEDIDAS COMPLEMENTARIAS

- Alopurinol si hiperuricemia > 8 mg/dL o inferior con síntomas.
- Prurito: ver capítulo 7.3.
- Los pacientes con PV suelen presentar ferropenia debido a la eritropoyesis aumentada y las sangrías. Debe evitarse en lo posible la administración de hierro por su acción potenciadora de la eritropoyesis. En casos con ferropenia sintomática que requieran tratamiento con hierro oral es necesario realizar un control hematológico estrecho. El empeoramiento del hematocrito tras la ferroterapia constituye actualmente una indicación de tratamiento citorreductor.
- La anagrelida puede ser una opción adecuada, en combinación con flebotomías, en el paciente joven con trombocitosis como único criterio para administrar tratamiento citorreductor. En pacientes que reciben tratamiento con hidroxiurea o con ruxolitinib que presentan trombocitosis de difícil control, la adición de anagrelida podría ser de utilidad.

4.5. BIBLIOGRAFIA

1. *Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-405.*
2. *Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018;32(5):1057-69.*
3. *Lussana F, Carobbio A, Randi ML, Elena C et al. A lower intensity of treatment may underlie the increased risk of thrombosis in young patients with masked polycythemia vera. Br J Haematol 2014;167:541-6.*
4. *Alvarez-Larrán A, Pereira A, Magaz M, et al. Natural history of polycythemia vera and essential thrombocythemia presenting with splanchnic vein thrombosis. Ann Hematol. 2020;99(4):791-8.*
5. *Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact ofJAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. Leukemia. 2010;24(9):1574-9.*
6. *Lupak O, Han X, Xie P, et al. The role of a low erythropoietin level for the polycythemia vera diagnosis. Blood Cells Mol Dis. 2020;80:102355.*
7. *Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. N Engl J Med. 2018;379(15):1416-30*
8. *Alvarez-Larrán A, Ancochea A, Angona A, Pedro C et al. Red cell mass measurement in patients with clinically suspected diagnosis of polycythemia vera or essential thrombocytemia. Haemathologica 2012;97:1704-7.*
9. *Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera.N Engl J Med. 2004;350:114-24.*
10. *Barbui T, Finazzi G, Specchia G et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. New Eng J Med 2013; 368:22-33.*
11. *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;112:3065-72.*
12. *Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropeginterferon alfa-2b Versus Standard Therapy for Polycythaemia Vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): A Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 Trial and Its Extension Study. Lancet Haematol. 2020:e196-e208.*
13. *Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med. 2015;372:426-35*
14. *Alvarez-Larrán A, Martínez-Avilés L, Hernández-Boluda JC, et al. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. Ann Hematol. 2014;93:2037-43.*

5



MIELOFIBROSIS

Dr. Gonzalo Carreño Gómez-Tarragona
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Dr. Francisco Cervantes Requena
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínic, Barcelona

Dr. Juan Carlos Hernández Boluda
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario, Valencia

Dr. Santiago Osorio Prendes
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Dr. José María Raya Sánchez
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife

Dra. María Rozman Jurado
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 en fase inicial/prefibrótica (OMS 2017)

Criterios mayores (se requiere la presencia de todos ellos)
1. Biopsia medular con proliferación de megacariocitos atípicos, sin fibrosis reticulínica > grado 1*, con incremento en la celularidad medular ajustada según la edad, proliferación granulocítica y con disminución de la eritropoyesis en muchos casos.
2. No cumplir los criterios de la OMS para LMC *BCR-ABL1* +, PV, TE, síndromes mielodisplásicos u otras neoplasias mieloides.
3. Demostración de mutación de *JAK2, CALR* o *MPL* o, en ausencia de estas mutaciones, presencia de otro marcador clonal ** o ausencia de leve fibrosis reticulínica medular reactiva ***
Criterios menores (se requiere al menos 1 confirmado en 2 determinaciones consecutivas)
a. Anemia no atribuible a comorbilidad.
b. Leucocitosis $\geq 11 \times 10^9$/L.
c. Esplenomegalia palpable.
d. Aumento del nivel de lactodeshidrogenasa (LDH) sérica por encima del valor superior normal de referencia para cada centro.

* Ver tabla 5.4.

**En ausencia de cualquiera de las tres mutaciones clonales mayores, la búsqueda de otras mutaciones asociadas a neoplasias mieloides (p.ej., *ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1*) ayuda a determinar la naturaleza clonal de la enfermedad.

***Fibrosis reticulínica leve (grado 1) secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otro trastorno inflamatorio crónico, tricoleucemia u otra neoplasia linfoide, cáncer metastático o mielopatía tóxica (crónica).

Tabla 5.2. Criterios diagnósticos de la mielofibrosis primaria en fase establecida (OMS 2017)

Criterios mayores (se requiere la presencia de todos ellos)
1. Biopsia medular con proliferación de megacariocitos atípicos, acompañada de fibrosis reticulínica y/o colágena grados 2 ó 3.*
2. No cumplir criterios de la OMS para TE, PV, LMC *BCR -ABL1*+, síndromes mielodisplásicos u otras neoplasias mieloides.**
3. Demostración de mutación de *JAK2, CALR o MPL* o presencia de otro marcador clonal *** o ausencia o leve fibrosis reticulínica medular reactiva.****
Criterios menores (se requiere al menos 1, confirmado en 2 determinaciones consecutivas)
a. Anemia no atribuible a comorbilidad.
b. Leucocitosis ≥ $11x10^9$/L.
c. Esplenomegalia palpable.
d. Aumento del nivel de lactodeshidrogenasa (LDH) sérica por encima del valor superior normal de referencia para cada centro.
e. Síndrome leucoeritroblástico en sangre periférica.

*Ver tabla 5.4.

**Algunas neoplasias mieloproliferativas crónicas pueden presentarse con monocitosis o desarrollarla durante el curso de la enfermedad; estos casos pueden simular una leucemia mielomonocítica crónica (LMMC); en estos raros casos, una historia previa de NMP excluye la LMMC, mientras que la presencia de características típicas de NMP en la médula ósea y/o las mutaciones clonales mayores (*JAK2, CALR* o *MPL*) van más a favor del diagnóstico de NMP que de LMMC.

***En ausencia de cualquiera de las tres mutaciones clonales mayores, la búsqueda de otras mutaciones asociadas a neoplasias mieloides (p.ej., *ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1*) ayuda a determinar la naturaleza clonal de la enfermedad.

****Fibrosis reticulínica leve (grado 1) secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otro trastorno inflamatorio crónico, tricoleucemia u otra neoplasia linfoide, cáncer metastático o mielopatía tóxica (crónica).

Tabla 5.3. 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 ≥ 2 síntomas constitucionales***		Aparición de ≥ 2 síntomas constitucionales***
**Disminución Hb por debajo de la cifra basal de referencia (considerando edad, sexo y altitud) o pérdida mantenida de requerimiento terapéutico citorreductor o de sangrías.		**Disminución Hb ≥2 g/dL de la cifra basal de referencia (considerando edad, sexo y altitud).

**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 (>37,5ºC).

5.2. PRUEBAS INICIALES Y DE SEGUIMIENTO

5.2.1. PRUEBAS INICIALES

El estudio inicial de sospecha de mielofibrosis (MF) debe permitir tanto confirmar el diagnóstico de la misma como estratificar el pronóstico del paciente de cara a definir el manejo terapéutico.

- **Anamnesis y exploración física**: a destacar síntomas constitucionales (pérdida de peso, sudoración, fiebre), plenitud postprandial o dolor abdominal, prurito, astenia, clínica hemorrágica o infecciosa, historia de trombosis o antecedentes personales o familiares de neoplasia mieloproliferativa. Palpar esplenomegalia o en su ausencia solicitar ecografía abdominal.
- **Analítica**: balance analítico inicial común a las enfermedades hematológicas, incluyendo

frotis de sangre periférica, LDH, ácido úrico, ferritina, vitamina B12 séricos y pruebas básicas de coagulación.

- **Serologías** (VIH, VHC, VHB).
- **Estudios moleculares**: deben estudiarse de forma secuencial siguiendo el siguiente orden: *JAK2*V617F, exón 9 de *CALR* y exón 10 de *MPL*. En aquellos casos negativos para las mutaciones *driver* está indicado el estudio del reordenamiento *BCR-ABL* y la realización de un panel de NGS. La NGS permite detectar mutaciones en localizaciones diferentes a las habituales en los genes *MPL* (exón 4) o *JAK2*, así como mutaciones involucradas en patología mieloide (*TP53, EZH2, IDH1, IDH2, ASXL1, PHF6, CUX1, ZRSR2, SRSF2, U2AF1, KRAS, NRAS, GNAS, CBL, RUNX1, STAG2* y *BCOR*). Con ello no solo confirmaremos la naturaleza clonal de la enfermedad, sino que obtenemos una importante información pronóstica (ver capítulo 2).
- **Aspirado medular con estudio citogenético**: en caso de ausencia de material para estudio citogenético convencional puede solicitarse este en muestra de sangre periférica o realizar FISH de +8, 5q, 7q y 17p.
- **Biopsia medular con tinción de hematoxilina-eosina, reticulina y colágeno**.

5.2.2. PRUEBAS DE SEGUIMIENTO

Durante el seguimiento debemos ser capaces de monitorizar la respuesta al tratamiento, calcular los índices pronósticos dinámicos y detectar precozmente la progresión a leucemia. Para ello es necesario:

- Anamnesis y exploración física.
- Analítica general, con hemograma y bioquímica básica, LDH y ácido úrico y frotis de sangre periférica.
- En caso de sospecha de transformación a leucemia aguda, estudio citológico, citogenético, inmunofenotípico y molecular de la médula ósea y/o de la sangre periférica.

5.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL HISTOLÓGICO

El diagnóstico diferencial histológico de la MFP debe establecerse en primer lugar con el resto de NMP. Para ello resulta imprescindible una observación detallada de la biopsia de médula ósea del paciente. En la actualidad, el método de evaluación del grado de fibrosis medular más utilizado es el sistema de gradación propuesto por la OMS, recientemente modificado (Tabla 5.4) (Thiele, 2005; Thiele, 2017). En la Tabla 5.5 se recogen las características histopatológicas más destacadas que nos pueden ayudar a diferenciar cada una de estas entidades. Cabe destacar que los hallazgos aquí descritos en ocasiones se solapan y no son plenamente característicos de una entidad en concreto, por lo que el diagnóstico siempre debe hacerse teniendo en cuenta todos los hallazgos clínicos y biológicos del paciente.

Además, el diagnóstico diferencial de la MFP también debe realizarse con las siguientes entidades:

- Neoplasias mielodisplásicas / mieloproliferativas con mielofibrosis (especialmente la leucemia mielomonocítica crónica y la neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa con sideroblastos en anillo y trombocitosis).
- Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y reordenamientos genéticos *PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2*.
- 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.
- Tratamiento con agonistas del receptor de la trombopoyetina.
- Mielofibrosis secundaria a procesos autoinmunes (más frecuentemente lupus eritematoso), osteodistrofia renal, neoplasias hematológicas (linfomas, tricoleucemia, mastocitosis), o no hematológicas (carcinomas).

Tabla 5.4. Sistema de gradación semicuantitativa de la mielofibrosis, según la OMS*

Grado	Descripción
MF-0	Reticulina lineal dispersa sin intersecciones (*crossovers*) que corresponde a la BMO normal.
MF-1	Entramado laxo de reticulina con muchas intersecciones, especialmente en zonas perivasculares.
MF-2	Aumento difuso y denso de reticulina con amplias intersecciones, ocasionalmente con bandas focales de fibras gruesas principalmente consistentes con colágeno, y/o osteosclerosis focal.**
MF-3	Aumento difuso y denso de reticulina con amplias intersecciones y haces gruesos de fibras gruesas consistentes con colágeno, por lo general asociado con osteosclerosis.**

*La densidad de fibras debería determinarse sólo en áreas hematopoyéticas.
**Se recomienda una tinción adicional de tricrómico en los grados MF-2 y MF-3.

Tabla 5.5. Principales características mofológicas en la BMO de las distintas NMP Filadelfia-negativas

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

5.4. SUPERVIVENCIA Y CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

5.4.1. SUPERVIVENCIA

Si bien la 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 la actualidad disponemos de un sistema de clasificación pronóstica inicial, es decir, aplicable en el momento del diagnóstico, el IPSS (*International Prognostic Scoring System*) y un sistema dinámico o DIPSS, que permite reevaluar el pronóstico de los pacientes en cualquier momento de su evolución. Ambos utilizan los mismos factores pronósticos, siendo su única diferencia el mayor peso de la anemia en el DIPSS, sistema pronóstico 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 convencionales de clasificación pronóstica utilizados actualmente en la MF, todos los cuales reconocen la existencia de cuatro grupos de riesgo.

Aunque los anteriores sistemas pronósticos fueron derivados del análisis de pacientes con MF primaria, en la práctica se aplican también a los enfermos con MF secundaria (post-PV y post-TE). Sin embargo, tras observarse que no permitían discriminar de manera adecuada los grupos de riesgo bajo e intermedio en la mielofibrosis secundaria, se diseñó un sistema pronóstico específico para estos pacientes, denominado MYSEC (de mielofibrosis secundaria). Dicho sistema está basado en la asignación de una puntuación variable a los siguientes factores: Hb < 11 g/dL, blastos en sangre periférica $\geq 3\%$, ausencia de mutaciones de *CALR*, plaquetas $< 150 \times 10^9$/L, sintomatología constitucional y edad. El principal inconveniente de este complejo sistema pronóstico radica en el marcado peso que le concede a la edad, lo que hace que la mayoría de pacientes de alto riesgo lo sean por su edad avanzada. Ello convierte a la clasificación pronóstica MYSEC en poco práctica de cara a la decisión del trasplante, por lo que en estos casos se aconseja utilizar no solo el sistema MYSEC sino también otros sistemas pronósticos.

Sin duda, la gran novedad en el terreno del pronóstico de la mielofibrosis es la incorporación de algunas alteraciones moleculares. Todos los estudios confirman la influencia favorable de las mutaciones de *CALR*, lo cual se aplicaría exclusivamente a las mutaciones de tipo 1 (deleciones de 52pb). En el extremo opuesto, los pacientes “triple negativos”, es decir, aquellos sin ninguna de las tres mutaciones MPN-*driver* (*JAK2*, *CALR* y *MPL*), constituirían un grupo de especial mal pronóstico. Por otra parte, dentro de las mutaciones *non-driver*, las que tienen una influencia

desfavorable más clara (denominadas por ello mutaciones de alto riesgo molecular o high-molecular risk) serían las de *ASXL1, SRSF2, EZH2* e *IDH1/2*.

Teniendo en cuenta esta nueva información, se ha propuesto una clasificación pronóstica para la MF cuyo uso fundamental sería en la decisión del trasplante, el denominado sistema MIPSS70 (MIPSS por molecular IPSS y 70 por la edad límite para el trasplante). Dicho sistema pronóstico está basado en factores clínico-hematológicos convencionales y en la presencia de algunas mutaciones y reconoce tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto), con supervivencias medianas de 27.7, 7.1 y 2.3 años, respectivamente. Los factores desfavorables de esta clasificación son: sintomatología constitucional, Hb < 10 g/L, leucocitos > 25 x 10^9/L, blastos circulantes ≥ 2%, fibrosis medular de grado ≥ 2 según la clasificación de la OMS, ausencia de mutación de *CALR* tipo 1, presencia de alguna mutación de alto riesgo (*ASXL1, SRSF2, EZH2,* e *IDH1/2*) y presencia de dos o más de estas mutaciones. Dependiendo de su significación estadística, se asignó en la fórmula un peso pronóstico diferente a cada uno de ellos. Un inconveniente para la aplicación práctica de la clasificación MIPSS70 es que no todos los centros disponen de las técnicas necesarias para estudiar las alteraciones moleculares requeridas para su cálculo. Por otra parte, el impacto pronóstico de éstas quedaría restringido a una minoría de enfermos. Por ello, por el momento, en la práctica clínica la evaluación pronóstica de los pacientes con MF debe continuar basándose fundamentalmente en los sistemas convencionales, si bien la disponibilidad de una información molecular más detallada permite refinar la evaluación pronóstica en algunos pacientes en quienes la indicación del trasplante es poco clara.

Finalmente, se ha diseñado un sistema específico para determinar el riesgo de mortalidad asociada al trasplante alogénico en los pacientes con mielofibrosis, que incluye factores propios del paciente (edad > 57 años, escala de Karnofsky < 90%), de la enfermedad (plaquetas < 150 x 10^9/L, leucocitos > 25 x 10^9/L antes del trasplante, ausencia de mutaciones en *CALR* y *MPL* y presencia de la mutación de *ASXL1*) y del procedimiento (donante no emparentado con diferencias en el HLA).

Tabla 5.6. Sistemas convencionales 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 109/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 dinámico. 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

5.5.1. PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

Dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de la 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 consi-

deración: **a)** la gran variabilidad clínica de la MF; **b)** que el tratamiento es por ahora fundamentalmente paliativo (con la excepción del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos); y **c)** las limitaciones derivadas de la edad, ya que la mayoría de los pacientes tiene una 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 (~30% al diagnóstico) y no presenta datos analíticos que supongan un riesgo potencial (por ejemplo, leucocitosis marcada, trombocitosis o trombocitopenia intensa), 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, teniendo en cuenta su edad, estado general, comorbilidades y previsible supervivencia según los índices pronósticos de la MF.

En general, se suele reservar el trasplante para los pacientes de edad inferior a 65-70 años con adecuado estado funcional cuya expectativa de vida sea inferior a 5 años en base a los modelos pronósticos de la MF (grupos de riesgo intermedio-2 y alto). Existe controversia con respecto a los pacientes de riesgo intermedio-1, grupo en el que los resultados del trasplante son relativamente buenos. Así, la mayoría de autores considera excesiva la mortalidad del procedimiento como para recomendarlo, debiendo valorarse en estos casos la posible existencia de otros factores desfavorables como la anemia con dependencia transfusional refractaria al tratamiento, un porcentaje elevado de blastos circulantes (>2%) o alteraciones citogenéticas o moleculares de alto riesgo (triple negatividad, mutación de los genes *ASXL1, EZH2, SRSF2, U2AF1 Q157, IDH1* o *IDH2*).

Cabe destacar que en la práctica clínica la mayoría de pacientes con MF (~ 90%) no serán candidatos a trasplante y su tratamiento irá dirigido al control de los síntomas y a la prevención de las complicaciones de la enfermedad (deterioro funcional orgánico, trombosis, hemorragia). Para ellos 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 (esplenomegalia, síntomas constitucionales, leucocitosis, trombocitosis).

5.5.2. 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 80% 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.

5.5.2.1. AGENTES ESTIMULADORES DE LA ERITROPOYESIS

El tratamiento inicial dependerá de los niveles séricos basales de eritropoyetina. Si estos son inadecuados al grado de anemia (en la práctica, <125-150 U/L), el fármaco de elección es un agente estimulante de la eritropoyesis (eritropoyetina 30.000 U/semana, darbepoetina alfa 150-300 µg/semana). Con ello, se obtienen alrededor de un 50% de respuestas (incremento > 2 g/dL de la Hb y/o adquisición de independencia transfusional), muchas de ellas duraderas (mediana 19 meses). Cabe destacar que este tratamiento puede ser eficaz para el manejo de la anemia inducida por ruxolitinib. Las respuestas se observan en los tres primeros meses, por lo que una falta de respuesta tras ese período es criterio de suspensión del tratamiento. La presencia de alteraciones citogenéticas desfavorables, los niveles elevados de ferritina sérica (> 200 ng/mL) y la dependencia transfusional de hematíes se asocian a una menor probabilidad de respuesta. Tras el inicio del tratamiento el bazo puede agrandarse de forma moderada en algunos casos, pero esto no supone por lo general un problema clínico. Se ha observado un incremento del riesgo de trombosis venosa en los pacientes con neoplasias sólidas tratados con agentes eritropoyéticos, pero esta asociación no se ha descrito en enfermos con MF. De cualquier forma, este tratamiento debe suspenderse cuando la Hb sea >12 g/dL.

5.5.2.2. TRATAMIENTO ANABOLIZANTE

Cuando los niveles basales de eritropoyetina son altos se recomiendan los fármacos anabolizantes de entrada, ya que con ellos se obtiene un 30% de respuestas favorables de la anemia (duración mediana 14 meses), que con frecuencia se acompañan de un incremento en la cifra de plaquetas. 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. Las respuestas suelen aparecer entre los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento. La probabilidad de respuesta es significativamente menor (~20%) en pacientes con dependencia transfusional de hematíes. En cuanto a los efectos adversos, destacan el hirsutismo, las alteraciones en la función hepática y 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.

5.5.2.3. AGENTES INMUNOMODULADORES (IMiDs)

Se emplean la talidomida (50 mg/día) o la lenalidomida (10 mg/día; 5 mg/día si trombopenia) en combinación con prednisona 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, si bien son poco eficaces para el control de la esplenomegalia. Provocan frecuentes efectos adversos, como la neuropatía, el estreñimiento y la aceleración mieloproliferativa en el caso de la talidomida o la mielosupresión y las erupciones cutáneas con la lenalidomida. Se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención de los fenómenos trombóticos. La lenalidomida es el fármaco de elección para los casos infre-

cuentes de MF con deleción 5q. A pesar de mostrar actividad frente a la anemia en los estudios iniciales, la pomalidomida no demostró ser superior al placebo en un ensayo clínico aleatorizado en enfermos con MF con dependencia transfusional de hematíes.

5.5.2.4. TRATAMIENTO CORTICOIDEO

Constituye el tratamiento de elección de la anemia hemolítica autoinmune asociada a la MF, pero también puede ser útil en casos seleccionados de anemia de origen no inmune tras fracaso a otros tratamientos. En una serie retrospectiva española un 40% de los pacientes respondió a los corticoides tras fracaso a tratamientos previos de la anemia, siendo la duración mediana de las respuestas de 12 meses. De forma llamativa, ni los niveles plasmáticos de LDH ni la cifra basal de reticulocitos se asociaron con la respuesta. Una cuarta parte de los enfermos con trombocitopenia presentó un incremento clínicamente significativo de la cifra de plaquetas. En general se recomienda el uso de prednisona, a una dosis inicial de 30 mg/día (~0.5 mg/kg/día), con disminución progresiva en caso de respuesta a una dosis de mantenimiento de 15-20 mg al día o retirada rápida si no la hay tras un mes de tratamiento. Las respuestas no suelen mantenerse si se suspende el tratamiento corticoideo.

5.5.3. TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES HIPERPROLIFERATIVAS

5.5.3.1. AGENTES CITORREDUCTORES CLÁSICOS

En los enfermos con síntomas constitucionales leves, leucocitosis y/o trombocitosis o molestias derivadas de un aumento moderado del tamaño del bazo, el tratamiento citorreductor oral constituye una opción terapéutica razonable. 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 ocasiones su uso acentúa la intensidad de la anemia y obliga a reducir o suspender su administración, o a añadir un agente eritropoyético. Permite controlar la esplenomegalia en alrededor de un 40% de los casos, pero durante un período corto (mediana de la respuesta de un año).

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

5.5.3.2. INTERFERÓN

El interferón pegilado α-2a se ha empleado en series pequeñas de pacientes con MF en fase inicial/prefibrótica o con un perfil clínico mieloproliferativo (con leucocitosis y/o trombocitosis). Es útil para controlar la leucocitosis y en ocasiones los síntomas constitucionales y el prurito. En cambio, tiene un efecto limitado para reducir la esplenomegalia. En un estudio francés, la carga alélica de *JAK2V*617F disminuyó más del 50% en 10 de 27 casos evaluables (37%), si bien este efecto no influyó en la supervivencia ni en el riesgo de leucemia. Los efectos adversos comunes del interferón incluyen el cuadro pseudogripal, la astenia, las alteraciones neurológicas y psiquiátricas (depresión) y la disfunción inmune tiroidea.

5.5.3.3. INHIBICIÓN DE LA VÍA JAK/STAT

En la patogénesis de la MF juega un papel fundamental la activación constitutiva de la señalización a través de la vía JAK-STAT. Los pacientes con MF tienen un incremento en los niveles de citocinas proinflamatorias en sangre que se correlaciona con algunas de sus manifestaciones clínicas, como la sintomatología constitucional o la fibrosis medular. La inhibición farmacológica de la actividad cinasa de las proteínas JAK permite interferir la señalización de las citocinas inmunomoduladoras (efecto inmunosupresor) y bloquear la activación constitutiva de la vía JAK-STAT (efecto anti-proliferativo). Por el momento se han utilizado fármacos ATP-miméticos (inhibidores reversibles de tipo I) de administración oral, que son capaces de inhibir JAK2 de forma rápida y potente, pero no discriminan entre la forma mutada y la no mutada (pues la mutación típica de *JAK2* en la MF tiene lugar en el dominio pseudocinasa).

5.5.3.3.1. RUXOLITINIB

Ruxolitinib (Jakavi®), un inhibidor de JAK1 y JAK2, fue aprobado en 2012 por las autoridades sanitarias europeas (EMA) para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con MF primaria o secundaria a una TE o PV, independientemente del grupo de riesgo, en base a dos grandes estudios pivotales fase III llamados COMFORT-I (ruxolitinib frente placebo) y COMFORT-II (ruxolitinib frente mejor tratamiento disponible).

En cuanto a su eficacia terapéutica, la experiencia conjunta de los dos estudios COMFORT que englobó un total de 301 pacientes tratados con ruxolitinib de entrada, evidenció una mejoría significativa de la carga sintomática (medida mediante escalas estandarizadas) de forma generalizada, mientras que alrededor de un 50% de los enfermos tuvieron una disminución de al menos un 35% en el volumen del bazo (50% tamaño por palpación). El tipo de mutación conductora (*JAK2, CALR, MPL*) o su ausencia (casos triples negativos) no influyó en la probabilidad de respuesta. La mediana de duración de las respuestas fue de 3 años, pero muchos pacientes siguieron beneficiándose del control sintomático a pesar del recrecimiento del tamaño del bazo. Resultados similares se obtuvieron en el estudio de fase 3b JUMP que incluyó 2.233 pacientes con MF tratados con ruxolitinib, 137 de los cuales tenían un cifra basal de plaquetas entre 50 y 100 x 10^9/L.

La resistencia primaria a ruxolitinib es rara (~5%), siendo más frecuente el desarrollo de respuesta subóptima (pérdida de beneficio clínico) en el contexto de ajuste de dosis por efectos adversos. Es interesante reseñar que no se han descrito mutaciones del dominio catalítico de *JAK2* en los pacientes con resistencia a ruxolitinib. En su lugar, se ha observado experimentalmente que las células de pacientes con MF expuestas de forma prolongada a ruxolitinib pueden desarrollar resistencia al tratamiento por reactivación de la vía JAK-STAT a través de la heterodimerización de la forma activada de *JAK2* con *JAK1* o *TYK2*. A nivel clínico, la presencia de mutaciones somáticas adicionales o su adquisición durante el tratamiento se ha asociado a un mayor riesgo de resistencia a ruxolitinib.

Por otro lado, diversos estudios sugieren un incremento en la supervivencia de los pacientes con MF tratados con ruxolitinib, lo que se atribuye a una mejora en su condición física que les hace menos vulnerables a las complicaciones de la enfermedad. Sin embargo, ruxolitinib no parece tener capacidad de erradicar la clona neoplásica de la MF, dado que ni la carga alélica de la forma mutada de *JAK2* ni la fibrosis medular se reducen de forma sustancial en la mayoría de pacientes. El pronóstico de los pacientes que fracasan a ruxolitinib es malo, con una supervivencia mediana algo superior al año.

Ruxolitinib tiene un perfil de toxicidad favorable, siendo los efectos adversos más frecuentes las citopenias. La principal toxicidad limitante de dosis es la trombocitopenia, por lo que la dosis de inicio debe adaptarse al recuento de plaquetas del paciente (20 mg/12h si más de 200.000 plaquetas/mm^3, 15 mg/12h si 100.000-200.000 plaquetas/mm^3, 5 mg/12h si 50.000-100.000 plaquetas/mm^3, según ficha técnica). El descenso de la cifra de plaquetas suele ocurrir en las primeras 4-12 semanas de tratamiento. El ajuste de dosis, más que la interrupción, es la estrategia terapéutica de elección en pacientes con trombocitopenia. La anemia inducida por ruxolitinib suele alcanzar su nadir a las 8-12 semanas del tratamiento, con una recuperación paulatina posterior hasta niveles en un valor próximo a un 5% inferior al basal. Cabe tener en cuenta que la anemia inducida por ruxolitinib durante los primeros meses de tratamiento no requiere por lo general ajuste de dosis y no parece conferir un peor pronóstico. A pesar de que ruxolitinib puede provocar neutropenia, algunos pacientes presentan leucocitosis que puede controlarse añadiendo hidroxiurea a bajas dosis.

Por lo que hace a la toxicidad extrahematológica, ruxolitinib es un fármaco bien tolerado, con efectos adversos leves (equimosis, diarrea, mareo, cefalea) que suelen ser fácilmente manejables. La toxicidad neurológica, que ha supuesto un problema limitante para algunos inhibidores de JAK, no es un efecto adverso frecuente con ruxolitinib, si bien algunos pacientes (~5%) desarrollan neuropatía periférica sensitiva de grado leve. A medio plazo, las complicaciones infecciosas no parecen ser un problema prominente con ruxolitinib, pero se ha descrito un aumento en la incidencia de infecciones urinarias y de reactivaciones del virus herpes zoster, sin relación con la dosis del fármaco. Ocasionalmente, se han referido infecciones por gérmenes oportunistas o reactivación del virus de la hepatitis B. Por tanto, de cara a la práctica clínica (Tabla 5.8), conviene evaluar los antecedentes de tuberculosis o hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de JAK, así como realizar una adecuada monitorización ante la posible aparición de complicaciones infecciosas por gérmenes atípicos. Por último, se ha referido que ruxolitinib podría facilitar el desarrollo de tumores cutáneos de perfil biológico agresivo, por lo que se recomienda protección solar y una adecuada monitorización dermatológica.

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. En ocasiones puede ser útil añadir prednisona a bajas dosis (30 mg/día) durante unos días.

5.5.3.3.2. OTROS INHIBIDORES DE JAK2

Fedratinib (Inrebic®), un inhibidor selectivo de JAK2 y FLT3, fue aprobado en 2019 por las autoridades sanitarias norteamericanas (FDA) para los pacientes adultos con MF primaria o secundaria a una TE o PV con riesgo intermedio-2 o alto, incluidos aquellos tratados previamente con ruxolitinib, en base al estudio pivotal de fase III JAKARTA1 (fedratinib frente placebo). El control de la esplenomegalia con fedratinib en pacientes sin exposición previa a ruxolitinib (38% de respuestas a los 6 meses) fue similar al referido en los estudios COMFORT. El ensayo clínico de fase II JAKARTA2 incluyó pacientes con MF que habían desarrollado resistencia/intolerancia a ruxolitinib. En el análisis de 97 pacientes por intención de tratamiento, las tasas de respuesta esplénica y sintomática fueron del 31% y 27%, respectivamente.

Fedratinib tiene una vida media prolongada que permite su administración en una toma diaria (400 mg/día), en pacientes con una cifra de plaquetas >50.000/mm^3. Sus efectos adversos más frecuentes son las citopenias y las alteraciones digestivas (náuseas, diarrea). El desarrollo clínico de fedratinib fue detenido por la FDA entre 2013 y 2017 tras detectarse varios casos con sospecha clínica de encefalopatía de Wernicke (a consecuencia del déficit de vitamina B1), por lo que la experiencia a largo plazo con este fármaco es limitada. Posteriormente se comprobó que la incidencia de esta complicación es muy baja (3-5 casos de 670 pacientes expuestos a fedratinib). De cualquier forma, es obligatorio medir los niveles de tiamina basales y periódicamente durante el tratamiento de cara a reponer depósitos en caso necesario y prevenir así el desarrollo de esta complicación neurológica.

5.5.3.4. ESPLENECTOMÍA Y RADIOTERAPIA ESPLÉNICA

Desde la introducción del ruxolitinib en la práctica clínica estas opciones son poco utilizadas, dado que se asocian a importantes efectos adversos. La esplenectomía sigue teniendo un papel en el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune refractaria a los corticoides y en pacientes con esplenomegalia sintomática o dependencia transfusional de hematíes que no mejora con tratamiento farmacológico. En esta última situación, la esplenectomía permite respuestas duraderas de la anemia en un 25% de casos. La esplenectomía en la MF tiene una elevada morbilidad y una mortalidad perioperatoria del 5-10%, debido 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 con relación al desarrollo de una metaplasia mieloide hepática compensatoria. Por ese motivo, está contraindicada si hay trombocitosis. Debe recordarse que la esplenectomía suele controlar la sintomatología constitucional, pero tiene una eficacia muy limitada en los casos de trombocitopenia intensa, por lo que se desaconseja en esta indicación.

La radioterapia esplénica, en dosis fraccionadas diarias de 0.4-1 Gy, es eficaz en el control transitorio del dolor (durante unos 4-6 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. Está indicada sólo en pacientes candidatos a esplenectomía cuyo estado general contraindica este procedimiento. 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.

Tabla 5.7. Opciones de tratamiento en la mielofibrosis

Abstención terapéutica	
Tratamiento de la anemia	- Agentes eritropoyéticos (Epo 30.000 U/semana, darbe 150-300 µg/semana)
	- Anabolizantes (danazol 600 mg/día, dosis inicial)
	- IMiDs + prednisona (talidomida 50 mg/día, lenalidomida 5-10 mg/día)
	- Corticoides (prednisona 0,5 mg/kg/día)
Tratamiento de las manifestaciones hiperproliferativas	- Agentes citorreductores (hidroxiurea 0,5-2 g/día)
	- Interferón pegilado
	- Ruxolitinib (5, 15 o 20 mg/12h según cifra de plaquetas).
	- Fedratinib (400 mg/día)
	- Esplenectomía
	- Irradiación esplénica
Ensayos clínicos con nuevos fármacos	
Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	

Tabla 5.8. Manejo de las infecciones en pacientes tratados con ruxolitinib

Antes de iniciar el tratamiento
- No iniciar tratamiento hasta resolución de infecciones graves.
- Recoger historia previa de infecciones, incluyendo herpes simple/zoster y TBC.
- Serología virus de hepatitis (VHB, VHC) y VIH. • Si serología VHB negativa: considerar vacunación. • Si HBsAg positivo: remitir a Hepatología. • Si HBsAg negativo / HBcAc positivo: • Carga ADN viral positiva: entecavir/tenofovir. • Carga ADN viral negativa: lamivudina. • Si serología VHC positiva: • Hepatitis crónica avanzada/cirrosis: tratamiento antiviral erradicador previo al inicio de ruxolitinib. • Portador/hepatitis crónica leve: iniciar ruxolitinib y monitorizar.
- Radiografía de tórax y Quantiferon. • Si TBC latente: isoniazida (reducir dosis de ruxolitinib un 50% y ajustar posteriormente según tolerancia). • Si TBC activa: suspender ruxolitinib hasta resolución de la TBC.
- Vacunación frente a neumococo.
Durante el tratamiento
- Monitorización de carga viral en caso de contacto previo con virus de hepatitis.
- En general, no recomendada la profilaxis frente a bacterias, hongos o pneumocystis.
- Aciclovir profiláctico como profilaxis secundaria si herpes zoster desarrollado durante el tratamiento con ruxolitinib.
- En caso de infecciones urinarias o broncopulmonares de repetición considerar profilaxis antibiótica de forma individualizada.
- Vacunación anual frente a virus de la gripe.

5.6. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS EN LA MIELOFIBROSIS

5.6.1. INDICACIONES

A pesar de la aparición de nuevas terapias (principalmente el inhibidor de JAK ruxolitinib), el trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos (alo-TPH) sigue siendo la única modalidad terapéutica con potencial curativo en la MF. En la práctica, dado que la mediana de edad al diagnóstico es de 65 años, solo una minoría de los pacientes serán candidatos a este procedimiento. Otra limitación importante es su alta mortalidad y morbilidad, incluso aplicando regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (o RIC, del inglés reduced intensity conditioning), por lo que es muy importante para su aplicación el estado general del paciente y sus comorbilidades.

A la hora de seleccionar los pacientes candidatos a trasplante es fundamental definir el pronóstico de la enfermedad. Si bien los resultados del trasplante son mejores en los enfermos de pronóstico menos desfavorable, distintos estudios muestran que utilizando los scores IPSS o DIPSS, el uso inicial del trasplante en los pacientes de bajo riesgo empeora la supervivencia, mientras que en los pacientes de riesgo int-2 o alto la mejora. En pacientes de riesgo intermedio-1 las diferencias son menos claras.

Existe un amplio consenso en las indicaciones de trasplante actuales, que básicamente siguen siendo las establecidas por un grupo de trabajo internacional del EBMT/ELN en el año 2015, y que incluyen a los pacientes de edad < 70 años con MF de riesgo intermedio-2 o alto y buen estado general. En la MF de riesgo intermedio-1 no se recomienda de manera generalizada, y se reservaría a sujetos menores de 65 años con alguna de las siguientes condiciones: anemia con dependencia transfusional o resistente al tratamiento, blastosis periférica > 2%, o citogenética desfavorable.

Más recientemente los enormes avances en la caracterización molecular de la enfermedad se han ido incorporando en las indicaciones de trasplante. Así el perfil molecular "triple negativo" (negativos para mutaciones en *JAK2, CALR* y *MPL*), la clasificación de alto o muy alto riesgo según el score MIPSS70 versión 2.0 (que incluye información citogenética y molecular) y/o la presencia de mutaciones de mal pronóstico como *EZH2, ASXL1, IDH1/2, SRSF2* y *U2AF1*, son factores adversos, que deben ser considerados con el resto del perfil del paciente en la decisión de indicar el trasplante.

Recientemente se ha descrito un score de trasplante en mielofibrosis (MTSS) incluyendo edad, Karnofsky, recuentos de plaquetas y leucocitos, compatibilidad HLA, y marcadores moleculares, capaz de discriminar grupos pronósticos en mielofibrosis primaria o secundaria. Un estudio reciente del grupo español ha validado el valor pronóstico del MTSS, aunque diferenciando solo dos grupos de riesgo.

Existe también un score pronóstico para mielofibrosis secundaria (MYSEC-PM) que es útil para establecer el pronóstico vital de estos pacientes, pero no tanto para establecer la indicación de trasplante. Debido a que la edad tiene mucho peso en este modelo, la mayoría de los enfermos de alto riesgo son >70 años y por tanto no candidatos a trasplante.

5.6.2. PREDICTORES DE SUPERVIVENCIA

En cuanto a los factores que impactan negativamente en la supervivencia postrasplante, en un estudio retrospectivo de la *European Society for Blood and Marrow Transplantation* con casi 3.000 pacientes fueron la edad >60 años, el Karnofsky <90%, y el desarrollo de fallo de injerto o de EICR grado III-IV o la recaída.

5.6.3. ESPLENECTOMÍA PRE-TRASPLANTE

Su indicación es controvertida. Puede acelerar la recuperación hemopoyética post-trasplante y en algún estudio se ha asociado con mejor supervivencia, mientras que en otros se ha descrito un aumento del riesgo de recaída. Además, el riesgo de mortalidad de la esplenectomía no es desdeñable (~5%), con alta incidencia de trombosis, hemorragia e infecciones. Por ello, no se recomienda de manera indiscriminada, pero sí considerarla en pacientes con esplenomegalia de gran tamaño (según algunos autores >21 cm) que no responden al tratamiento con inhibidores de JAK2.

5.6.4. USO DE RUXOLITINIB PRETRASPLANTE

La experiencia acumulada indica la eficacia de ruxolitinib para disminuir el tamaño del bazo y mejorar el estado general del paciente antes del trasplante, lo que redundaría en unos mejores resultados. Cabe destacar al respecto que, en pacientes candidatos al trasplante que mejoren bajo ruxolitinib, no debe posponerse el procedimiento hasta que dejen de responder al fármaco, sino aprovechar la mejoría para realizar el trasplante en mejores condiciones. Para evitar un efecto rebote al suspender ruxolitinib, se recomienda disminuir de manera progresiva la dosis en los 5-14 días previos al inicio del acondicionamiento, administrando las últimas dosis el día antes. Recientemente varios estudios están evaluando la posibilidad de mantener ruxolitinib durante el trasplante, hasta el prendimiento o al menos hasta el día +30, con datos preliminares que sugieren buena tolerancia, con bajas tasas de EICR, pero alta frecuencia de reactivación de CMV.

5.6.5. 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 o melfalán.

Globalmente, los resultados del alo-TPH de intensidad reducida son algo superiores a los del trasplante convencional, debido a la menor mortalidad tóxica. 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. Adicionalmente un estudio retrospectivo que comparó ambas opciones mostró una tendencia a mejor supervivencia con RIC sin significación estadística (SG a 5 años RIC 59% versus Convencional 49%, P = 0.125).

5.6.6. 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 necesario realizar una biopsia medular de control antes de los 6 meses. En el caso de los pacientes con MF con alguna mutación (*driver* o no), debe efectuarse un control periódico post-trasplante en sangre periférica, utilizando cuando sea posible técnicas moleculares cuantitativas, ya que la persistencia de estas alteraciones a partir del día + 100 se ha correlacionado con el riesgo de recaída. Su uso en combinación con el quimerismo puede condicionar el manejo de la inmunosupresión o la indicación de infusiones de linfocitos. Caso de existir alteraciones cromosómicas, deben realizarse estudios citogenéticos post-trasplante para comprobar si éstas han desaparecido.

El fallo del injerto es uno de los riesgos postrasplante con una incidencia estimada tras RIC del 2-24% según distintas series. El riesgo está condicionado por el tipo de donante, la intensidad del acondicionamiento, la celularidad administrada, grado de fibrosis y tamaño de la esplenomegalia. Si tras el fallo no se produce reconstitución autóloga el único tratamiento posible sería un segundo trasplante.

5.7. BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, et al. (2017) WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th edition, IARC Press, Lyon, France.
2. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. Blood. 2017;129(6):667–79.
3. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: Revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018;32(5):1057–69.
4. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. J Clin Oncol 2011; 29: 3179-84.
5. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, 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.
6. Gangat N, Pardanani A, Hanson CA, Van Dyke DL, 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 ; 29:392-7.
7. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. J Clin Oncol 2018; 36:310-18.
8. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. Blood. 2014;124(17):2635-42.
9. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012;366(9):799-807.
10. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. Haematologica. 2015;100(9):1139-45.
11. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. Am J Hematol. 2018;93(3):339-47.
12. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2015;1(5):643-51.
13. Kröger N, Deeg JH, Olavarria E, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. Leukemia 2015; 29:2126-33.
14. Hernández-Boluda JC , Pereira A, Kröger N et al. Determinants of Survival in Myelofibrosis Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Leukemia 2020 Apr 14. doi: 10.1038/s41375-020-0815-z. Online ahead of print.

6

NEOPLASIA LINFOIDE/MIELOIDE CON EOSINOFILIA Y REORDENAMIENTO GENÉTICO

Dr. Manuel Pérez Encinas
Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complexo Hospitalario Universitario, Santiago de Compostela

6. NEOPLASIA LINFOIDE/MIELOIDE CON EOSINOFILIA Y REORDENAMIENTO GENÉTICO

6.1. INTRODUCCIÓN

Las Neoplasias Linfoides/Mieloides (NLM) con eosinofilia (NLM-eo) y reordenamiento genético son un grupo de enfermedades muy infrecuentes, definidas por la presencia de un gen de fusión que implica a *PDGFRA (Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha), PDGFRB (Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta), FGFR1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1), JAK2 (Janus Kinase 2), ABL1 (ABL proto-oncogen 1) o FLT3 (FMS-like tyrosine kinase).* El gen de fusión da lugar a una tirosina-cinasa constitutivamente activada, responsable de una neoplasia mieloproliferativa (NMP), y con frecuencia de una leucemia aguda o de un linfoma. Cada gen de fusión define una entidad (Tabla 6.1) con características propias, pero es la eosinofilia el signo común que nos hace pensar en estos cuadros. Rara vez debutan como linfoma linfoblástico con eosinofilia o leucemia aguda mieloblástica (LAM) o linfoblástica (LAL) con eosinofilia sin historia previa de NMP.

Son enfermedades graves, con signos y síntomas atribuibles tanto al proceso mieloproliferativo, como al daño causado en órganos por la infiltración de los eosinófilos y por la fibrosis inducida por los eosinófilos. Afortunadamente las entidades más frecuentes (NLM-*PDGFRA* y NLM-*PDGFRB*) son muy sensibles a imatinib, por ello la necesidad de saber reconocer estas entidades e iniciar el tratamiento de modo precoz. En cambio, las extraordinariamente infrecuentes neoplasias mieloides asociadas a *FGFR1* y *JAK2* tienen un curso clínico más agresivo y respuesta variable a los inhibidores de tirosina cinasa (ITC).

El diagnóstico de las eosinofilias no es el objetivo principal de este tema, pero la eosinofilia es con frecuencia el motivo de derivación de estos pacientes al hematólogo. En las tablas 6.2 y 6.3 se esquematiza la clasificación y estudio habitual de un paciente con eosinofilia, para un conocimiento más profundo pueden consultarse recientes revisiones.

6.2. ESTUDIO DE UNA EOSINOFILIA CLONAL

La Tabla 6.3 muestra la lista de procesos que se encuadran en esta categoría y cuando sospecharlos. Centrándonos en las NLM-eo hay 5 claves para el diagnóstico:

1. La clínica se explica tanto por el proceso mieloproliferativo (síntomas de hipermetabolismo, citopenias etc) como por la eosinofilia (lesión pulmonar, cardíaca, cutánea, trombosis).
2. La NLM-eo casi siempre debuta como una NMP, fácilmente reconocible como clonal por las atipias en el frotis de sangre periférica (SP), y en la biopsia ósea (BO). La dificultad radica en que las NLM-eo no tienen un patrón morfológico, puede simular a las NMP clásicas, especialmente a la mielofibrosis primaria (MFP), a los procesos mieloproliferativos/mielodisplási-

cos (NMP/MD), a los síndromes mielodisplásicos (SMD), a una leucemia eosinofílica crónica sin otras especificaciones (LEC-NOS) o una mastocitosis sistémica. En algunos casos solo hay eosinofilia sin otros signos de mieloproliferación, y el paciente parece tener un síndrome hipereosinofílico (SHE) idiopático.

3. La eosinofilia suele ser marcada en la NLM-PDGFRA, pero en la NLM-PDGFRB y en la NLM-FGFR1 puede ser mínima o incluso ausente.
4. La identificación de una NLM-eo en un contexto de crisis blástica o de linfoma linfoblástico sin historia previa de NMP es muy difícil y requiere de un alto índice de sospecha por la eosinofilia.
5. El diagnóstico requiere un trabajo de colaboración, pero ante todo es genético. Las pruebas básicas han sido el cariotipo y el FISH en médula ósea, y la PCR para FIP1L1-PDGFRA y para *BCR-ABL1*. La secuenciación masiva de RNA (RNAseq) es necesaria para el diagnóstico de casos con reordenamientos atípicos o crípticos, y posiblemente en un futuro esta técnica sustituya a la genética convencional en el diagnóstico de rutina de las NLM-eo. La Tabla 6.4 resume los estudios genéticos cuando se busca una NLM-eo con reordenamiento específico.

6.3. NEOPLASIA LINFOIDE/MIELOIDE CON REORDENAMIENTO PDGFRA

Es el cuadro más frecuente entre las NLM-eo, aun así la incidencia es solo de 0.2 por millón. Prácticamente el 100% son varones, con una medianas de edad entre 40-51 años (26-72). Puede ser un hallazgo analítico, pero en general tienen síntomas o signos. Un tercio tienen síntomas generales del tipo de fatiga, o pérdida de peso, y un 75% tienen daño de órgano por infiltración de eosinófilos y/o fibrosis, con síntomas de tipo respiratorio, cardiaco, cutáneo, neurológico, gastrointestinales o trombótico. El 25-35% tienen al diagnóstico daño cardiaco como miocardiopatía restrictiva, trombo mural o una lesión valvular. El 60% tienen esplenomegalia palpable. En algunos casos hay adenopatías.

Suele presentarse con una leucocitosis moderada, con claro aumento de eosinófilos (medianas 5-14x10^9/L). Los eosinófilos pueden ser normales o con atipias, sobre todo granulación anormal. Además de la eosinofilia, generalmente hay precursores mieloides y a veces blastos. El 30-50% tienen anemia y/o trombopenias generalmente leves. La vitamina B12 y la triptasa están elevadas en más del 80%. Es frecuente encontrar poblaciones T atípicas por citometría o clonalidad TCR en SP.

La médula ósea es hipercelular con predominio de eosinófilos y sin atipias morfológicas relevantes. Los mastocitos están aumentados pero rara vez forman agregados, y pueden pasar desapercibidos si no se hace inmunohistoquímica para CD25. La reticulina suele estar aumentada. En caso de hacer una biopsia de un órgano afecto (corazón, pulmón etc) encontraremos infiltración por eosinófilos y/o fibrosis.

El diagnóstico morfológico suele encuadrar en una LEC, o una NMP no clasificable. Algunos casos no presentan datos de mieloproliferación y parecen un SHE. También pueden ser diagnosticados de mastocitosis sistémica, pero nunca tienen la mutación en *c-kit*.

Cuando se presentan con adenopatías debe hacerse una biopsia, en la cual encontraremos una población de células inmaduras compatible con linfoma linfoblástico, generalmente de línea T. Habitualmente el linfoma se presenta de modo simultáneo con la NMP, pero hay casos que la precede o que la desarrolla con posterioridad.

Algún caso puede debutar en fase de leucemia aguda. Es difícil hacer el diagnóstico en esta fase pues la población blástica enmascara la eosinofilia, y la traslocación es críptica.

El diagnóstico precisa demostrar el reordenamiento *PDGFRA* (ver Tablas 6.1 y 6.4), ya sea el típico o variantes. La OMS 2017 admite la existencia de una muy rara variante por mutaciones en *PDGFRA*.

El tratamiento se basa en imatinib, en todos los casos, incluyendo los que debutan con linfoma o con leucemia. Imatinib no es efectivo en un SHE idiopático, pero si puede indicarse como test diagnóstico. Una respuesta inmediata y completa a imatinib indica una muy alta probabilidad de una NLM-eo *PDGFRA* o *PDGFRB* o una LMC *BCR-ABL1*, mientras que una respuesta parcial debe hacer sospechar otro diagnóstico.

La dosis de imatinib es de 100-400 mg/d, la dosis óptima no se conoce, pero 100 mg/d parece suficiente y es la más utilizada. Algunos pacientes desarrollan miocarditis aguda al inicio de la terapia. Por ello en caso de afectación cardiaca o aumento de troponina se recomienda asociar corticoides a 1 mg/kg durante 7-14 días para luego ir retirando. Si la leucocitosis es importante se pautará alopurinol.

La respuesta es rápida, en 1 mes se normaliza la fórmula leucocitaria. A los 3 meses ya no se detecta la translocación por FISH en MO, y la PCR para *FIP1L1-PDGFRA* se vuelve negativa generalmente al mes 6, pero puede tardar hasta un año. La afectación orgánica responde en unos 3 meses salvo la lesión cardiaca que suele ser irreversible, pero al menos se evita la progresión. Parece razonable una frecuencia de controles cada 2-4 semanas al inicio y luego cada 3-6 meses, y si es posible se realizará una monitorización del transcrito por PCR cuantitativa. En pacientes con cardiopatía basal deben hacerse controles más frecuentes. En ausencia de cardiopatía basal la tolerancia es buena, las toxicidades son las habituales de imatinib, solo un 5% hacen toxicidades severas.

El tratamiento debe mantenerse indefinidamente, si bien después de alcanzar la respuesta molecular se puede reducir la dosis de imatinib a 100 mg de una a tres veces a la semana. En caso

de discontinuar la terapia debe procederse a una estrecha vigilancia pues al menos la mitad de los casos van a recaer, la mayoría en el primer año post discontinuación. La reintroducción de imatinib es efectiva en casi todos los casos, pero también se han comunicado fallos por mutaciones o crisis blástica.

En ausencia de daño cardiaco el pronóstico con imatinib es excelente, con supervivencias a largo plazo de más del 90%. En caso de daño orgánico severo, sobre todo cardiaco, será necesario un seguimiento compartido con otros especialistas.

El fallo o la pérdida de respuesta son raros, suelen asociarse a una fase blástica y a resistencias a imatinib por mutación T674I y D842V en PDGFRA. En caso de fallo o intolerancia a imatinib debemos valorar un alotrasplante de precursores hematopoyéticos (alo-TPH). Interferón y otros ITC no consiguen respuestas mantenidas, pero pueden ser una opción como puente al trasplante. Con hidroxicarbamida u otros agentes convencionales la mediana de supervivencia es solo de 10 meses.

6.4 NEOPLASIA LINFOIDE/MIELOIDE CON REORDENAMIENTO PDGFRB

Segunda entidad en frecuencia entre las NLM-eo, la mediana de edad se sitúa alrededor de los 50 años pero puede aparecer en cualquier edad, también es mucho más frecuente en varón que en la mujer con una ratio de 8:1. La sintomatología es la de un proceso mieloproliferativo con astenia, sudación, pérdida de apetito, pero también puede haber daño de órganos por infiltración de los eosinófilos y/o fibrosis, de modo similar a la NLM-*PDGFRA* y a los SHE. El 80% tienen esplenomegalia.

Generalmente debuta con una marcada leucocitosis (medianas 31-51x10^9/L), con eosinofilia, precursores mieloides, monocitosis, y blastos. La eosinofilia es moderada (medianas 3.5-4.0 x10^9/L), y en un 20% está ausente. El valor hemoglobina y plaquetas es normal o con discretas citopenias o trombocitosis. El aspirado y la BO muestra aumento de eosinófilos, de monocitos, atipias en megacariocitos, y aumento de la reticulina y de mastocitos.

Habitualmente se presenta como una LMMC-eo (aproximadamente el 1% de las aparentes LMMC son una NLM-eo, y especialmente *PDGFRB*) o como una NMP no clasificable con eosinofilia, pero también como una LMC atípica, mielofibrosis, SMD o mastocitosis sistémica. No es excepcional que se diagnostiquen en fase blástica.

El cariotipo es anormal, la translocación más frecuente es la t(5;12) (q33;p13) *ETV6-PDGFRB*, pero se han descrito múltiples reordenamientos diferentes, incluso casos de traslocaciones crípticas. Siempre que el cariotipo sea anormal en 5q31-33 (*PDGFRB* está en 5q32) se debería hacer un FISH para PDGFRB, especialmente si hay algún grado de eosinofilia (ver Tablas 6.1 y 6.4).

El tratamiento se basa en imatinib mesilato. La dosis de imatinib habitualmente utilizada es de 400 mg/d, pero puede haber respuestas con dosis menores. La sensibilidad in vitro de *PDGFRB* a imatinib es más alta que a *BCR-ABL*. La respuesta hematológica es rápida (1-2 meses) y superior al 90%, incluso en casos de diagnósticos tardíos o en crisis blástica. La mayoría además, alcanzan respuesta citogenética y molecular. Si está disponible se podría hacer seguimiento por PCR en SP. Las toxicidades son las habituales de imatinib.

Si el tratamiento se inicia antes de daño orgánico el pronóstico es bueno y prácticamente no hay resistencias secundarias. Las supervivencias a largo plazo son próximas al 90%, si bien los pacientes en crisis blástica y con cariotipo complejo tienen un peor pronóstico.

El tratamiento debe mantenerse indefinidamente sin cambios en la dosis salvo los obligados en caso de toxicidad. Los pocos casos de fallo primario evolucionan pronto a leucemia aguda. En caso de fallo o intolerancia a imatinib la alternativa sería un alo-TPH. Se han comunicado casos de discontinuación exitosa de imatinib en pacientes en respuesta molecular completa.

6.5. NEOPLASIA LINFOIDE/MIELOIDE CON REORDENAMIENTO FGFR1

Conocida también como síndrome mieloproliferativo 8p11, es una entidad extraordinariamente infrecuente. La mediana de edad se sitúa entre 45-50 años (rango 3-94), con ligero predomino en varones. Los pacientes suelen presentar síntomas de tipo general, el 50-60% tienen esplenomegalia y adenopatías por palpación o en TC. El hemograma muestra leucocitosis (medianas 24-46x10^9/L), con precursores mieloides, monocitos y blastos. Suele haber aumento de eosinófilos, pero no siempre. El 80-95% tienen anemia y trombopenia. La MO es hipercelular con hallazgos similares a la SP y marcada displasia. Puede ya debutar en fase de leucemia aguda -linfoblástica o mieloblástica-, en estos casos después de una inducción puede emerger la NMP. En el 50% de los casos hay un linfoma linfoblástico simultáneo con la NMP, de línea T en el 80%, otros pueden ser B o mixtos. En ocasiones el linfoma antecede o sigue al diagnóstico de la NMP. Es un cuadro muy agresivo, en el 90% evoluciona a crisis blástica de modo precoz, con fenotipo mieloide, linfoide o mixto.

Los diagnósticos son muy heterogéneos, como LEC, NMP-no clasificable, NMP/MD, NMP con linfoma, NMP con leucemia aguda, linfoma linfoblástico, leucemia aguda etc. La clave diagnóstica está en el cariotipo (ver Tablas 6.1 y 6.4) con una alteración en 8p11-12 (locus de *FGFR1*). La translocación más frecuente es la t(8;13)(p11.2;q12.1) ZNF198-*FGFR1* pero hay muchas traslocaciones alternativas, como la t(8;22)(p11.2;q11.2) BCR-*FGFR1* o la t(6;8)(q27;p11.2) *FGFR1OP-FGFR1*, está última curiosamente se ha asociado con policitemia. Frecuentemente tienen mutación en *RUNX1*.

La NLM-FGFR1 es una enfermedad muy agresiva, y a diferencia de las entidades descritas antes no responden a imatinib. Generalmente el manejo se hace con quimioterapia tipo hyper-CVAD seguido de alo TPH. Ponatinib consigue respuestas parciales, pero es otra opción como puente al alo-TPH. Pemigatinib es un potente inhibidor de *FGFR1* que está en ensayo clínico. En un análisis intermedio en 13 paciente tratados con pemigatinib respondieron 11, incluyendo 6 con respuesta citogenética completa.

6.6. NEOPLASIA LINFOIDE/MIELOIDE *PCM1-JAK2*

Entidad muy rara, la OMS la incluye como entidad provisional. Hay un claro predomino en varones (80%), y la mediana de edad está en los 50 años. Se suele presentar con síntomas tumorales, hepatoesplenomegalia, y en SP una marcada leucocitosis, con precursores mieloides, diseritropoyesis, disgranulopoyesis, suele haber eosinofilia, pero suele ser modesta y a veces no está presente, no suele haber monocitosis. La BO muestra hallazgos similares, más focos de eritroblastos inmaduros gigantes y marcada fibrosis medular. En general se diagnostican como LEC, MFP, NMP/MD, o LMC atípica, aproximadamente un tercio ya se presentan como LAM, o leucemia/linfoma linfoblástico B. En ausencia de una terapia efectiva, aquellos que diagnostican en fase crónica evolucionan en pocos meses a una crisis blástica.

El diagnóstico se sospecha por la eosinofilia y sobre todo por el cariotipo anormal en 9p24 (gen *JAK2*). Casi todos tienen la t(8;9)(p22;p24.1) *PCM1-JAK2*. La implicación de *JAK2* debe confirmarse por una técnica molecular. Se han descrito algunas translocaciones alternativas como la t(9;22) (p24;q11) *BCR-JAK2* o la variante t(9;12)(p24;q13) *ETV6-JAK2*.

El pronóstico es malo, la supervivencia es solo de 3 meses cuando se diagnostican en fase blástica, y de 18 meses si se presentan en fase crónica. La quimioterapia convencional es poco eficaz. Ruxolitinib ha sido evaluado en unos pocos casos, con respuestas hematológicas en más de la mitad, en algunos casos se consiguen respuestas citogenéticas y moleculares, pero no está claro que las respuestas sean duraderas. El alo-TPH consigue remisiones prolongadas en algo más de la mitad de los casos. Aunque la mejor estrategia no se conoce, parece razonable iniciar tratamiento con ruxolitinib a la vez que se valora la posibilidad de hacer un alo-TPH.

Tabla 6.1 Criterios diagnósticos OMS de NLM-eo, LEC y SHE

NLM-*PDGFRA*	- Neoplasia mieloide (NMP o LAM) o linfoide (linfoma linfoblástico o LAL), usualmente con prominente eosinofilia, y - *FIP1L1-PDGFRA* o variante del gen de fusión o mutación activadora de *PDGFRA*. Si no es posible hacer el análisis molecular, el diagnóstico se debería sospechar si hay una NMP sin cromosoma Ph y con eosinofilia, asociando a esplenomegalia, aumento de vitamina B12, aumento de triptasa sérica y aumento de mastocitos en la biopsia ósea.
NLM-*PDGFRB*	- Neoplasia mieloide o linfoide, a menudo con prominente eosinofilia, a veces con neutrofilia y monocitosis, y - t(5;12)(q32;p13;12) o una variante, o *ETV6-PDGFRB* u otro reordenamiento *PDGFRB*. Si no es posible hacer el análisis molecular, el diagnóstico se debería sospechar si hay una NMP con eosinofilia y sin cromosoma Ph y con una translocación en 5q32. Los reordenamientos asociados a leucemia linfoblástica *BCR-ABL1* like son excluidos: *EBF1-PDGFRB, SSBP2-PDGFRB, TNIP1-PDGFRB, ZEB2-PDGFRB* y *ATF7IP- PDGFRB*.
NLM-*FGFR1*	- NMP con prominente eosinofilia y a veces con neutrofilia y monocitosis, o LAM, linfoma/leucemia linfoblástico T o B, o LA de fenotipo mixto (usualmente con eosinofilia en sangre o médula) y - t(8;13) (p11.2; q12) o una variante llevando a reordenamiento *FGFR1* demostrada en células mieloides, linfoides o ambos.
NLM *PCM1-JAK2*	- Entidad provisional. Neoplasia linfoide y/o mieloide con prominente eosinofilia y - t(8;9)(p22;p24.1) *PCM1-JAK2* o una variante como la *ETV6-JAK2* o *BCR-JAK2*.
LEC-NOS	- Eosinofilia $\geq 1.5 \times 10^9$/L, sin criterios OMS de LMC, PV, TE, MFP, LNC, LMMC o LMC atípica, y sin reordenamientos en *PDGFRA, PDGFRB*, o *FGFR1*, ni gen de fusión *PCM1-JAK2, ETV6-JAK2*, o *BCR-JAK2*, y - El porcentaje de blastos en SP y MO es menor del 20% y no hay inv(16)(p13.1q22), t (16;16)(p13;q22) ni otros hechos diagnósticos de una LAM, y - Presencia de una anomalía citogenética clonal o anomalía molecular, o blastos en SP $\geq$2% o > 5% en la MO. Es esencial excluir todas las causas de eosinofilia reactiva antes de hacer un diagnóstico de LEC-NOS basado solo en la presencia de anomalías genéticas moleculares (Ej. *TET2, ASXL1* o *DNMT3A*).
SHE idiopático	- Eosinofilia $\geq 1.5 \times 10^9$/L. - Diagnóstico de exclusión de: eosinofilias reactivas, la variante linfocitaria de la HE, la LEC-NOS, las entidades OMS que pueden asociar eosinofilia, las NLM-eo con reordenamiento *PDGFRA, PDGFRB, FGFR1* o con *PCM1-JAK2*. - La eosinofilia debe persistir al menos 6 meses y debe haber daño tisular. Si no hay daño tisular se prefiere el término de hipereosinofilia idiopática. Los pacientes deben ser monitorizados por la posible aparición de un proceso clonal.

Tabla 6.2 Definición de consenso y subtipos de HE y SHE

Hipereosinofilia	HE	$\geq 1.5 \times 10^9$ eosinófilos en SP en dos determinaciones separadas al menos un mes y/o hipereosinofilia tisular definida como: · Eosinófilos en biopsia ósea>20% de la celularidad nucleada y/o · Marcado depósito de proteínas granulares eosinofílicas.
Síndrome hipereosinofílico	SHE	Criterios de HE en SP, y daño orgánico o disfunción atribuible a la HE tisular* y exclusión de otros desórdenes como causa principal del daño orgánico.
Subtipos de SHE/HE	Familiar	Historia familiar, herencia autosómica dominante.
	Mieloide	Proceso neoplásico mieloide según criterios OMS.
	Linfoide	Población linfoide clonal o aberrante.
	Overlap	Enfermedad eosinofilica restringida a un órgano (ej esofagitis eosinofílica).
	Asociado	Ej. inmunodeficiencia primaria, sarcoidosis, parasitosis, alergia, etc.
	Idiopático	No causa conocida, no incluido en otras categorías.

* **Daño orgánico relacionado o atribuible a la HE**: disfunción de un órgano con marcado infiltrado de eosinófilos y/o extenso depósito de proteínas derivadas de los eosinófilos; y uno o más de los siguientes: **fibrosis (pulmón, corazón, digestivo, piel, otra), trombosis con o sin tromboembolismo; cutáneo-mucoso como eritema, edema, angioedema, úlcera, prurito, eccema; y neurológico central o periférica con un déficit neurológico** crónico o recurrentes. Puede haber otros órganos afectados que de acuerdo a la valoración del patólogo y clínico se consideren que semejan a un SHE. SHE puede manifestarse en uno o más órganos o sistemas.

A diferencia de los criterios OMS, la definición de consenso de SHE no excluye las NLM-eo asociadas a reordenamiento PDGFRA ni las debidas a causas conocidas de HE.

Tabla 6.3 Estudio de una eosinofilia

Estudio etiológico inicial y búsqueda de daño orgánico*
- Comprobar que la eosinofilia es real y permanente. - Detallada historia médica con especial énfasis en la búsqueda de las enfermedades que cursan con eosinofilia, toma de medicamentos, suplementos alimenticios o hierbas medicinales; historia de viajes, trabajo, entretenimiento; historia familiar. - Examen físico con especial atención a la piel, ganglios, bazo, hígado. - Pruebas analíticas básicas: hemograma y frotis de SP, bioquímica básica que incluya LDH, vitamina B12, triptasa sérica, troponina, IgG, IgA, IgM, IgE, VSG, PCR. ANCA. Serología VIH. - Parásitos en heces. - Rx tórax, TC de tórax-abdomen-pelvis, ecocardiograma, ECG. - Citometría en SP para la detección de una población T atípica. - PCR o FISH para *FIP1L1-PDGFRA y BCR-ABL1* en SP (en el estudio inicial o en el estudio posterior según la sospecha). - Otros según clínica, incluyendo biopsia de órganos.
Cuándo sospechar una eosinofilia clonal
- Clínica**: varón, adenopatías, esplenomegalia, síntomas de hipermetabolismo. **- Frotis de SP**: displasia, monocitosis, blastos, precursores mieloides. **- Bioquímica**: aumento LDH, vitamina B12 y triptasa sérica. - En caso de sospecha se amplía el estudio con aspirado y biopsia ósea y estudios genéticos.
Causas de eosinofilia clonal
- Desorden T: Leucemia aguda linfoblástica T, linfomas T, clones T aberrantes ([Cd3+, CD4+, CD8-], [Cd3+, CD4-, CD8+], [CD3+, CD4-, CD8-], [CD3-, CD4+]). - Desorden clonal mieloide: Leucemia eosinofílica aguda; Leucemia eosinofílica crónica; Eosinofilia con mutación en STAT5B N642H; Leucemia mieloide crónica; Policitemia vera; Trombocitemia esencial; Mielofibrosis primaria, Leucemia mieloide aguda (LMA M2 con eosinofilia, LMA Eo M4 con inv(16) o t(16;16); LMMC con eosinofilia; Mastocitosis sistémica con eosinofilia, y el grupo de neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y reordenamiento *PDGFRA, PDGFRB, FGFR1* y *PCM1-JAK2*, y más rara vez reordenamientos *BCR-JAK2, ETV6-JAK2, ETV6-ABL1* o ETV6-FLT3.

*La profundidad del estudio se individualiza según la sospecha clínica, grado de eosinofilia y daño orgánico. Después de un estudio inicial si el paciente está asintomático y la eosinofilia es $<1.5x10^9$ lo recomendable es la vigilancia.

**Los síntomas y signos secundarios al daño en órganos por la eosinofilia (respiratorios, cardiacos etc) no son indicativos de proceso clonal, pueden ocurrir en cualquier eosinofilia prolongada.

Tabla 6.4 Estudios genéticos en las NLM-eo

Reordenamiento *FIP1L1-PDGFRA* y variantes (4q12)
- PCR para *FIP1L1-PDGFRA* en SP o MO. - FISH de tres colores para *FIP1L1-CHIC2-PDGFRA* en MO. Positivo si fusión *FIP1L1-PDGFRA*, con pérdida de CHIC. Puede dar falsos negativos, sobre todo en SP, pero también en MO. - Cariotipo en MO: es normal en el reordenamiento *FIP1L1-PDGFRA* (translocación críptica debido a una deleción en 4q12), pero anormal en los reordenamientos alternativos. - Menos del 10% tienen reordenamientos alternativos, por ejemplo la t(4;12)(q12;p13.2) *ETV6-PDGFRA*, o la t(4;22)(q12;q11.2) *BCR-PDGFRA*. Estas variantes se reconocen por el cariotipo (anomalía en 4q12), FISH (en lugar de fusión, se ve una separación de las señales *FIP1L1 y PDGFRA*), y por NGS-RNAseq. - La OMS 2017 reconoce también las mutaciones activadoras de *PDGFRA*.
Reordenamientos de *PDGFRB* (5q31-33)
- Cariotipo en MO: siempre es anormal y afecta a 5q31-33. La translocación más frecuente es la t(5;12)(q33;p13) ETV6-PDGFRB, pero solamente ocurre en el 25% de los casos, el resto se reparte entre múltiples variantes. A veces la translocación se oculta dentro de un cariotipo complejo. A veces solo se ve una deleción en 5q31 o en 5q33. Hay raros casos con cariotipo normal debido a traslocaciones crípticas, siendo necesario otros métodos como PCR o RNAseq. - Aproximadamente el 10-15% de las neoplasias mieloides con anomalía en 5q31-33 tienen un reordenamiento *PDGFRB*. En presencia de una anomalía en 5q31-33 es necesario aplicar una técnica molecular como FISH (sonda de separación), PCR o NGS-RNAseq para confirmar la implicación de *PDGFRB*. - Entre las neoplasias mieloides con eosinofilia sin alteración en 5q31-33, menos del 2% tienen un reordenamiento *PDGFRB* detectable con FISH. - Los reordenamientos *PDGFRB* en un contexto de LAL *BCR-ABL* like sin historia previa o concurrente de NMP quedan excluidos de las NLM-eo. Estos casos generalmente no tienen eosinofilia.
Reordenamientos de *FGFR1* (8p11)
- Cariotipo en MO: siempre es anormal en 8p11. La translocación más frecuente es la t(8;13)(p11,q11) *ZNF198-FGFR1*, pero es amplio el número de genes que pueden fusionar con *FGFR1*. - La implicación de *FGFR1* hay que confirmarla por una técnica molecular como FISH (sonda de separación), PCR o NGS-RNAseq. RUNX1 suele estar mutado.
Reordenamientos de *JAK2* (9p24)
- Cariotipo en MO: es anormal en 9p24, pero a menudo es complejo y puede no sospecharse un reordenamiento en *JAK2* (9p24). La translocación más frecuente es la t(8;9)(p22;p24.1) *PCM1-JAK2*. Translocaciones variantes son la t(9;22)(p24;q11) *BCR–JAK2*, o la t(9;12)(p24;q13) *ETV6-JAK2*. - La implicación de *JAK2* hay que confirmarla por una técnica molecular como FISH (sonda de separación), PCR o NGS-RNAseq.

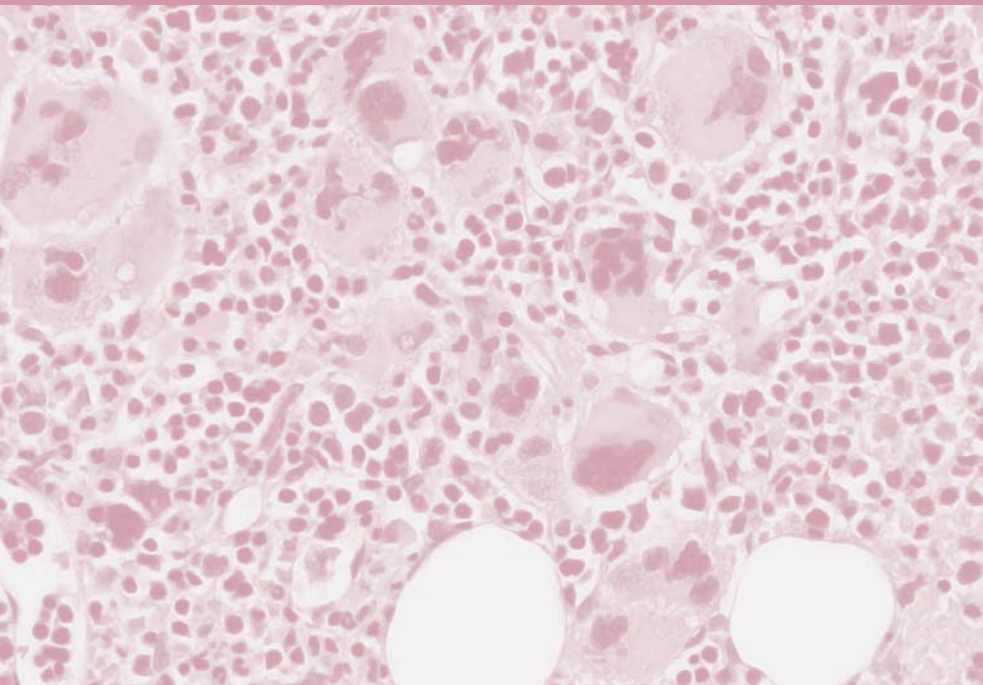
Tabla 6.4 Estudios genéticos en las NLM-eo *(continuación)*

Reordenamiento de *ETV6* (12p13)
- Puede reordenarse con *PDGFRA, PDGFRB* o con *JAK2*, encuadrándose en las entidades previas. - La neoplasia t(9;12)(q34;p13) *ETV6-ABL1* responde a inhibidores de *BCR-ABL1* de 2º generación. Aunque no incluidas como entidad en la clasificación OMS, tiene una presentación clínica muy similar a la NLM-PDGFRA. - La neoplasia t(12;13)(p13;q12) ETV6-FLT3, muestra respuestas transitorias con inhibidores de FLT3 - Diagnóstico por cariotipo, FISH (multi FISH, ej sondas: *ETV6-RUNX1* y *BCR-ABL*) y NGS-RNAseq.
Reordenamiento de *FLT3* (13q12)
- La más frecuente es el reordenamiento con *ETV6*, pero *FLT3* puede reordenarse con otros genes. - Cursa con cuadros del tipo NLM-eo, aunque no están considerados como entidades en la clasificación OMS. - Respuestas transitorias con inhibidores de *FLT3*. - Diagnóstico por cariotipo, FISH y NGS-RNAseq.

6.7. BIBLIOGRAFÍA

1. *Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017. 585 p.*
2. *Butt NM, Lambert J, Ali S et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. Br J Haematol. 2017;176:553–72.*
3. *Valent P, Klion AD, Horny H-P et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:607–12.e9.*
4. *Pardanani A, D'Souza A, Knudson RA et al. Long-term follow-up of FIP1L1-PDGFRA-mutated patients with eosinophilia: survival and clinical outcome. Leukemia. 2012;26:2439–41.*
5. *Metzgeroth G, Schwaab J, Gosenca D et al. Long-term follow-up of treatment with imatinib in eosinophilia-associated myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFR rearrangements in blast phase. Leukemia. 2013;27:2254–6.*
6. *Metzgeroth G, Schwaab J, Naumann N et al. Treatment-free remission in FIP1L1-PDGFRA-positive myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia after imatinib discontinuation. Blood Adv. 2020 ;4:440–3.*
7. *Jawhar M, Naumann N, Schwaab J et al. Imatinib in myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and rearrangement of PDGFRB in chronic or blast phase. Ann Hematol. 2017;96:1463–70.*
8. *Cheah CY, Burbury K, Apperley JF M, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib. Blood. 2014;123:3574–7.*
9. *Bidet A, Chollet C, Gardembas M et al. Molecular monitoring of patients with ETV6-PDGFRB rearrangement: Implications for therapeutic adaptation. Br J Haematol. 2018;182:148–52.*
10. *Jackson CC, Medeiros LJ, Miranda RN. 8p11 myeloproliferative syndrome: a review. Hum Pathol. 2010;41:461–76.*
11. *Verstovsek S, Vannucchi AM, Rambaldi A et al. Interim Results from Fight-203, a Phase 2, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Pemigatinib (INCB054828) in Patients with Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Rearrangement of Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1). Blood. 2018;132(Supplement 1):690–690.*
12. *Schwaab J, Naumann N, Luebke J et al. Response to tyrosine kinase inhibitors in myeloid neoplasms associated with PCM1-JAK2, BCR-JAK2 and ETV6-ABL1 fusion genes. Am J Hematol. 2020;95:824–33.*

7



OTROS ASPECTOS DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Dr. Alberto Álvarez Larrán
Servicio de Hematología. Hospital Clínic, Barcelona

Dra. Anna Angona Figueras
Servicio de Hematología- ICO Girona. Hospital Universitari Doctor Josep Trueta , Girona

Dr. Eduardo Arellano Rodrigo
Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic, Barcelona

Dra. María Laura Fox
Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d´Hebron, Barcelona

Dra. Mª Isabel Mata Vázquez
Servicio de Hematología. Hospital Costa del Sol, Marbella

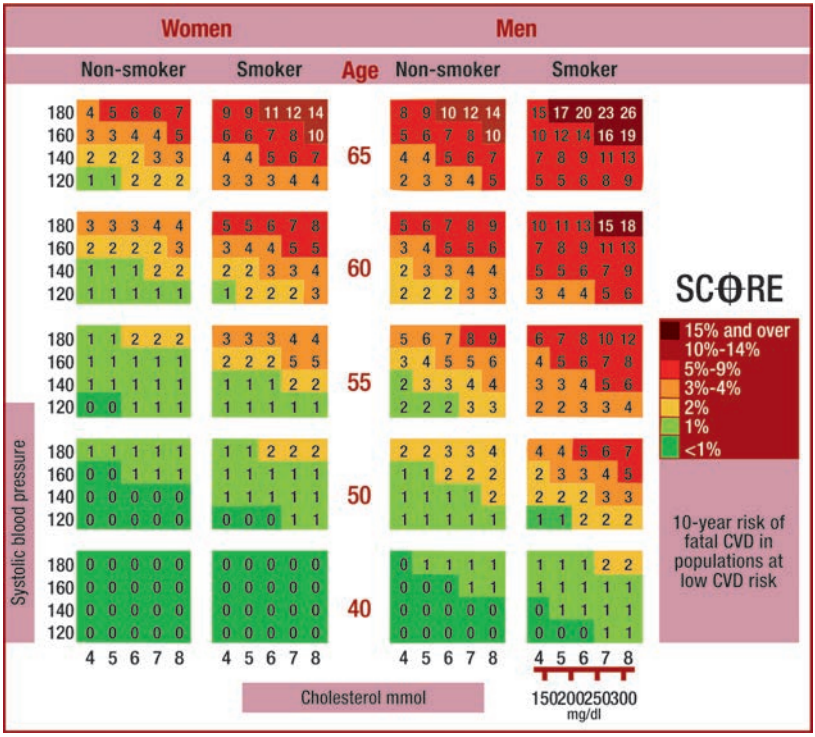
Dra. Elena Sebastián Pérez
Servicio de Hematología. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús, Madrid

7. OTROS ASPECTOS DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

7.1. CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

- En adultos de 40-75 años se debería calcular el riesgo cardiovascular al diagnóstico y posteriormente cada 5 años. Para ello se puede emplear la escala SCORE para población europea utilizando la tabla de la figura 1 o bien a través de la aplicación de la Asociación Europea de Cardiología para poblaciones de bajo riesgo (**http://www.heartscore.org/enGB/access**). La escala SCORE calcula el riesgo de padecer un evento cardiovascular fatal a 10 años. Los pacientes se clasifican en: bajo riesgo < 1%, riesgo moderado 1-4%, riesgo alto 5-9% y riesgo muy alto > 10%. No es necesario calcular el riesgo cardiovascular en las siguientes situaciones, ya que implican la catalogación automática como de alto riesgo: historia de trombosis arterial (cardiopatía isquémica, AVC, vasculopatía periférica), diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, colesterol total > 310 mg/dl ó LDL > 190 mg/dl o PA >180/110.
- Se debe promover una dieta saludable y equilibrada. En pacientes obesos remitir a médico de cabecera/nutrición para iniciar dieta con restricción calórica y tratar de controlar el peso.
- Se recomienda la práctica habitual de ejercicio físico, 150 minutos semanales de intensidad moderada o 75 minutos semanales de intensidad alta.
- Los pacientes fumadores deben abandonar el hábito tabáquico. Para ello, puede ser necesario entrar en un programa de deshabituación.
- En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es muy importante implementar cambios de hábitos de vida que incluyan una dieta adecuada y la realización de ejercicio. Si es necesario administrar medicación, la metformina suele ser la primera opción. El objetivo del tratamiento es mantener la Hb A1c < 7%.
- Las estatinas son el tratamiento de primera línea para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes con colesterol LDL > 190 mg/dl y en pacientes diabéticos con edad 40-75 años. También es razonable administrar dicho tratamiento en pacientes con colesterol LDL 70-190 mg/dl y un riesgo cardiovascular a 10 años > 5%.
- Está indicado administrar fármacos antihipertensivos cuando la PAS/PAD > 140/90 mmHg. También está indicado el tratamiento farmacológico en pacientes con PAS/PAD > 130/80 mmHg si el riesgo cardiovascular a 10 años > 5%, en presencia de insuficiencia renal crónica o diabetes mellitus tipo 2. Si es necesario administrar fármacos antihipertensivos el objetivo es mantenerla < 130/80 mmHg.

Figura 7.1. Cálculo del riesgo cardiovascular a partir del colesterol total en poblaciones europeas de bajo riesgo sin historia de eventos arteriales previos ni diabetes. Los números se corresponden con el riesgo a 10 años de presentar un evento cardiovascular fatal.



7.2. TROMBOSIS EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Las complicaciones trombóticas mayores en las neoplasias mieloproliferativas (NMP) representan un importante problema clínico debido a su elevada morbilidad, la complejidad de su manejo y su mortalidad asociada. La aparición de una trombosis comporta una estratificación de alto riesgo trombótico de la NMP y determina el inicio o la optimización del tratamiento citorreductor y el uso de terapia antiplaquetaria o anticoagulante como profilaxis secundaria.

La incidencia de trombosis en el momento del diagnóstico es mayor que durante la evolución de la enfermedad, localizándose en territorio arterial en el 60-70% casos. Una vez se ha producido

una trombosis, hasta el 20-33% de los pacientes sufre una recurrencia trombótica en el mismo territorio vascular inicial.

7.2.1. TROMBOSIS ARTERIAL

Los eventos trombóticos arteriales son la principal causa de morbilidad y mortalidad en las NMP e incluyen por orden de frecuencia, el accidente cerebrovascular isquémico (ictus establecido y accidente isquémico transitorio), la cardiopatía isquémica y la arteriopatía periférica.

7.2.1.1. ICTUS ISQUÉMICO Y ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO

La incidencia combinada de ictus isquémico y accidente isquémico transitorio (AIT) en las diferentes NMP oscila entre 4-11% al diagnóstico y el 1.5-7% durante la evolución, siendo más común en la TE y la PV. En un estudio de 9.429 pacientes con NMP, el riesgo de sufrir un ictus isquémico fue decreciendo a los 3 meses, 1 año y 5 años desde diagnóstico (riesgo relativo de 3.7, 2.3 y 1.5, respectivamente) en comparación con 35.820 controles sanos apareados por edad y sexo.

7.2.1.1.1. FACTORES DE RIESGO

Aproximadamente el 50% de los pacientes con NMP tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) con una frecuencia decreciente para la hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo y diabetes mellitus. La fibrilación auricular es poco frecuente en este contexto (7% en ictus y 4% en AIT) pero su presencia incrementa el riesgo trombótico. La HTA y la clínica microvascular son factores de riesgo para el ictus y el AIT, respectivamente.

En una serie reciente, el 87% de los pacientes con NMP e ictus/AIT eran positivos para *JAK-2*V617F, el 7% para *CALR*, el 1.5% para *MPL* y el 4% eran triples negativos, sin diferencias entre ictus y AIT.

El enlentecimiento del flujo sanguíneo cerebral como consecuencia del aumento de la masa eritrocitaria favorece la trombosis. Por este motivo, el control del hematocrito es un aspecto clave para prevenir el ictus en la policitemia vera.

7.2.1.1.2. ETIOLOGÍA

Las principales causas son la ateroesclerosis de grandes vasos, enfermedad de pequeño vaso, de origen indeterminado, fibrilación auricular y disección arterial. El estudio de trombofilia tiene poca utilidad práctica, aunque tiene un mayor rendimiento en pacientes jóvenes.

7.2.1.1.3. TRATAMIENTO

En el periodo inmediato del ictus la terapia viene dirigida a disminuir la carga trombótica y el impacto isquémico. Posteriomente, el propósito es disminuir el riesgo de recurrencia.

Además de tratar los FRCV y en estrecha relación con el neurólogo, los siguientes aspectos son esenciales en el manejo de los eventos isquémicos cerebrovasculares (Tabla 7.1).

Tabla 7.1. Tratamiento de los eventos isquémicos cerebrovasculares en las NMP

Trombolisis	• El uso del activador titular del plasminógeno (alteplasa) antes de las 4.5 horas del inicio de los síntomas se ha utilizado con éxito en un número reducido de pacientes con NMP.
Trombectomía endovascular	• Requiere el acceso a angiografía cerebral y equipo especializado intervencionista antes de las 6 horas.
Antiplaquetarios	• Indicado en el AIT de cualquier etiología excepto la cardioembólica e ictus isquémico aterombótico, lacunar o indeterminado. • En el ictus cardioembólico en fase aguda previo al inicio del tratamiento anticoagulante de forma segura. • Ácido acetilsalicílico (AAS) 300 mg como dosis de carga inmediatamente o a las 24-48 horas tras tratamiento de reperfusión y a dosis de 100-300 mg/día como dosis de mantenimiento si no existe contraindicación. • Como alterativa, clopidogrel 75 mg/día (carga de 300 mg) o trifusal 300 mg/12 horas. • El uso de estos fármacos, en concreto, el AAS 100 mg/24 horas ha demostrado su eficacia en profilaxis secundaria de eventos cerebrovasculares en NMP.
Anticoagulantes	• Heparina sódica o heparina de bajo peso molecular (HBPM) a las 48-96 horas tras ictus cardioembólico, ateroembólico o disección carotídea o vertebral. • A largo plazo uso de antagonistas de la vitamina K (AVK) con un INR entre 2 y 3. • Ante la presencia de fibrilación auricular no valvular y aunque existe escasa evidencia en NMP, estaría indicado el uso de anticoagulantes directos (ACOD) en lugar de AVK, dada su eficacia similar o superior y menor riesgo hemorrágico intracraneal.
Tratamiento citorreductor	• Se recomienda el uso de hidroxiurea. El objetivo es mantener mantener el hematocrito < 45% y la normalización de la cifra de leucocitos y plaquetas. • En TE, la utilización de anagrelida se asoció a un mayor riesgo de AIT cuando se comparó con la hidroxiurea en estudio aleatorizado.
Flebotomía isovolumétrica	• Ante un hematocrito elevado, se recomienda flebotomía con reposición y monitorización si la situación neurológica lo permite.
Trombocitoáferesis	• Ante la persistencia de trombocitosis extrema a pesar del tratamiento citorreductor en casos seleccionados.

7.2.1.1.4. EVOLUCIÓN

La recurrencia del ictus es baja, siendo del 0% y 1.25% para el AIT y el 2.03% y 6.5% para el ictus al año y cinco años tras el diagnóstico. La incidencia combinada de ictus y AIT recurrentes, infarto agudo de miocardio y muerte de causa cardiovascular es del 4.2% y 19.2% al año y cinco años tras el evento índice.

El ictus en las NMP es menos grave y la frecuencia de recurrencia es menor en comparación con el ictus de la población general, probablemente por su mayor asociación con comorbilidad y fibrilación auricular en esta última.

7.2.1.2. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA Y ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA

La cardiopatía isquémica tiene una incidencia del 2-6% en el momento del diagnóstico y del 1-5% durante la evolución de las NMP. La frecuencia de arteriopatía periférica es menor, alcanzando el 0.3-3% en el diagnóstico y del 1-2% durante el seguimiento.

En los pacientes con NMP, el riesgo de padecer un infarto de miocardio fue decreciendo a los 3 meses, 1 año y 5 años desde diagnóstico (riesgo relativo de 2.5, 1.8 y 1.4, respectivamente) en comparación con los controles sanos en un estudio poblacional.

7.2.1.2.1. FACTORES DE RIESGO

La edad mayor a 65 años se asocia a un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio o arteriopatía periférica en la PV. Asimismo, el antecedente de infarto agudo de miocardio, arteriopatía periférica o claudicación intermitente es un marcador de alto riesgo trombótico futuro en el mismo territorio arterial antedicho para la PV.

Con frecuencia la cardiopatía isquémica o la enfermedad arterial periférica en las NMP afecta a varones jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular o a lo sumo con tabaquismo.

Un hematocrito > 45% en la PV se asocia a un mayor riesgo de trombosis arterial. Un recuento leucocitario superior a 10×10^9/L o 15x 10^9/L son factores de riesgo independientes para el infarto agudo de miocardio en la TE o PV, respectivamente.

7.2.1.2.2. TRATAMIENTO

Tratar de forma enérgica los FRCV, instaurar tratamiento citorreductor y flebotomía si procede, realizar ejercicio físico regular y un manejo interdisciplinar con el cardiólogo y cirujano vascular. Las recomendaciones de tratamiento se resumen en las Tablas 7.2 y 7.3.

Tabla 7.2. Tratamiento de la cardiopatía isquémica en las NMP

Fibrinolisis	• Si la intervención coronaria percutánea primaria no es posible, la fibrinolisis con tenecteplasa, alteplasa o reteplasa es una opción antes de las 12 horas del inicio de los síntomas, aunque existen escasos datos en pacientes afectos de NMP.
Intervención coronaria percutánea	• La intervención coronaria percutánea con acceso radial antes de las 12 horas del inicio de los síntomas coronarios es el tratamiento de elección y eficaz en las series de NMP. • Si existen estenosis significativas, se recomienda el implante de stents metálicos o farmacoactivos con menor riesgo de retrombosis.
Antiplaquetarios	• Se recomienda tratamiento antiagregante doble con AAS 100 mg/24 horas (dosis de carga 300 mg) y un inhibidor del P2Y12 como prasugrel 10 mg/24 horas (dosis de carga 60 mg), ticagrelor 90 mg/12 horas (dosis de carga 180 mg) o clopidogrel 75 mg/24 horas (dosis de carga 300-600 mg) durante al menos 12 meses. • Si existe alto riesgo hemorrágico se puede valorar suspender el inhibidor del P2Y12 a los 6 meses. • La dosis de AAS 100 mg/12 horas no se recomienda dada la ausencia de evidencia sólida. • El uso de antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa fue eficaz en algunas series pero se asoció con un aumento del riesgo hemorrágico grave en PV. • No se recomienda el estudio de funcionalismo plaquetario para ajustar el tratamiento en las NMP. • A largo plazo tratamiento antiplaquetario único con AAS 100 mg/24 horas (o clopidogrel 75 mg/24 horas si contraindicación).
Anticoagulantes	• Añadir tratamiento anticoagulante transitorio con heparina sódica o enoxaparina combinado con doble antiagregación durante la terapia de reperfusión. • AVK o ACOD si fibrilación auricular o trombo intracardíaco.
Tratamiento citorreductor	• El inicio precoz de hidroxiurea es recomendable como profilaxis antitrombótica. El objetivo es mantener mantener el hematocrito < 45% y la normalización de la cifra de leucocitos y plaquetas.

Tabla 7.3. Tratamiento antitrombótico en la arteriopatía periférica en las NMP

Antiplaquetarios	• Se recomienda tratamiento antiagregante único con AAS 100 mg/24 horas a largo plazo en pacientes sintomáticos y aquellos sometidos a revascularización o cirugía de bypass. • Considerar tratamiento antiagregante plaquetario doble con con AAS 100 mg/24 horas y clopidogrel 75 mg/24 horas durante al menos 1 mes tras el implante de stent infrainguinal o bypass por debajo de la rodilla con injerto protésico.
Anticoagulantes	• Considerar el tratamiento con AVK tras un bypass infrainguinal con vena autóloga. • Heparina de bajo peso molecular, AVK con un INR entre 2-3 o ACOD en fibrilación auricular. • La utilización combinada de AVK y AAS en casos de recurrencia trombótica puede ser útil aunque incrementa el riesgo hemorrágico. • El uso de rivaroxabán a dosis bajas ha demostrado su eficacia en esta entidad pero no existe evidencia en las NMP.

7.2.1.2.3. EVOLUCIÓN

Se ha descrito una mayor frecuencia de recurrencia trombótica arterial en caso de tratamiento citorreductor subóptimo por lo que es importante lograr un adecuado control hematológico. Aunque no todas las series lo han confirmado, los pacientes con NMP tienen mayor riesgo de trombosis del stent y la subsiguiente reestenosis coronaria.

Por último, los pacientes afectos de arteriopatía periférica y NMP tienen un curso clínico tórpido con frecuentes recurrencias que pueden mejorar con la instauración precoz del tratamiento citorreductor y antiplaquetario.

7.2.2. TROMBOSIS VENOSA

La trombosis venosa es una importante causa de morbilidad y mortalidad en las NMP e incluyen en orden de frecuencia, la enfermedad tromboembólica venosa propiamente dicha (trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar), la trombosis venosa esplácnica y la trombosis venosa cerebral.

7.2.2.1. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (ETV)

La incidencia combinada de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar (TEP) en las diferentes NMP oscila entre 1-5% al diagnóstico y el 3-6% durante la evolución, siendo más frecuentes en la PV.

Entre los pacientes con NMP, el riesgo de presentar una TVP o TEP fue decreciendo a los 3 meses, 1 año y 5 años desde el diagnóstico (riesgo relativo de 7.3, 3.7 y 3.3 o riesgo relativo de 9, 5.3 y 3.4, respectivamente) en comparación con los controles sanos.

7.2.2.1.1. FACTORES DE RIESGO

Son factores de riesgo independiente una edad superior a 60 años, la ETV previa, el hematocrito elevado, la leucocitosis o la presencia de una carga mutacional de *JAK2V*617F >50%. La existencia de trombofilia, particularmente en pacientes jóvenes, se asocia con mayor riesgo de recurrencia trombótica en pacientes con NMP.

Los factores de riesgo de recurrencia trombótica venosa en la población general son: ETV no provocada (ausencia de cirugía, inmovilidad, terapia hormonal o gestación), la TVP proximal (suprapoplítea), TEP, cáncer, sexo masculino, obesidad, dímero D elevado, trombosis residual y trombofilia congénita o adquirida.
En las retrombosis venosas de pacientes con NMP no suele observarse un factor precipitante.

7.2.2.1.2. TRATAMIENTO

La terapia anticoagulante durante la fase inicial (~7 días), de mantenimiento (~3 meses) y extendida (>3 meses) tras el diagnóstico de la ETV en las NMP es fundamental para evitar la embolización, progresión trombótica y prevenir la recurrencia trombótica (ver Tablas 7.4 y 7.5).

Tabla 7.4. Terapia antitrombótica y citorreductora recomendada de la ETV en las NMP

Heparina	• Heparina sódica no fraccionada en la fase inicial ajustada por el tiempo de tromboplastina activada o HBPM en la fase inicial o de mantenimiento ajustando la dosis por peso. • Los pacientes con NMP tienen más frecuentemente anticuerpos anti-factor 4 plaquetario/heparina y un riesgo aumentado de trombocitopenia inducida por heparina.
Antagonistas de la vitamina K	• Solapar con heparina durante al menos 5 días hasta alcanzar un INR de 2-3 en la fase inicial. • Se recomienda su uso con un INR diana entre 2-3 en las siguientes fases, cuya eficacia sin incremento del riesgo hemorrágico se ha observado en varios estudios retrospectivos. • Es recomendable un seguimiento por unidades de anticoagulación especializadas. • La utilización del autocontrol domiciliario semanal con menor riesgo trombótico y hemorrágico en otras indicaciones es posible en algún paciente bien entrenado.
Anticoagulantes de acción directa	• Iniciar tratamiento con heparina durante 5 días seguido de una dosis de dabigatrán 150 mg/12 horas o edoxabán 60 mg/24 horas en la fase de mantenimiento o extendida. • Iniciar apixabán 10 mg/12 h durante 1 semana o rivaroxabán 15 mg/12 h durante 3 semanas seguido de una dosis de mantenimiento de apixabán 5 mg/12 h o rivaroxabán 20 mg/24 h y finalmente en la fase extendida una dosis de apixabán 2,5 mg/12 h o rivaroxabán 10-20 mg/24 h. • Los ACOD tienen una eficacia similar con menor riesgo de sangrado en comparación con los AVK, pero existe escasa evidencia en las NMP y en nuestro medio no están financiados.
Ácido acetilsalicílico	• Por regla general, el AAS se suspende al iniciar el tratamiento anticoagulante, ya que el tratamiento combinado eleva el riesgo hemorrágico. • También es recomendable el uso de AAS 100 mg/24 horas como profilaxis secundaria tras suspender la anticoagulación si no existe contraindicación.
Flebotomías	• Hasta alcanzar un hematocrito inferior al 45% en PV.
Tratamiento citorreductor	• Se recomienda el uso de hidroxiurea dada su eficacia en reducir la recurrencia trombótica en general y la ETV recurrente en particular. • La utilización de anagrelida en comparación con hidroxiurea en la TE se asoció a una menor incidencia de trombosis venosa en un estudio aleatorizado.
Ruxolitinib	• Consigue un adecuado control del hematocrito en pacientes con PV resistentes/intolerantes a la hidroxiurea.

Tabla 7.5. Propuesta de la duración de la anticoagulación oral con AVK tras el primer episodio de ETV en las NMP*

	TVP distal	TEP/TVP proximal
NMP sin citorreducción previa		
• ETV con factor precipitante	3 meses	6 meses
• ETV sin factor precipitante	6 meses	6-12 meses
NMP con citorreducción previa		
• ETV con factor precipitante	3-6 meses	6-12 meses
• ETV sin factor precipitante	6-12 meses	Indefinida

*No existe consenso acerca de la duración de la anticoagulación oral en las NMPs tras un primer episodio de ETV. Todos los pacientes deben recibir tratamiento citorreductor de forma indefinida con el objetivo de mantener el hematocrito < 45% y normalizar la cifra de leucocitos y plaquetas.

7.2.2.1.3. EVOLUCIÓN

A pesar de la terapia anticoagulante oral con AVK, la incidencia anual de recurrencia de ETV varía entre 4.2 y 6.5% y es más del doble tras suspender dicho tratamiento.

Está indicada la anticoagulación oral indefinida tras un segundo episodio de ETV. Es crucial conseguir un estricto control hematológico así como una adecuada adherencia al tratamiento anticoagulante. En aquellos pacientes tratados con AVK en rango terapéutico (INR entre 2 y 3) o ACOD se recomienda tratamiento con HBPM a dosis terapéuticas durante al menos un mes. Hay expertos que posteriormente recomiendan subir el rango terapéutico de INR entre 2.5-3.5.

7.2.2.2. TROMBOSIS VENOSA ESPLÁCNICA

Las NMP y especialmente la PV constituyen la etiología más frecuente de la trombosis venosa esplácnica (TVE) que incluye la trombosis venosa portal (TP), la trombosis venosa esplénica, la trombosis venosa mesentérica y la trombosis de las venas hepáticas o síndrome de Budd-Chiari (SBC).

La incidencia de la TVE en las principales series de NMP oscila entre 0.5-10% al diagnóstico y el 2-3% durante la seguimiento, siendo más frecuente en la PV, TE y MFP, por ese orden. En una serie reciente de TVE, el 23%, 47% y 30% de los casos eran previos, coincidentes o posteriores al diagnóstico de la NMP, respectivamente.

7.2.2.2.1. FACTORES DE RIESGO

A diferencia de la trombosis arterial o venosa en otros territorios vasculares, los factores de riesgo tradicionales tienen menor peso en la TVE en las NMP. Así, la TVE en las NMP afecta

frecuentemente a mujeres jóvenes (60-70%, edad mediana 45 años) y los FRCV tienen menor incidencia, siendo el tabaquismo y la hipertensión los más comunes. En algunos casos (8-14%) existe una causa favorecedora como la cirugía, esplenectomía, gestación o el uso de anticonceptivos orales o tratamiento hormonal sustitutivo.

La presencia de la mutación en *JAK2*V617F es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de TVE. En series recientes de NMP con TVE, la mayoría de los casos presentaban la mutación en *JAK2*V617F (83-93%), siendo infrecuente las mutaciones de *CALR* (1-5%) o MPL (0,6-1%). Hay que destacar que la coexistencia de trombofilia congénita o adquirida se observa hasta en un tercio de los pacientes con TVE y NMP.

7.2.2.2.2. TRATAMIENTO

El manejo de la TVE debe llevarse en colaboración con unidades de Hepatología con experiencia acreditada en esta complicación clínica. En la Tabla 7.6 se ofrece un resumen del tratamiento de la trombosis en dicha localización.

Tabla 7.6. Tratamiento de la TVE en las NMP

Anticoagulantes	• Instaurar tratamiento anticoagulante precoz con heparina sódica o HBPM. • Hay que realizar un recuento plaquetario estrecho dado el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina. • La presencia de varices esofágicas o la coagulopatía relacionada con la disfunción hepática no son contraindicaciones absolutas para iniciar la anticoagulación. • A las 48-72 horas se recomienda iniciar terapia anticoagulante oral con AVK a largo plazo con un INR entre 2-3. • La anticoagulación reduce la recurrencia de la trombosis pero no previene la aparición de hipertensión portal y sus complicaciones. • El riesgo hemorrágico es mayor en pacientes con varices esofágicas. • Los ACOD han mostrado su eficacia y seguridad en series de TVE de otras etiologías y de origen cirrótico pero existe escasa experiencia en las NMP.
Tratamiento derivativo vascular	• En los pacientes con estenosis segmentarias o parciales está indicado la angioplastia percutánea con o sin colocación de *stent* aunque la reestenosis es frecuente. • En los pacientes que no respondan al tratamiento médico inicial o a la angioplastia hay que considerar la derivación transyugular intrahepática portosistémica (TIPS) con prótesis recubierta. • En las diferentes series de NMP, la utilización del TIPS oscila entre el 12-20% y es eficaz en la reversión de la hipertensión portal en la mayoría de los casos • Hasta el 31% de los casos (40% en PV) presentaban trombosis del TIPS cuyo manejo endovascular fue satisfactorio. • Si el TIPS fracasa o no es posible, valorar la realización de una derivación porto-sistémica quirúrgica.
Tratamiento citorreductor	• En aquellos pacientes con valores hematimétricos elevados se indicará la citorreducción de modo precoz con el objetivo de normalizarlos. • No se dispone de evidencia para recomendar la citorreducción si los valores hematimétricos no están elevados. • El citorreductor más empleado es la hidroxiurea aunque no ha mostrado su eficacia como profilaxis antitrombótica en este territorio vascular. • El uso de inferferón alfa pegilado fue bien tolerado y mostró su eficacia en las NMP con TVE con ausencia de recidiva trombótica. • Ruxolitinib si esplenomegalia sintomática o sintomatología consitucional.
Trasplante hepático	• Tanto el fallo hepático como el crónico refractario al tratamiento derivativo vascular son indicaciones bien establecidas. • Es recomendable continuar con el tratamiento anticoagulante después del trasplante hepático. • Es eficaz a largo plazo pero se asocia con un aumento de la hemorragia mayor y trombosis recurrente.

7.2.2.2.3. EVOLUCIÓN

Aunque los datos de mieloproliferación pueden no ser aparentes al diagnóstico, en la mitad de los casos aparecerán durante el seguimiento. En comparación con los pacientes afectos de TP no cirrótica, los pacientes con NMP *JAK2V*617F positivas tienen una evolución peor medida con una menor resolución radiológica de la TP y recanalización portal.

La recurrencia de la TVE ocurre en el 7-21% de los pacientes, siendo más frecuente la afectación de un único territorio venoso. Tras el diagnóstico de la TVE, el riesgo del desarrollo de una trombosis venosa (asociada con trombosis venosa previa o sexo femenino), trombosis arterial (asociada a una edad avanzada, sexo masculino, presencia de FRCV o trombosis arterial previa) y sangrado mayor está aumentado en los pacientes con TE y PV.

Aunque con excepciones, la mayoría de los estudios no han mostrado un aumento de la progresión a MF o LA y una supervivencia conservada o reducida en TE o MF. No obstante, después de la corrección por edad y sexo, los pacientes con TE/PV y TVE parecen tener un exceso de mortalidad debido a enfermedad hepática, sangrado mayor y segundas neoplasias.

7.2.2.3. TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

La trombosis venosa cerebral (TVC) que afecta a las venas cerebrales y a los senos venosos durales es infrecuente, con una incidencia que oscila entre 0.3-0.7% al diagnóstico y es del 0.14% durante la evolución. Entre 2143 pacientes con NMP, la frecuencia global de TVC fue del 0.4% con una mayor incidencia en la PV (0.7%) que en la TE (0.3%) y MFP (0.2%).

7.2.2.3.1. FACTORES DE RIESGO

Los factores relacionados con el sexo, tales como la gestación y el uso de anticonceptivos orales o tratamiento hormonal sustitutivo y la cirugía se encuentran hasta en el 20% de los casos de TVC. La TVC en las NMP afecta más frecuentemente a mujeres jóvenes. En una serie reciente de NMP con TVC, la mayoría de los pacientes presentaban la mutación en *JAK2V*617F (81%).

7.2.2.3.2. TRATAMIENTO

El manejo de la TVC debe ser interdisciplinario en colaboración estrecha con el neurólogo. En la Tabla 7.7 se resume del tratamiento de la TVC.

7.2.2.3.3. EVOLUCIÓN

La recurrencia de la TVC en las NMP es del 2%, tiene escasa mortalidad y focalidad neurológica residual. Sin embargo, estos pacientes tienen un elevado riesgo de TVE tras el diagnóstico.

Tabla 7.7. Tratamiento de la TVC en las NMP

Anticoagulantes	• Se recomienda tratamiento anticoagulante con heparina sódica o HBPM a pesar de la presencia de hemorragia cerebral concomitante. • El uso de HBPM es más eficaz que la heparina sódica. • Aunque muy poco frecuente, hay que monitorizar el recuento plaquetario dado el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina. • Continuar con AVK de forma indefinida con un INR entre 2-3. • La utilización de los AVK no se han asociado con una menor recurrencia trombótica en este territorio. • El uso de dabigatrán y otros ACOD han mostrado su eficacia y seguridad en series generales de TVC pero existe limitada experiencia en las NMP.
Tratamiento citorreductor	• Se recomienda la hidroxiurea aunque no ha demostrado su eficacia como profilaxis antitrombótica en la TVC.

7.3. CONTROL DE SÍNTOMAS EN LAS NMP

Además de la sintomatología secundaria a la esplenomegalia, a las alteraciones microvasculares y a las complicaciones trombo-hemorrágicas, los pacientes con NMP pueden experimentar una importante carga sintomática atribuida a un aumento de citocinas inflamatorias circulantes. Estos síntomas pueden ser severos y limitar la calidad de vida, interfiriendo en la actividad familiar, la vida social y la productividad laboral de los enfermos. Por ello, además de la prevención de las complicaciones, uno de los objetivos del tratamiento de las NMP es el control de los síntomas.

El formulario de Evaluación de Síntomas en pacientes con NMP y la Puntuación Total de Síntomas (MPN-SAF-TSS de "*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score*") (Tabla 7.8) valora la severidad (0 a 10) de 10 síntomas: fatiga, saciedad precoz, inactividad, sudoración nocturna, dolor óseo, dificultad de concentración, malestar abdominal, prurito, fiebre y pérdida de peso. Según la puntuación asignada, cada uno de ellos se considera severo (7 o más puntos), moderado (4-6), leve (1-3) o ausente (0). Esta escala permite monitorizar la evolución de los síntomas, no siempre acordes con el nivel de recuentos hematológicos y muchas veces infraestimados por los médicos, ayudando a dirigir el tratamiento al control de los mismos. Así, las guías de la NCCN y *European Leukemia Net* recomiendan su uso durante el curso del tratamiento.

7.3.1. MANEJO DEL PRURITO

La implicación activa de los pacientes en los ensayos clínicos y el diseño de cuestionarios específicos ha mostrado que el 65% de los pacientes con PV señalan el prurito como el segundo síntoma más frecuente después de la fatiga, pero también lo es para un 40-50% de los pacientes con MF y TE. En la escala MPN-SAF de 0-10, el prurito se puntúa en 2-3 en la PV y en 1-2 en la TE y MF.

El prurito puede aparecer antes del diagnóstico de la NMP, coincidiendo con él o con posterioridad. No se acompaña de lesiones cutáneas visibles. Puede ser espontáneo o precipitado por agua o cambios en la temperatura. Las características clínicas son variadas, pero en un tercio presentan un típico carácter de prurito acuagénico, sobre todo con el agua caliente. El desencadenante de un brote de prurito también puede ser el agua fría, cambios bruscos de temperatura, sudación y alcohol. La intensidad es variable y en ocasiones su severidad puede condicionar la calidad de vida, afectando al sueño, provocando un rechazo al baño e interfiriendo en las actividades sociales y laborales, lo que origina ansiedad intensa, depresión e incluso ideas de suicidio.

Los pacientes con PV que refieren prurito tienen un marcado aumento de basófilos activados circulantes y de mastocitos en la piel sin aparente correlación con los niveles de histamina o de citoquinas inflamatorias plasmáticos. Se cree que el mecanismo patogénico del prurito podría estar relacionado con una hipersensibilidad de los basófilos mediada por la activación constitutiva de *JAK2*. En la PV el prurito se ha asociado con una carga alélica *JAK2V*617F más alta y en la MF con la mutación *JAK2V*617F, la leucocitosis y los síntomas constitucionales, pero no con el DIPSS.

El prurito de la PV no parece asociarse al nivel de hematocrito e incluso puede empeorar con el control más estricto del mismo. Un estudio sugiere que el prurito es de similar intensidad en los pacientes controlados con flebotomía o con hidroxicarbamida (HU). La presencia de prurito no tiene significado pronóstico adverso para la trombosis ni para la supervivencia.

No existen estudios prospectivos que nos permitan conocer cuál es el mejor manejo del prurito en las NMP. Como medidas generales se recomienda evitar productos tópicos irritantes, el alcohol, la ducha con agua caliente y friccionar al secarse. Son recomendables también las cremas hidratantes. A pesar de estas medidas generales, el 20% de los pacientes con PV precisarán una terapia específica.

La primera línea de tratamiento son los antihistamínicos que consiguen resultados generalmente pobres. Se pueden añadir antagonistas H_2 para bloqueo histamínico dual. En caso de prurito resistente, se pueden asociar antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina (paroxetina 20 mg/d o fluoxetina 10 mg/d) o anticonvulsivantes (gabapentina o pregabalina). En caso de depleción férrica importante secundaria a sangrías, el prurito puede mejorar con suplemento férrico, aunque habrá que vigilar estrechamente los recuentos celulares. En series de tamaño limitado el interferón ha demostrado un adecuado control del prurito en un 70-80% de pacientes con PV.

Con todo, el fármaco más efectivo para el control del prurito es el ruxolitinib. Las respuestas suelen ser rápidas (en menos de 4 semanas). Parece que este efecto se debe a la inhibición de moléculas mediadoras producidas por los mastocitos (IL-6, TNF-alfa MCP-1). En el ensayo

RESPONSE que incluyó pacientes con PV resistentes o intolerantes a HU, ruxolitinib alcanzó respuesta del prurito en el 78% de los casos frente al 26% con la terapia estándar, con una reducción del score MPN-SAF para prurito del 95% vs 2%. En el estudio RESPONSE-2, el 71% de los pacientes tratados con ruxolitinib presentó una mejoría del prurito en la semana 80. En el ensayo RELIEF se comparó ruxolitinib con HU en la PV sintomática con adecuado control del hematocrito; el índice específico de prurito mejoró con HU un 31% y con ruxolitinib un 68%, si bien esta diferencia no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa.

Por último, puede considerarse remitir al paciente a un dermatólogo para valorar fototerapia con Luz ultravioleta B (UVB) de banda estrecha o PUVA en caso de prurito refractario al tratamiento farmacológico.

7.3.2. MANEJO DE OTROS SÍNTOMAS

Las flebotomías pueden aliviar los síntomas debidos de la hiperviscosidad. En caso de migraña severa puede ser preciso controlar la trombocitosis con tratamiento citorreductor. La eritromelalgia y el resto de sintomatología microvascular suele responder al ácido acetil salicílico. Para la fatiga son recomendables medidas como ejercicio físico, dieta y estilo de vida saludables.

En general, los pacientes con PV y TE de bajo riesgo con síntomas severos debidos a la enfermedad son candidatos a citorreducción (HU o interferón). Los pacientes con PV cuya sintomatología no responde al tratamiento con HU son candidatos a segunda línea con ruxolitinib/interferón. El estudio REVEAL mostró que, excepto el prurito y la sudoración nocturna, la severidad del resto de síntomas no se asocia con el control de los recuentos hematológicos en la PV. En el estudio RELIEF para pacientes con PV sintomática con recuentos hematológicos controlados con dosis estables de HU, un 43% de los que cambiaron a ruxolitinib (frente al 30% de los que continuaron con HU) consiguieron una reducción igual o superior al 50% en la escala de puntuación de los síntomas en la semana 16, siendo el prurito el síntoma que más mejoró.

Los pacientes con TE cuya sintomatología no responde al tratamiento citorreductor son candidatos a segunda línea con anagrelida/interferón. Ruxolitinib no está aprobado actualmente para el tratamiento de la TE. Por último, los pacientes con MF con síntomas debido a la enfermedad (caquexia, esplenomegalia sintomática) son candidatos a tratamiento con ruxolitinib.

Tabla 7.8. Evaluación de síntomas en pacientes con NMP y la puntuación total de síntomas (MPN-SAF TSS; MPN 10*)

Síntoma	1 a 10 (0 ausente y 10 el peor)
Fatiga Señale el grado de fatiga, rodeando el número que mejor describa su peor nivel de fatiga en las últimas 24 horas.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Rodee el número que describa cuánto le ha supuesto el cada uno de los síntomas en la última semana	
Saciedad precoz	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Inactividad	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sudoración nocturna	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Dolor óseo	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Dificultad de concentración	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Malestar abdominal	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Prurito	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Fiebre	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Pérdida de peso	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
TOTAL (rango 0-100)	

*Modificado de: Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, *et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs.* J Clin Oncol. 2012;30(33):4098-103.

7.4. EMBARAZO

La información actual disponible sobre embarazo y neoplasias mieloproliferativas (NMP) proviene mayoritariamente de pacientes con TE y, en menor grado, con PV. El embarazo no afecta la historia natural de las pacientes con TE y PV, por lo que no está contraindicado.

Aunque alrededor del 70% de los embarazos llegan a término en pacientes con NMP, hay un aumento de complicaciones obstétricas. El 80% de las complicaciones fetales se deben al aborto espontáneo del primer trimestre (26-28% de los embarazos frente al 11% en mujeres sanas). Otras complicaciones son: muerte fetal (1-4.8%), parto prematuro (2-9%) y retraso del crecimiento intrauterino (3%). Las complicaciones maternas son infrecuentes: trombosis (2-

4%), especialmente en el posparto inmediato, hemorragia (1-7%), preeclampsia (4%) y abruptio placentae (2 %).

7.4.1. PRECONCEPCIÓN

Si la paciente recibe tratamiento citorreductor (hidroxicarbamida, anagrelida) y manifiesta intención de gestación, se recomienda un periodo de interrupción del tratamiento de 3 a 6 meses antes de la concepción y sustitución por interferón alfa (recomendación Grado 1C). Es fundamental que durante toda la gestación exista una estrecha vigilancia por parte del hematólogo y la 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 de bajo o alto riesgo. Así, se define de alto riesgo cuando la paciente presenta al menos una de las condiciones presentes en la Tabla 7.9.

7.4.2. MANEJO DE LA GESTACIÓN

- **Embarazo de bajo riesgo**: la conducta más consensuada consiste en, salvo contraindicación clínica, administrar dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) durante todo el embarazo, suspendiendo su administración dos semanas antes de la fecha probable de parto e iniciando heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas. En caso de recuento de plaquetas superior a 1000 x10^9/L se debe descartar enfermedad de von Willebrand adquirida (EVW) antes de comenzar el AAS. La EVW suele mejorar a lo largo de la gestación en relación al descenso de la cifra de plaquetas que se produce espontáneamente.

  En las pacientes con PV se debe controlar la cifra de hematocrito mediante flebotomías y mantenerla dentro del rango normal para la gestación (recomendación Grado 1C) (Tabla 7.10). No se administrará hierro salvo depleción ferrica probada, en cuyo caso se hará a bajas dosis y con control frecuente del hematocrito.

- **Embarazo de alto riesgo**: es necesario individualizar el manejo. En general, se recomienda asociar el AAS a HBPM a dosis profilácticas durante todo el embarazo. Algunos autores recomiendan escalar dosis en la semana 16 o en caso de trombosis previa durante la gestación. Las pacientes anticoaguladas antes de la concepción deberán recibir dosis terapeúticas con controles cada 2 meses de anti-Xa.

  El interferón (INF) es el fármaco de elección cuando se precisa citorreducción. Aunque la experiencia durante el embarazo es limitada, el INF pegilado puede ser una buena opción respecto al interferón estándar por su menor frecuencia de administración y mejor tolerancia. La hidroxicarbamida está contraindicada por su posible efecto teratógeno (aunque no hay

datos concluyentes en humanos) y la anagrelida por la posibilidad de atravesar la barrera placentaria.

Además de las ecografías de control para valorar el crecimiento fetal, se recomienda un doppler de las arterias uterinas en la semana 20, con la finalidad de detectar un índice de alta resistencia (índice pulsátil medio) que puede traducir disfunción placentaria. Si el índice es >1.4, conviene incrementar la frecuencia de los controles por embarazo de alto riesgo y escalar el tratamiento introduciendo HBPM e INF (recomendación Grado 1C). Es importante evitar la deshidratación y la inmovilidad.

7.4.3. PARTO

En caso de cesárea electiva la HBPM debe suspenderse 12 horas antes (24 horas si las dosis son terapeúticas). En caso de parto espontáneo, una vez haya comenzado este. En cuanto a la anestesia raquídea, no se recomienda hasta al menos 12 horas después de la última dosis de HBPM profiláctica o 24 horas si la dosis es terapeútica. La retirada del catéter no tendrá lugar hasta pasadas al menos 12 horas de la última dosis de HBPM. La HBPM se podrá reiniciar a las 4 horas de la retirada del catéter.

7.4.4. POSTPARTO

Es muy importante administrar tanto a las pacientes de bajo como de alto riesgo HBPM (dosis profilácticas) y AAS (dosis antiagregantes) durante las 6 semanas siguientes al parto, que es el periodo de máximo riesgo de trombosis (recomendación Grado 1C). Así mismo, también debe controlarse la cifra de hematocrito y plaquetas. Las plaquetas se recuperan rápidamente en el postparto. Las pacientes que recibían citorreducción previamente deberán retomarla tras el parto. La lactancia está contraindicada si la paciente debe recibir tratamiento citorreductor, pero es posible mientras recibe HBPM o AAS. La hiperestimulación ovárica está asociada a un elevado riesgo trombótico. Aunque no existe evidencia del manejo de la PV/TE durante el tratamiento de fertilidad, se debería considerar la tromboprofilaxis con HBPM +/- interferón alfa.

A modo de resumen, en la Tabla 7.11. se sintetizan los principales puntos tratados anteriormente.

Tabla 7.9. Criterios de embarazo de alto riesgo en NMP (al menos una condición)

Criterios
1. Complicaciones trombóticas o hemorrágicas previas (asociadas o no al embarazo).
2. Plaquetas ≥1.500x10^9/L antes o durante el embarazo.
3. 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. **g)** Hemorragia pre o postparto grave que requiere transfusión.

Tabla 7.10. Rangos de referencia de hematocrito (95%) durante el embarazo

Trimestre	1º	2º	3º
Hematocrito	0.31-0.41	0.30-0.38	0.28-0.39

Figura 7.11. Manejo del embarazo en las NMP

Preconcepción	• Valoración del riesgo. • Optimización de la cifra de hematocrito y plaquetas. • Control de factores de riesgo cardiovascular. • Si tratamiento cirorreductor, cambiar a interferón alfa.
Embarazo	• AAS a bajas dosis. • Sangrías (en Policitemia vera). • Ecografías de control y doppler arteria uterina en semana 20. • Evitar deshidratación e inmovilidad (hiperemesis y parto).
Embarazo de alto riesgo	• Todo lo anterior. • Interferón alfa. • Heparina de bajo peso molecular (dosis profilácticas; terapeúticas si anticoagulación previa). • Aumentar frecuencia de controles fetales.
Post-parto	• HBPM durante las 6 semanas postparto (dosis profilácticas). • AAS si la estaba recibiendo. • Citorreducción si la estaba recibiendo (contraindicada lactancia materna). • Lactancia materna no contraindicada con HBPM ni AAS.. Permitida con INF.

7.5. CIRUGÍA

7.5.1. VALORACIÓN DEL RIESGO TROMBÓTICO Y HEMORRAGICO

Los procedimientos quirúrgicos son un factor conocido de riesgo de trombosis. En un estudio retrospectivo multicéntrico sobre 311 intervenciones en 255 pacientes con policitemia vera (PV) y trombocitemia esencial (TE) se observó una tasa de trombosis venosa del 5.1% en cirugía mayor y del 2.5% en cirugía menor; una tasa de trombosis arterial del 3.8% y de complicaciones hemorrágicas mayores del 7.3%. En esta serie de pacientes el 74% recibía citorreducción o flebotomías previo a la cirugía y sólo una minoría no estaba en respuesta hematológica. La trombosis arterial fue más frecuente en la TE y en aquellos con más de un factor de riesgo cardiovascular, mientras que la trombosis venosa fue más frecuente en la PV que en la TE (7.7 vs 1.1%). Incluso en pacientes con PV en RC/RP se observa un incremento de la incidencia de

enfermedad tromboembólica venosa de hasta 5 veces (en comparación a controles sin PV), así como de hemorragia (demostrado por sus mayores requerimientos transfusionales).

El riesgo hemorrágico asociado a NMP se encuentra relacionado a alteraciones en la función plaquetaria (potenciadas por el tratamiento antiagregante) y del factor de von Willebrand (FVW). El síndrome de von Willebrand adquirido (SVWa), presuntamente ocasionado por una mayor proteólisis y por la unión del mismo a plaquetas y leucocitos, no siempre se detecta con la disminución del antígeno (FVW Ag) o de la la actividad de factor de von Willebrand (FVW CoR), siendo necesaria la determinación del ratio FVW CoR/FVW Ag y el estudio de múltimeros del FvW para su detección. Existen pocos datos sobre la prevalencia del SVWa en estos pacientes. Se asocia principalmente a TE con trombocitosis extrema, pero también puede presentarse en la PV y en la mielofibrosis inicial incluso en ausencia de trombocitosis extrema. En la serie de Mohri y cols. la mediana de plaquetas de pacientes con NMP y SVWa fue de 638/nL (rango, 120-1305/nL). Otros mecanismos que podrían explicar el fenotipo hemorrágico de pacientes con TE sin SVWa estarían relacionados con la disfunción plaquetaria. Por lo tanto, en pacientes con antecentes de diátesis hemorrágica, espontánea o relacionada con intervenciones o traumatismos previos, es fundamental realizar una anamnesis dirigida y descartar la presencia de SVWa y/o disfunción plaquetar, independientemente del número de plaquetas, especialmente si el procedimiento programado es de alto riesgo hemorrágico.

7.5.2. MANEJO PERIOPERATORIO

No existen estudios prospectivos que avalen medidas preoperatorias en pacientes con NMP, por lo que las recomendaciones se basan mayormente en series retrospectivas y guías multidiciplinares de cuidados perioperatorios. Ante un procedimiento invasivo, la recomendación es hacer una aproximación individualizada considerando el tipo de cirugía, el tipo de NMP, su tratamiento y respuesta, los factores de riesgo individuales, los protocolos de profilaxis antitrombótica locales y el riesgo tanto de trombosis como de sangrado.

Teniendo en cuenta estos puntos, ante un procedimiento invasivo programado se recomienda que:

1. El paciente se encuentre en respuesta hematológica completa. Considerar la introducción temporal de citorreducción con hidroxicarbamida.
2. Realizar profilaxis antitrombótica perioperatoria con heparina de bajo peso molecular (HBPM), según la pauta local recomendada para cada procedimiento. Evitar la heparina sódica por un mayor riesgo de trombopenia asociada a la heparina en los pacientes con NMP. Asegurar deambulación precoz, y si no es posible, realizar una profilaxis antitrombótica más prolongada.
3. En relación a la antiagregación con aspirina a dosis bajas (100mg/día):
   a) En caso de cirugías mayores o menores con alto riesgo hemorrágico, sin antecedentes de eventos trombóticos (arteriales, venosos, síndromes coronarios agudos o stents) (profilaxis primaria) se recomienda su interrupción (mínimo 3-5 días antes). Reiniciar la antiagregación,

a las 24 horas del procedimiento, una vez asegurada la hemostasia (lo que puede retrasar su reinicio), sin interrumpir la pauta antitrombótica con HBPM en caso de estar indicada.

b) En presencia de antecedentes de eventos trombóticos (arteriales, venosos, síndromes coronarios agudos o stents) (profilaxis secundaria) y en ausencia de contraindicaciones para la antiagregación (por ej. cirugías de alto riesgo hemorrágico como la neurocirugía), mantener AAS y descartar activamente la presencia de SVWa.

c) En caso de antiagregación con clopidogrel, se debe suspender 5 días antes de los procedimientos invasivos. Valorar sustituirlo por AAS 100 mg/día, según el riesgo hemorrágico del procedimiento y la indicación de antiagregación.

4. En caso de presentar SVWa es fundamental plantear tratamiento citorreductor para corregirlo. Si el procedimiento no es demorable, se puede valorar:

a) Profilaxis con desmopresina, según el riesgo hemorrágico del procedimiento y su urgencia.

b) Tratamiento antifibrinolítico (local y/o sistémico) que es una opción adjuvante en general. Éste puede utilizarse como única intervención para cirugías menores no demorables.

c) En procedimientos de alto riesgo trombótico no deben descuidarse las medidas antitrombóticas, especialmente las mecánicas.

d) El uso de complejos protrombínicos que contengan FVW, transfusión de plaquetas o el uso de rFVIIa se reservan para complicaciones hemorrágicas que no respondan a las medidas iniciales.

La cirugía urgente o los procedimientos no demorables en contexto de trombocitosis extrema (>1000x10^9/L) suponen un reto por la falta de tiempo para hacer una correcta citorreducción y su alto riesgo de sangrado, que no excluye el riesgo de de trombosis. En este contexto, además del inicio de citorreducción (cuyo efecto no es inmediato) hay que considerar la realización de aféresis de plaquetas.

El procesamiento de 1.5-2 volemias puede reducir el recuento plaquetar en un 30-60% y es un procedimiento relativamente seguro. En ausencia de diátesis hemorrágica, sería suficiente conseguir un recuento plaquetar menor de 600x$10E^9$/L, repitiendo el procedimiento hasta que la citorreducción sea efectiva. Además, se debe considerar suspender la terapia anticoagulante o antiagregante, tomar medidas antitrombóticas no farmacológicas y evitar la anestesia regional.

7.6. NMP EN EDAD PEDIÁTRICA

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) esporádicas en edad pediátrica son muy infrecuentes, se estima que la incidencia en niños es de 0,82 por 100.000 habitantes año, siendo 100 veces más frecuentes en adultos. Existen diferencias importantes entre las NMPs pediátricas y las de los adultos: siendo diferentes la clínica, el diagnóstico, así como el tratamiento y la evolución.

Ante la sospecha de una NMP en un paciente pediátrico, siempre debe excluirse un origen secundario de las trombocitosis y las eritrocitosis. En la historia clínica del paciente es muy

importante recoger los antecedentes familiares para descartar trombocitosis y eritrocitosis hereditarias. También, tenemos que valorar si se trata de una NMP familiar.

7.6.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-MOLECULARES

La clínica de los pacientes pediátricos es variable. Aunque suelen estar asintomáticos, a veces presentan síntomas debilitantes. Los más frecuentes al diagnóstico son cefalea, seguido por dolor abdominal o dolor óseo. También pueden presentar fatiga, eritromelalgia o prurito. A la exploración puede existir esplenomegalia [>50% de los pacientes con TE y aproximadamente en el 15% de los pacientes con PV].

En relación a las complicaciones, tanto las trombosis como los sangrados son menos frecuentes que en adultos. Con una incidencia algo mayor en la PV que en la TE (15% vs 4%, respectivamente), la mayoría de las trombosis en los niños son venosas, siendo las más frecuentes las del territorio esplácnico. Así, el síndrome de Budd-Chiari es la trombosis más frecuente en niños. Los episodios hemorrágicos son raros (<5%). La progresión de la enfermedad a mielofibrosis o leucemia también parece ser menos frecuente en niños que en adultos (2 y 3% de las TE y PV en población pediátrica, respectivamente).

En la PV pediátrica, aproximadamente el 30% son *JAK2V*617F positivas y el 2% tienen una mutación en el exón 12 de *JAK2*. Así, el porcentaje de pacientes pediátricos que presentan la mutación *JAK2V*617F es mucho menor que en adultos mientras que el porcentaje de mutaciones en el exón 12 es similar. En relación a la TE pediátrica, aproximadamente el 31% son positivos para *JAK2V*617F, 10% para *CALR* y 2% para *MPL*. Así, los niños tienen un menor porcentaje de mutaciones en *JAK2* o *CALR*. En contrapartida, el porcentaje de pacientes que no tienen mutaciones en los genes *driver* (es decir, los doble o triple negativos) es mucho mayor que en adultos tanto en PV (63-75% vs <5%) como en TE (57% vs 10-20%).

La mielofibrosis primaria (MFP) es extremadamente rara en niños, y hay muy pocos casos descritos. Los casos reportados son negativos para *JAK2V*617F y para *MPL*W515 y en algunos pacientes se han encontrado mutaciones de *CALR* tipo 2.

En los estudios de secuenciación masiva (next generation sequencing, NGS) disponibles en niños con NMPs se evidencia que hasta el 35% no tienen mutaciones de las *non-driver* testadas. En cuanto a las mutaciones que confieren un alto riesgo, se han detectado algunos casos con mutaciones en el gen *ASXL1* y en *IDH1/2*. Sin embargo, el papel de estas mutaciones y su valor pronóstico en la población pediátrica no se conoce.

Las NMP familiares y hereditarias se están describiendo con más frecuencia desde que se insiste en la historia familiar y se realizan analíticas de cribaje para detectar miembros de la familia afectos.

La NMP familiar es una enfermedad maligna, clonal, que imita a las formas esporádicas (indistinguible de éstas), pero que ocurre en dos o más miembros de una familia. Se atribuye a una lesión germinal, en la mayoría de los casos desconocida, que predispone a la adquisición de mutaciones somáticas *drivers*. Recientemente se han descrito que alteraciones como el polimorfismo 46/1 en el gen *JAK2* o mutaciones en los genes *TERT2, SH2BB, TET2, ATM, CHEK2, PINT*, entre otros, pueden asociarse a las NMPs familiares.

A diferencia de las anteriores, las NMP-like hereditarias son enfermedades no malignas con hematopoyesis policlonal, donde suele proliferar una única línea hematopoyética. Se producen por una lesión germinal conocida no somática y no hay progresión de la enfermedad. Muchos pacientes tienen mutaciones en el gen del receptor de la eritropoyetina (EPOR), que cursa con EPO disminuida. Hay otros casos donde se produce la mutación de genes que afectan a la sensibilidad del O2 como en VHL (von Hippel-Lindau), *EGLN1, EPAS1*, u otras mutaciones en genes que se relacionan con la afinidad a O2 como *HBB* y *BPGM*. En estos casos la EPO está alta o normal. En las NMPs hereditarias no se han descrito trombosis excepto en la policitemia Chuvash, debida a mutaciones en VHL. Las trombocitosis hereditarias suelen estar relacionadas con mutaciones en los genes *THPO* y *MPL* S505N.

7.6.2. SUPERVIVENCIA

La mortalidad de las NMPs en niños parece baja aunque el síndrome de Budd-Chiari parece empeorar el pronóstico.

7.6.3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los casos pediátricos es difícil, teniendo en cuenta el alto porcentaje de pacientes triple negativos y el hecho de que los criterios diagnósticos están desarrollados para adultos. Como mencionamos previamente, la historia clínica y familiar son muy importantes para excluir causas secundarias y para realizar el diagnóstico de sospecha de una NMP hereditaria o familiar. El estudio de médula ósea con biopsia (que valore la celularidad y morfología, y la tinción de reticulina para fibrosis) nos puede ayudar al diagnóstico final. Así, las características de la médula ósea nos pueden ayudar a diferenciar la TE de las trombocitosis secundarias y de algunos casos complejos de PV o de MF prefibrótica. También la NGS puede tener un papel relevante debido al alto porcentaje de pacientes pediátricos triple negativos.

7.6.4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PEDIÁTRICOS EXCLUSIVOS

El grupo de Kucine et al propuso unos criterios alternativos para el diagnóstico de PV y TE en niños. Así, en los criterios para PV cambia la cifra de hematocrito o hemoglobina concreta por una hemoglobina o hematíes por encima del percentil 97.5 según la edad y el sexo. En los criterios de TE la ausencia de causa de trombocitosis reactiva tiene el mismo peso que poseer una mutación *driver*.

En resumen, ante la sospecha de una NMP en niños es importante realizar el análisis de las mutaciones *driver* y estudiar la médula ósea con biopsia. Si el paciente es triple negativo puede ser de utilidad realizar estudio de NGS. Ante la sospecha de eritrocitosis hereditaria deberían analizarse las mutaciones del gen *EPOR* y del gen *VHL*, la detección de variantes de la hemoglobina y el déficit de 2.3 bisfosfoglicerato. Si sospechamos una trombocitosis hereditaria se deben estudiar mutaciones en los genes *THPO* y *MPL* S505N.

7.6.5. TRATAMIENTO

No está claro si las clasificaciones de riesgo y por tanto los algoritmos de tratamiento de los adultos son aplicables a los pacientes pediátricos con NMPs. Sin embargo, la mayoría de autores coincide en que los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento.

El principal objetivo en niños y adultos jóvenes con TE y PV es evitar trombosis u otras complicaciones seleccionando aquellos pacientes que puedan beneficiarse de tratamiento antitrombótico o citorreductor valorando el riesgo-beneficio y los posibles efectos secundarios.

Se recomiendan dosis bajas de AAS en niños con síntomas de bajo riesgo (organomegalias o síntomas de microcirculación como la cefalea) y en niños con riesgo cardiovascular o de trombofilia asociado (como colesterol elevado o Factor V Leiden) . EL AAS no debe usarse ante trombocitosis extrema o enfermedad de von Willebrand (EvW) adquirida. 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.

El uso de flebotomías es habitual en niños con PV. Sin embargo, el objetivo de tratamiento no está bien definido y se han propuesto límites de hematocrito <45% o <48%. Con respecto a la MFP, los datos en niños son escasos y lo más relevante es valorar si es candidato a trasplante alogénico. El resto de pacientes podría beneficiarse de alguna terapia experimental. En relación a la TE, las guías de adultos sugieren el inicio de la citorreducción en caso de trombocitosis extrema (recuentos de plaquetas $> 1.500 \times 10^9$/L), pero no hay evidencia de que esto pueda ser extrapolado a los niños. En general, es conveniente evitar la citorreducción en niños, máxime cuando el riesgo vascular en esta edad es bajo. Sin embargo, cuando los síntomas son persistentes o no responden a las terapias iniciales, hay historia de trombosis o sangrado severo, organomegalia progresiva o trombocitosis extrema persistente la citorreducción puede estar indicada. La terapia citorreductora más apropiada en niños está aún por definir. Hasta la fecha, no hay agentes citorreductores aprobados en NMP pediátricas y la preferencia por uno u otro varía según el profesional y su experiencia clínica. En general hay más experiencia entre los pediatras y hematólogos-pediatras con HU por su uso en la enfermedad de células falciformes, pero también se han empleado otros como el interferón (IFN), anagrelida e incluso inhibidores JAK (ruxolitinib). Aunque no hay datos consistentes de que el uso de HU en niños con NMP aumente el riesgo de transformación leucémica, actualmente algunos expertos apoyan el uso de IFN en

su lugar como terapia de primera línea en pacientes jóvenes. En niños hay pocos datos sobre el uso de IFN, aunque parece que el IFN pegilado (PEG-IFN) puede tener resultados beneficiosos y se tolera bien. Kucine et al recomienda el PEG-IFN en niños con PV, MFP y TE con mutación *JAK2* y recomienda por igual PEG-IFN o HU para los pacientes con mutaciones de *CALR* o en las TE triple negativas. En nuestro grupo (Hospital Infantil Niño Jesús, Madrid) tenemos más experiencia con HU, siendo la tolerancia buena en la mayoría de los casos, por lo que, si fuera necesario, recomendamos su uso, especialmente en niños con mieloproliferación en varias líneas hematopoyéticas. Es importante informar al paciente y familia de los posibles efectos secundarios y las precauciones a tener. En pacientes que no toleran la HU o en trombocitosis aislada hemos usado también anagrelida con tolerancia y respuesta adecuadas. Siempre es importante mantener una hidratación adecuada, un estilo de vida saludable y evitar los deportes de contacto.

7.6.6. CONCLUSIONES

Las NMPs en los niños son enfermedades raras. El diagnóstico y tratamiento se basa en la experiencia con los adultos. Sin embargo, existen diferencias importantes entre las NMPs de adultos y las pediátricas en la clínica, la evolución y en el perfil mutacional.

La historia clínica y los antecedentes familiares son importantes para valorar causas secundarias de eritrocitosis o trombocitosis y descartar casos hereditarios o NMPs familiares. Debido a que, muchos pacientes pediátricos con NMPs son negativos para las mutaciones *driver*, tanto el estudio de médula ósea como la NGS (en los casos triple negativos) pueden ser de utilidad.

Es importante hablar sinceramente con las familias sobre la ausencia de datos en esta población y valorar juntos el tratamiento con sus riesgos y beneficios. La discusión con otros profesionales también puede ser de utilidad. En los niños y pacientes jóvenes preocupa el uso a largo plazo de la terapia citorreductora, los efectos a largo plazo de los recuentos anormalmente altos, el desarrollo de segundas neoplasias, la fertilidad y las complicaciones en el embarazo, así como la adherencia al tratamiento cuando ya no dependen de sus padres. El manejo de la población pediátrica con NMPs sigue siendo un reto en la actualidad.

7.7. TRANSFORMACIÓN AGUDA DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Un 5-10% de los pacientes con TE y PV y alrededor de un 20% de los pacientes con MFP desarrollan una transformación de la enfermedad a leucemia aguda (> 20% blastos en SP o MO). Dicha transformación puede venir precedida por una fase de empeoramiento progresivo de las citopenias y aparición de síntomatología constitucional (fase acelerada) o bien debutar de forma brusca sin síntomas prodrómicos. Fenotípicamente, los blastos son casi siempre de estirpe mieloide y los subtipos FAB M6 y M7 son más frecuentes que en la leucemia aguda de novo. A nivel citogenético predomina el cariotipo complejo, con una elevada representación de alteraciones de los cromosomas 5, 7 y 17p, aunque el riesgo de transformación leucémica es aún mayor en presencia de un cariotipo monosómico. La patogénesis de esta complicación es

en gran medida desconocida. De hecho, la transformación aguda de los pacientes con NMPs *JAK2*V617F+ puede producirse indistintamente en progenitores con o sin dicha mutación, lo que sugiere que en algunos casos la leucemia se origina a partir de una clona previa a la adquisición de la mutación de *JAK2*.

La Tabla 7.12 muestra las alteraciones moleculares detectadas con mayor frecuencia en la fase aguda. Cabe destacar que algunas de las mutaciones recurrentes de las leucemias agudas de novo, como las de los genes *FLT3* y *NPM1*, son infrecuentes en la transformación aguda de las NMPs.

Se han descrito diversos factores de riesgo de transformación de las NMPs, relacionados con el paciente, la enfermedad y/o el tratamiento (Tabla 7.13). Así, en MF, un porcentaje de blastos en sangre periférica >3%, trombopenia < 100 x 10^9/L, leucocitosis >30 × 10^9 L y requerimientos transfusionales por anemia son factores de riesgo clínicos asociados a la transformación blástica. En PV, además de los tratamientos con P32, clorambucilo o pipobroman, la edad, el cariotipo anómalo y la leucocitosis >15 × 10^9 aumentan el riesgo de progresión A nivel molecular, se ha reportado la influencia del genotipo en la transformación leucémica, siendo los pacientes triple negativos los que presentan un mayor riesgo de evolución a leucemia aguda. Se ha descrito también que la progresión leucémica se asocia a la adquisición de alteraciones citogenéticas y moleculares. En este sentido, recientemente se ha identificado que aquellos pacientes que presentan mutaciones adicionales en genes no conductores en el momento del diagnóstico de la fase crónica presentan un mayor riesgo de adquisición de nuevas mutaciones y, por lo tanto, más inestabilidad genética y mayor riesgo de transformación leucémica. Las mutaciones en los genes de *TP53, RUNX1, ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1/2* se consideran de alto riesgo.

Con todo, el valor predictivo de dichos factores es bajo, siendo imposible en la actualidad anticipar con precisión qué pacientes van a desarrollar en el futuro esta complicación. La única recomendación importante es tratar, en la medida de lo posible, de evitar la exposición de los pacientes a agentes con potencial leucemógeno.

Tabla 7.12. Alteraciones moleculares detectadas con mayor frecuencia en la transformación aguda

Gen	Localización	Función	Mutación en fase aguda (% casos)
JAK2	9p24	Señalización	50%
SRSF2	17q25	Procesamiento ARN	20%
TET2	4q24	Regulación epigenética	20-30%
IDH1/IDH2	2q34/15q26	Regulación epigenética	20%
ASXL1	20q11	Regulación epigenética	20%
DNMT3A	2p23	Regulación epigenética	15%
Tp53	17p13	Supresor tumoral	10-30%
RUNX1	21q22	Factor de transcripción	30%
IKZF1	7p12	Factor de transcripción	20%

Tabla 7.13. Factores de riesgo de transformación leucémica de las NMPs

Relacionados con el paciente
• Edad avanzada.
• Susceptibilidad individual mediada por polimorfismos genéticos.
Relacionados con la enfermedad
• Tipo de NMP (MFP>PV>TE).
• Leucocitosis.
• Cariotipo monosómico/complejo.
• MFP triple negativa *(JAK2, CALR y MPL* no mutados).
• Mutaciones en genes de alto riesgo *(TP53, RUNX1, ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1/2).*
Relacionados con el tratamiento
• Uso de agentes leucemógenos (P32, clorambucil, pipobromán).
• Resistencia al tratamiento con hidroxiurea.
• Tratamiento citorreductor secuencial.

El pronóstico de los pacientes tras la leucemización es infausto, con una supervivencia mediana de 3-7 meses. El único tratamiento potencialmente curativo es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH), pero en la práctica la mayoría de los enfermos son candidatos a tratamiento paliativo exclusivamente (transfusiones, mercaptopurina), debido a su edad y comorbilidad. Una alternativa para los pacientes sin opción a trasplante es el uso de agentes hipometilantes. Así, la experiencia disponible con la azacitidina y la decitabina evidencia que alrededor de una cuarta parte de los pacientes responden al tratamiento, con una duración mediana de las respuestas de 9 meses y una supervivencia global de entre 8 y 10 meses. Estos agentes son también una opción terapéutica a valorar en el control de la enfermedad hasta que un donante esté disponible para el TPH (en particular en pacientes con cariotipo complejo).

Se ha analizado la eficacia de ruxolitinib, a dosis de 50-100 mg/día, en una serie de 38 pacientes con leucemias refractarias, la mitad de ellas evolucionadas a partir de una NMP previa. La duración mediana del tratamiento fue de dos meses, observándose una actividad antileucémica limitada, con solo tres remisiones completas. Recientemente se ha evaluado la eficacia de la combinación de ruxolitinib con decitabina en pacientes con NMPs en fase acelerada o blástica, observándose respuestas globales (ninguna completa) en el 43% de los pacientes, con una mediana de supervivencia del 8 meses.

En los pacientes jóvenes con buen estado general debe considerarse la administración de quimioterapia intensiva (tipo 3+7), pero siempre como forma de preparación para el trasplante, dado que las respuestas obtenidas son generalmente transitorias. La quimioterapia intensiva, en series muy seleccionadas, permite obtener respuestas favorables en alrededor de un tercio de los pacientes, aunque sólo entre un 20% y un 45% de los enfermos tratados son finalmente trasplantados. En la experiencia europea del registro EBMT que engloba un total de 103 pacientes con NMPs transformadas que recibieron un trasplante alogénico menos de un tercio de los pacientes estaban vivos a los 3 años postrasplante, debido a una elevada tasa de mortalidad relacionada con el procedimiento (~30%) y de recaída (~50%). Los resultados fueron significativamente mejores en el subgrupo de enfermos que entraron al trasplante en remisión completa.

Otros tratamientos están actualmente en investigación, entre los que se encuentra CPX-35 y diversos fármacos frente a dianas específicas como enasidenib (IDH2), gemtuzumab (CD33) o venetoclax (BCL-2).

En resumen, la eficacia del tratamiento antileucémico en este contexto es muy limitada. Sin embargo, el mejor conocimiento de las bases moleculares de la transformación blástica en estos pacientes posibilitará el desarrollo de nuevos agentes antileucémicos en el futuro.

7.8. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA COMÚN

1. *Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia 2018;32: 1057–69.*

2. *McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, et al; British Society for Haematology Guideline. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis. A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol 2019;184:161-75.*

3. *Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016 Aug 1;37(29):2315-81.*

BIBLIOGRAFÍA 7.1 Y 7.2

1. *De Stefano V, Finazzi G, Barbui T. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism in myeloproliferative neoplasms. Blood Cancer J 2018;8:65.*

2. *De Stefano V, Carobbio A, Di Lazzaro V et al. Benefit-risk profile of cytoreductive drugs along with antiplatelet and antithrombotic therapy after transient ischemic attack or ischemic stroke in myeloproliferative neoplasms. Blood Cancer J 2018;8:25.*

3. *Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2019;50:e344-e418.*

4. *Barbui T, De Stefano V, Falanga A, Finazzi G, Martinelli I, Rodeghiero F, Vannucchi AM, Barosi G. Addressing and proposing solutions for unmet clinical needs in the management of myeloproliferative neoplasm-associated thrombosis: A consensus-based position paper. Blood Cancer J 2019;9:61.*

5. *Zheng Y, Xu T, Chen L, Lin S, Chen S. Percutaneous coronary intervention in patients with essential thrombocythemia: case reports and literature review. Platelets 2019. DOI: https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1665640.*

6. *Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018;39:119-77.*

7. *Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 2018;39:763-816.*

8. *Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest 2016;149:315-52.*

9. *Castelli R, Gallipoli P, Schiavon R, Teatini T, Deliliers GL, Bergamaschini L. High prevalence of heparin induced thrombocytopenia with thrombosis among patients with essential thrombocytemia carrying V617F mutation. J Thromb Thrombolysis 2018;45:106–13.*

10. *Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2019;38:496-520.*

11. *Arachchillage DR, Laffan M. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms. Semin Thromb Hemost 2019;45:604-11.*

12. *Sant'Antonio E, Guglielmelli P, Pieri L, et al. Splanchnic vein thromboses associated with myeloproliferative neoplasms: An international, retrospective study on 518 cases. Am J Hematol 2020;95:156–66.*

13. *Finazzi G, De Stefano V, Barbui T. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: treatment algorithm 2018. Blood Cancer J 2018;8:64.*

14. *Martinelli I, De Stefano V, Carobbio A, et al. Cerebral vein thrombosis in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. An European Leukemia Net study. Am J Hematol 2014;89:E200-5.*

BIBLIOGRAFÍA 7.3

1. *Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs [published correction appears in J Clin Oncol. 2012;30(36):4590.*

2. *NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. Myeloproliferative Neoplasms. V2. 2019.*

3. *Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012;366(9):787-98.*

4. *Mesa R, Vannucchi AM, Yacoub A, et al. The efficacy and safety of continued hydroxycarbamide therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythaemia vera: a randomized, double-blind, double-dummy, symptom study (RELIEF). Br J Haematol. 2017;176(1):76-85.*

5. *Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. Ann Hematol. 2018;97(9):1591-1600.*

6. *Grunwald MR, Burke JM, Kuter DJ, et al. Symptom Burden and Blood Counts in Patients With Polycythemia Vera in the United States: An Analysis From the REVEAL Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019;19(9):579-84.e1.*

7. *Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients [published correction appears in Am J Hematol. 2013 Oct; 88(10):925]. Am J Hematol. 2013;88(8):665-9.*

8. *Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2019;94(1):133-43.*

9. *Spivak JL. How I treat polycythemia vera. Blood. 2019;134(4):341-52.*

10. *Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med. 2015;372(5):426-35.*

11. *Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012;366(9):799-80.*

BIBLIOGRAFÍA 7.4

1. *Beauverd Y, Radia D, Cargo C et al. Pegylated interferón alpha-2a for essential thrombocythemia during pregnancy: outcome and safety. A case series. Haematologica 2016;101:e182-84.*

2. *Lishner M, Avivi I, Apperley JF et al. Hematologic malignancies in pregnancy: management guidelines from an international consensus meeting. J Clin Oncol 2016;34:501-8.*

3. *Robinson SE, Harrison CN. How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. Br J Haematol. 2020;10.1111.*

4. *Gangat N, Joshi M, Shah S, et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: A Mayo Clinic report on 102 pregnancies. Am J Hematol. 2020;95(5): E114-E117.*

5. *Griesshammer M, Sadjadian P, Wille K. Contemporary management of patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms during pregnancy. Expert Rev Hematol. 2018;11(9):697-706.*

BIBLIOGRAFÍA 7.5

1. *Ruggeri M, Rodeghiero F, Tosetto A, et al. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia : a retrospective survey. 2016;111(2):666-72.*

2. *Appelmann I, Kreher S, Parmentier S, et al. Diagnosis, prevention, and management of bleeding episodes in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: recommendations by the Hemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) and the Society of Thrombosis. Ann Hematol. 2016;95(5):707-18.*

3. *Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. Leukemia. 2012;26(4):716-19.*

4. *Rottenstreich A, Kleinstern G, Krichevsky S, Varon D, Lavie D, Kalish Y. Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. Eur J Intern Med. 2017;41:49-54.*

5. *Ferrandis R, Marı F, Rolda V, et al. Perioperative and Periprocedural Management of Antithrombotic Therapy : Consensus. 2018;71(7):553-54.*

6. *Kreher S, Ochsenreither S, Trappe RU, et al. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncolo. Ann Hematol. 2014;93(12):1953-63.*

7. *Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat How I treat the acquired von Willebrand syndrome. 2011;117(25):29-31.*

8. *Boddu P, Falchi L, Hosing C, Newberry K, Bose P, Verstovsek S. The role of thrombocytapheresis in the contemporary management of hyperthrombocytosis in myeloproliferative neoplasms: a case-based review. Leuk Res. 2018;(58):14-22.*

9. *Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. J Clin Apher. 2019;34(3):171-354.*

BIBLIOGRAFIA 7.6

1. *Ianotto J-C, Curto-Garcia N, Lauermanova M, et al. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: a systematic review. Haematologica. 2019;104(8):1580-8.*

2. *Kucine N. Myeloproliferative Neoplasms in Children, Adolescents, and Young Adults. Curr Hematol Malig Rep.2020;15(2):141-8.*

3. *Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. Blood2017;129(6):680-92.*

4. *Karow A, Nienhold R, Lundberg P, et al. Mutational profile of childhood myeloproliferative neoplasms. Leukemia.2015;29(12):2407-9.*

5. *Fu R, Liu D, Cao Z, et al. Distinct molecular abnormalities underlie unique clinical features of essential thrombocythemia in children. Leukemia.2016;30(3):746-9.*

6. *Hinds DA, Barnholt KE, Mesa RA, et al. Germ line variants predispose to both JAK2 V617F clonal hematopoiesis and myeloproliferative neoplasms. Blood.2016;128(8):1121-8.*

7. *Mughal TI, Deininger MW, Kucine N,et al. Children and Adolescents with Chronic Myeloproliferative Neoplasms: Still an Unmet Biological and Clinical Need? Hemasphere.2019;3(5):e283.*

8. *Teofili L, Giona F, Martini M, et al. Markers of myeloproliferative diseases in childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia. J Clin Oncol. 2007;25(9):1048-53.*

9. *Kucine N, Chastain KM, Mahler MB, et al. Primary thrombocytosis in children. Haematologica. abril de 2014;99(4):620-8.*

BIBLIOGRAFÍA 7.7

1. *Guglielmelli P, Larson DR, et al. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. Blood 2014;124(16):2507-13.*

2. *LashoT, Mudireddy M, Fike C et al. Targeted next-generation sequencing in blast phase myeloproliferative neopalsms. Blood advances 2018;2(4):370-80.*

3. *Lundberg P, Karow A, Nienhold R et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. Blood 2014; 123(14):2220-8.*

4. *Senín A, Fernandez-Rodriguez C, Bellosillo B, et al. Non-driver mutations in patients with JAK2V617F-mutated polycythemia vera or essential thrombocythemia with long-term molecular follow-up. Ann Hematol 2018;97(3):443-51.*

5. *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):2410-15.*

6. *Thepot S, Itzykson R, Seegers V, et al. Treatment of progression of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms to myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia by azacitidine: a report on 54 cases on the behalf of the Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM). Blood 2010;116:3735-42.*

7. *Andriania A, Montanarob M, Voso MT, et al. Azacytidine for the treatment of retrospective analysis from the Gruppo Laziale for the study of Ph-negative MPN. Leuk Res 2015;39:801–4.*

8. *Badar T, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Therapeutic benefit of decitabine, a hypomethylating agent, in patients with high-risk primary myelofibrosis and myeloproliferative neoplasm in accelerated or blastic/acute myeloid leukemia phase. Leuk Res 2015;39(9):950-6.*

9. *Rampal R, Mascharenas J, Kosiorek H et al. Safety and efficacy of combined ruxolitinib and decitabine in accelerated and blast-phase myeloproliferative neoplasms. Blood advances 2018;2(24):3572-80.*

10. *Alchalby H, Zabelina T, Stübig T, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis with leukemic transformation: a study from the Myeloproliferative Neoplasm Subcommittee of the CMWP of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(2):279-81*

11. *Lussana F, Rambaldi A, Finazzi MC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia transformed to myelofibrosis or acute myeloid leukemia: a report from the MPN Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica 2014;99:916-21*

12 *Odenike O. How I treat blast phase of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms.. Blood. 2018;132(22):2339-50*

13. *Iurlo A, Cattaneo D, Gianelli U. Blast transformation in myeloproliferative neoplasms: risk factors, biological findings, and targeted therapeutic options. Int J Mol Sci 2019: 20:1839.*

GLOSARIO

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACO	Anticoagulación oral
alo-TPH	Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
ARSA-T	Anemia refractaria con sideroblastos en anillo y trombocitosis
BCSH	*British Committee for standards in Haematology*
BMO	Biopsia de médula ósea
cm	Centímetro
DIPSS	*Dynamic International Prognostic Scoring System*
dL	Decilitro
ECLAP	*European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera*
ELN	*European Leukemia Net*
EMA	*European Medicines Agency*
EORTC	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
EPO	*Eritropoyetina*
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
g	Gramo
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
Hb	Hemoglobina
HU	Hidroxiurea
IMiDs	Agentes inmunomoduladores
IPSET	*International Prognostic Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia*
IPSS	*International Prognostic Scoring System*
IWG-MRT	*International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment*
Kg	Kilogramo
L	Litro
LDH	Lactato deshidrogenasa

LMA	Leucemia mieloide aguda
LMC	Leucemia mieloide crónica
m^2	Metro cuadrado
mm^3	Milímetros cúbicos
µg	Microgramo
mCi	Milicurio
MF	Mielofibrosis
MFP	Mielofibrosis primaria
mg	Miligramos
MO	Médula ósea
NMP	Neoplasias mieloproliferativas crónicas
NGS	*Next generation sequencing*
OMS	Organización Mundial de la Salud
O_2	Oxígeno
PCR	*Polymerase chain reaction*
Ph	Filadelfia
PSA	Antígeno prostático específico
PUVA	Psoralen ultravioleta A
PV	Policitemia vera
RIC	*Reduced intensity conditioning*
SBC	Síndrome de Budd-Chiari
SMD	Síndrome mielodisplásico
SP	Sangre periférica
TC	Tomografía computarizada
TE	Trombocitemia esencial
TIPS	*Transjugular intrahepatic portosystemic shunt*
TPO	*Trombopoyetina*
TVE	Trombosis venosa esplácnica
U/L	Unidades por litro

Depósito legal: B-20223-2020
ISBN: 978-84-09-24748-6
Editado por:

MFAR

MARKETING FARMACÉUTICO & INVESTIGACIÓN CLÍNICA, S.L.
Pau Alsina, 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.

Ver Ficha técnica Jakavi ®

PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Reembolsado por el SNS, con dispensación limitada, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales. PVLn Jakavi 5 mg 56 comprimidos: 1.791,66 €. PVLn Jakavi 10 mg 56 comprimidos: 3.583,33 €. PVLn Jakavi 15 mg 56 comprimidos: 3.583,33 €. PVLn Jakavi 20 mg 56 comprimidos: 3.583,33 €. La información detallada en este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu/en.

419974
03 / 2024