



SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas

■ COORDINADOR

Dr. Castro Ríos, Miguel (mcastrorios@fibertel.com.ar)

■ AUTORES

Dra. Heller, Paula
Dra. Kornblihtt, Laura
Dra. Larripa, Irene
Dra. Narbaitz, Marina
Dra. Moiragui, Elena Beatriz
Dra. Molinas, Felisa
Dr. Riera, Leandro
Dr. Roveri, Eriberto
Dr. Sanchez Avalos, Julio
Dra. Varela, Ana
Dra. Vasallu, Patricia
Dra. Vijnovich Baron, Anahí
Dra. Viudez Montané, María Laura

■ CONFLICTOS DE INTERÉS

Dr. Julio Sánchez Avalos es Consejero de Laboratorios Raffo.

El resto de los autores no manifiestan poseer conflictos de interés.

ABREVIATURAS

AAS	Aspirina
ADN	Acido desoxiribonucleico
AINEs	Anti-inflamatorios no esteroideos
ANA	Anagrelide
Angio RM	Angio resonancia magnética
AngioTAC	Angio tomografía computada
AREB	Anemia refractaria con exceso de blastos
BMO	Biopsia de médula ósea
CEE	Colonias eritroides espontáneas
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System in Myelofibrosis
DIPSS-PLUS	Dynamic International Prognostic Scoring System in Myelofibrosisplus
EPO	Eritropoyetina.
FAL	Fosfatasa alcalina leucocitaria
FRV	Factores de riesgo vascular
FSP	Frotis de sangre periférica
Hb	Hemoglobina
HDACi	Inhibidores de histona deacetilasa
HEM	Hematopoyesis extramedular
HGI	Hemorragia gastrointestinal
HLA	Antígenos Leucocitarios de Histocompatibilidad

Hto	Hematocrito
HU	Hidroxiurea
INF	Interferón
IPSET	International Prognostic Score for Essential Thrombocythemia
IPSS- MF	International Prognostic Scoring System in Myelofibrosis
IWG-MRT	International Working Group For Myelofibrosis Research and Treatment
LDH	Láctico deshidrogenasa
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMC	Leucemia mieloide crónica
MDS	Mielodisplasia
MF	Mielofibrosis
MFP	Mielofibrosis primaria
MK	Megacariocito
MO	Médula ósea
MRT	Mortalidad relacionada al trasplante
NC	Nombre comercial
NMP	Neoplasias mieloproliferativas
NMPC CLAS BCR-ABL (-)	Neoplasia mieloproliferativas crónicas clásicas negativas.
BCR/ABL PCR	Reacción en cadena de la polimerasa Philadelphia.
Phi	Philadelphia.
PRV-1	Policitemia rubra vera-1
PV	Policitemia vera.
PVSG	Policitemia vera study group

RM	Resonancia magnética		hematopoyéticas
RCM	Red cell mass	TE	Trombocitemia esencial
RFLP	Polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción	TEP	Tromboembolismo pulmonar
		TIPS	Transyugular Intrahepatic Portosystemic Shunt
SAFL	Síndrome antifosfolípido		
SMD	Síndrome mielodisplásico	TK	Tirosin quinasa
SMP	Síndromes mieloproliferativos	TPO	Trombopoyetina
		TR	Trombocitosis reactiva
SP	Sangre periférica	TV	Trombosis venosa
SV	Sobrevida	TVP	Trombosis venosa profunda
TAC	Tomografía axial computada	VG	Volumen globular (hematocrito)
TACPH	Trasplante alogeneico de células progenitoras	WHO	Organización Mundial de la Salud

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS CLÁSICAS BCR-ABL NEGATIVAS (NMPC-CLAS BCR-ABL NEG)

1.1 DEFINICION Y CLASIFICACION

- Las NMPC CLAS BCR-ABL NEG (desde ahora NMPCC) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células madres hemopoyéticas, caracterizadas por aumento de la proliferación de las líneas eritroides, mieloides y megacariocíticas y de células maduras en sangre periférica (SP).
- Las NMPCC comprenden a la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP), incluidas dentro de la clasificación de neoplasia mieloides por criterios clínicos, histológicos y moleculares
- Actualmente la clasificación más utilizada y aceptada es la de la World Health Organization (WHO) 2008, basada en criterios anatomopatológicos de médula ósea (MO) y criterios moleculares, siendo indispensable el estudio de las mutaciones del JAK2, actualmente disponible en varios laboratorios del país. (ver tabla 1)

- La nueva clasificación de las NMPCC se basó en el hallazgo de anomalías moleculares recurrentes en el gen JAK2, como la mutación JAK2V617F en el exón 14 o delección, inserción y mutación en el exón 12 que son el “gold standard” para demostrar clonalidad y uno de los criterios principales de diagnóstico, que las reclasifica en JAK2 positivas y negativas. (ver tabla 2)
- La mutación JAK2 es uno de los responsable del aumento de la proliferación y maduración de los progenitores hematopoyéticos y se ha constituido en un blanco terapéutico potencial para el tratamiento de las NMP.
- La confirmación molecular de la mutación del JAK2 junto con las características de la anatomía patológica en MO, son esenciales para el estudio, clasificación, diagnóstico adecuado y el monitoreo de la progresión en el tiempo.
- La mutación JAK2V617F no permite discriminar entre las distintas NPMCC (PV vs TE vs MFP) y la ausencia de este marcador molecular no excluye el diagnóstico de PV, TE ni MFP, aunque en el caso de la PV la negatividad la hace poco probable.

TABLA 1. Clasificación de las neoplasias mieloides crónicas – WHO 2008

Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) y Mielodisplasia/Mieloproliferativo (SMD/NMP)

NMP

- Leucemia mieloide crónica BCR-ABL +
- Policitemia vera (PV)
- Trombocitemia esencial (TE)
- Mielofibrosis primaria(MFP)
- Leucemia neutrofílica crónica(LNC)
- Leucemia eosinofílica crónica(LEC)
- Mastocitosis
- Neoplasias mieloproliferativas no clasificables

SMD/NMP

- Leucemia mielomonocítica crónica(LMMC)
- LMC atípica (aLMC)
- LMMC juvenil (LMMCJ)
- MDS/NMP inclasificables
- RARS-T (entidad provisional)

Neoplasias mieloides y linfoides asociadas con eosinofilia y anomalías de PDGFRA, PDGFRB O FGFR1

- Neoplasia mieloide y linfoide asociada con el rearrreglo PDGFRA
- Neoplasia mieloide asociada al rearrreglo PDGFRB
- Neoplasia mieloide y linfoide asociada con el rearrreglo FGFR1

1.2 ALTERACIONES MOLECULARES DE LAS NMPCC

Mutación JAK2

- La mutación JAK2V617F constituye la alteración molecular más frecuente en pacientes con NMPCC, detectándose en la mayoría (>95%) de los pacientes con PV y en aproximadamente la mitad (50-60%) de aquellos con TE y MFP. Esta mutación consiste en una sustitución G por T, resultando en un cambio de valina por fenilalanina en la posición 617 (V617F) e induce la activación constitutiva de la actividad quinasa del JAK2 y de las vías de transducción de la señal intracelular gatilladas por el mismo. Alrededor de 30% de los pacientes con PV, 15 a 30% de aquellos con MFP y <5% con TE, son homocigotas para esta mutación. La frecuencia de JAK2V617F en PV y TE en niños es menor (alrededor de 40%) que la hallada en adultos, siendo de importancia en estos casos descartar condiciones hereditarias. (Ver Figura 2)

Valor diagnóstico de la mutación JAK2V617F

- Su valor diagnóstico consiste en su utilidad como marcador clonal, posibilitando el diagnóstico diferencial entre condiciones neoplásicas respecto de las reactivas. Constituye uno de los criterios diagnósticos actuales para PV, TE y MFP establecidos por la Organización Mundial de la Salud. Sin embargo, la ausencia de JAK2V617F no excluye el diagnóstico de PV, TE ni MFP, aunque en el caso de la PV lo hace poco probable. Esta mutación no permite discriminar entre las distintas NPMCC (PV vs TE vs MFP), requiriéndose además criterios diagnósticos clínicos, de laboratorio e histológicos para su clasificación.

Mutación JAK2V617F en otras neoplasias mieloides o en pacientes sin evidencias de NMPC

- La mutación JAK2V617F no es específica de las NMPCC BCR-ABL negativas, sino que puede hallarse con menor frecuencia en otras neoplasias mieloides, como los síndromes mixtos mielodisplásicos/mieloproliferativos, especialmente en la anemia refractaria con sideroblastos en anillo asociada a trombocitosis (hasta 50% de los casos), síndromes mieloproliferativos o mixtos, incharacterísticos y otros. Se la ha descrito además con baja frecuencia en pacientes con mielodisplasia (MDS) o leucemia mieloide aguda (LMA), generalmente secundarias a NMPCC, y excepcionalmente se ha detectado la coexistencia de BCR-ABL y JAK2V617F. La inclusión de rutina del estudio JAK2V617F en el *screening* para trombofilia en pacientes con trombosis arterial o venosa en ausencia de NMPCC evidente no estaría justificada, excepto en pacientes con trombosis esplácnica, especialmente con síndrome de Budd-Chiari, en quienes esta mutación puede ser un indicio de una NMPCC no manifiesta.

Rol del JAK2V617F en la clínica

- Los pacientes con TE JAK2V617F-positivos presentan niveles superiores de hemoglobina y leucocitos y recuentos inferiores de plaquetas que aquellos JAK2V617F-negativos. Se ha descrito un aumento en la frecuencia de trombosis asociado a JAK2V617F en algunos estudios pero no en otros, mientras que un metanálisis de estos estudios reveló un aumento de aproximadamente el doble del riesgo trombótico. En el caso de la MFP, no se ha descrito una asociación consistente entre la presencia de JAK2V617F y las manifestaciones clínicas. La positividad para la mutación JAK2V617F no modificaría el pronóstico ni la frecuencia de transformación a mielofibrosis (MF) y leucemia.

Carga alélica JAK2V617F

- Además de la presencia o ausencia de JAK2V617F, la carga de esta mutación, determinada por la proporción entre el alelo mutado respecto al total, tendría importancia en la patogenia de la enfermedad. Existen evidencias que niveles más elevados de carga alélica en PV y TE se asocian a mayor frecuencia de trombosis y de evolución a mielofibrosis post-policitemia vera (MF post-PV) o post trombocitemia esencial (MF post-TE), mientras que, por el contrario en MFP, niveles bajos de carga alélica (1-25%) se asocian a peor pronóstico. Sin embargo, hasta el presente, la importancia de la cuantificación de la carga alélica en el manejo clínico de los pacientes con NMPCC no está definida. Estudios clínicos prospectivos en curso definirán la importancia de la cuantificación de la carga alélica en el manejo clínico de los pacientes y en el monitoreo de la respuesta molecular durante el tratamiento con interferón-alfa (INF- α) o inhibidores de JAK1/2

Metodología de estudio de la mutación JAK2V617F

- La detección de la mutación JAK2V617F puede realizarse en SP o de MO mediante técnicas de PCR, como PCR alelo-específica o *RFLP* (polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción) o mediante secuenciación de ADN. La determinación de la carga alélica se encuentra aún poco estandarizada, efectuándose en la mayoría de los casos mediante PCR en tiempo real.

Otras alteraciones moleculares

- Existen otras alteraciones moleculares en NMPCC, aunque son menos frecuentes que el JAK2V617F. Las mutaciones en el exón 12 del gen JAK2 se detectan en 4% de las PV y representan 60-80% de las PV JAK2V617F-negativas. Esto indica que la posibilidad de PV en ausencia de mutación del JAK2 (ya sea V617F o del exón 12) es excepcional. Los pacientes con mutación del exón 12 tienden a presentar eritrocitosis aislada aunque su evolución no difiere de aquella de pacientes JAK2V617F-positivos. El estudio del exón 12 del JAK2 estaría indicado en pacientes con firme sospecha de PV, negativos para JAK2V617F. Las mutaciones

del receptor de trombopoyetina MPL se encuentran en pacientes con TE (1-4%) y MFP (5-11%) y no tendrían implicancia clínica ni pronóstica. Su estudio como marcador diagnóstico estaría justificado en pacientes con TE o MFP negativos para JAK2V617F. Más recientemente, se han identificado mutaciones en genes involucrados en la regulación epigenética, como las mutaciones en el gen TET2, que se detectan en alrededor del 7-17% de pacientes con PV, TE y MFP. Otras mutaciones presentes con baja frecuencia en MFP o MF post-PV o post-TE o en la fase leucémica incluyen CBL, LNK, IDH1/2, ASXL1, EZH2, DNMT3, entre otras. En la actualidad, no se incluye la detección de estas mutaciones en el estudio de rutina de pacientes NMPCC(ver figuras 1 y 2)

- Ante la sospecha de NMPCC, el estudio inicial comprende la evaluación de la mutación JAK2V617F y del rearrreglo BCR-ABL. En ausencia de JAK2V617F, se sugiere el estudio de las mutaciones del JAK2 exón 12 en caso de sospecha firme de PV o de las mutaciones del MPL exón 10 en pacientes con presunción de TE o MFP. El estudio del rearrreglo BCR-ABL es de utilidad para excluir LMC, especialmente en pacientes negativos para JAK2V617F o que presentan características sugestivas de esta entidad, como basofilia, desviación izquierda en la fórmula leucocitaria o histología atípica en la MO. En caso de positividad para BCR-ABL, el estudio citogenético y el FISH para BCR-ABL (éste último en caso de ausencia de cromosoma Phi en el citogenético) son fundamentales para complementar el diagnóstico: (ver figura 1. Algoritmo molecular)

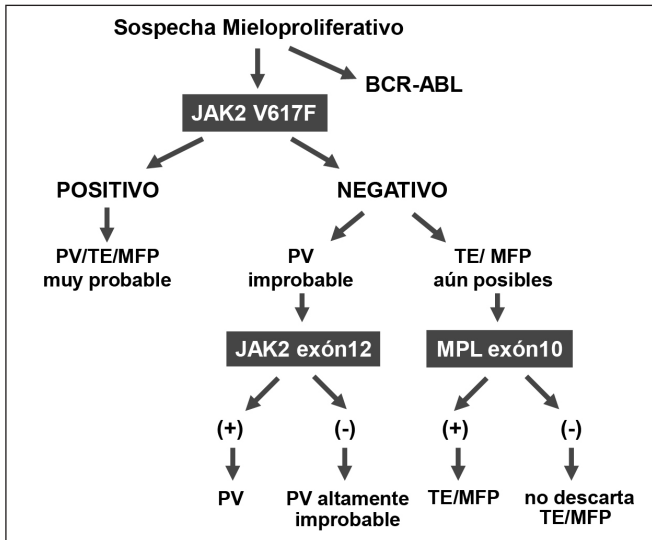


Figura 1. Algoritmo molecular

1.3 ALTERACIONES CITOGENETICAS DE LAS NMPCC

- Las alteraciones citogenéticas en los NMPCC se observan en muy bajo porcentaje en el momento del diagnóstico y la mayoría de estas aberraciones cromosómicas no son específicas para una patología en particular, con una característica constante que es la ausencia del cromosoma Philadelphia (CrPhi).
- Sin embargo los estudios citogenéticos son de relevancia pues permiten:
 - confirmar clonalidad y descartar una mieloproliferación reactiva.
 - excluir el Cr Phi para hacer el diagnóstico correcto de PV, TE o MF.
 - evaluar si existe progresión cariotípica durante la transformación leucémica.
 - identificar población de peor pronóstico.

Policitemia Vera (PV)

- La incidencia de alteraciones citogenéticas al diagnóstico es del 15-25%.
- Las alteraciones más comunes son: 20q-, +8, +9, +1q, 13q-
- La adquisición de +1q, 5q-,7q- y 17p- se asocian a mal pronóstico.

Trombocitemia Esencial (TE)

- Las alteraciones cromosómicas se observan en menos del 10% de los casos y ninguna de ellas es específica. La ausencia del Cr Phi excluye la LMC como causa de la trombocitosis. Las aberraciones más reportadas como del (20q), +8, +9, +1q, del(13q) y del(15q), no se asocian a peor evolución; mientras que las alteraciones en los cromosomas 7q-, der(1;7)(q10;p10), 17p-, e i(17q) se relacionan con transformación leucémica.

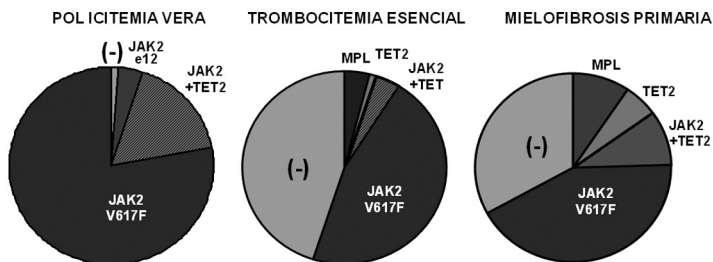


Figura 2. Frecuencia de las mutaciones JAK2V617F, exón 12 del JAK2, exón 10 del MPL y TET2 en neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL negativas clásicas.

MFP o post PV o post TE (MFP – MF-postPV – MF-postTE)

Las alteraciones citogenéticas se observan en 40-60% de los casos, las aberraciones cromosómicas son semejantes a las detectadas en PV. La del (13q) y del (20q) se observan en 20-25% de los casos con cariotipo anormal, en menor frecuencia se puede detectar +8 (15%), +9 (10%),+21 (5%). Se consideran de peor pronóstico +8, -7/7q-, inv3, -5/5q-,i(17q), 12p-, rearrreglos 11q23 y cariotipo complejo.

1.4 ALTERACIONES ANATOMOPATOLÓGICAS DE MEDULA OSEA

- El estudio anatomopatológico de la MO es fundamental para un correcto diagnóstico de las NMP y es de importancia obtener una buena muestra con la aguja de Jamshidi, para poder realizar luego las tinciones especiales y las técnicas de inmunohistoquímica.
- El tamaño óptimo de la biopsia es de 3 cm (se sugiere no menor de 1,5 cm) Coloraciones que se deben realizar: de rutina H&E y tinciones especiales de Giemsa, técnica de Perls (hierro), técnica de Gomori para fibras de reticulina y eventualmente usar el Tricómico para fibras colágenas.
- La técnica de inmunohistoquímica que debe efectuarse es la inmunomarcación de CD34 para detectar aumento de células precursoras (blastos)
- Cuando se encuentra fibrosis en la biopsia obtenida debe realizarse la gradación de la misma (ver Tabla 2)
- En los capítulos donde se trata la PV, TE y MFP se podrán encontrar las características de la MO en particular y hemos realizado una tabla donde pueden encontrarse las diferencias anatomopatológicas de cada una (ver Tabla 3)

TABLA 2. Gradación de la mielofibrosis adaptada de un consenso de expertos europeos

Grado	Descripción
MF-0	Dispersas líneas de retículo sin intersecciones ni entrecruzamientos. Corresponde a médula ósea normal.
MF-1	Redes no compactas de reticulina, con varios entrecruzamientos, especialmente en áreas perivasculares.
MF-2	Incremento difuso y denso de las fibras de reticulina con extensas entrecruzamientos, ocasionalmente con focos de haces de colágenos u osteoesclerosis focal.
MF-3	Incremento difuso y denso de las fibras de reticulina con abundantes entrecruzamientos con gruesas bandas de colágeno, asociados frecuentemente con osteoesclerosis significativa.

TABLA 3. Características histológicas que permiten diferenciar a las NMP

En ocasiones es difícil diferenciar entre las distintas NMP; sin embargo algunas características histológicas observadas en la BMO pueden ser de ayuda en la categorización de las mismas

DIAGNOSTICO CLINICO	PV	ET	MCI-0*	MCI-1**	TR***
MEGACARIOPOYESIS					
1. Defectos madurativos	-	-	+	+	-
2. Lobulación nuclear	+	+	-	-	-
ESTROMA MIELOIDE					
3. Fibras de reticulina	-	-	-	+	-
ERITROPOYESIS					
4. Desviación a izquierda	+	-	-	-	-
MEGACARIOPOYESIS					
5. Núcleos desnudos	-	-	+	+	-
6. Formas pequeñas	+	-	+	+	+
ERITROPOYESIS					
7. Cantidad	+	-	-	-	-
GRANULOPOYESIS					
8. Desviación a izquierda	+	-	+	-	+
MEGACARIOPOYESIS					
9. Formas gigantes	+	+	+	+	-
10. Celularidad	+	-	+	+	-
MEGACARIOPOYESIS					
11. Núcleos en nube	-	-	+	+	-
12. Nidos	+	+	+	+	-

MCI-0* : *Estadio prefibrótico* - MCI-1** : *Estadio fibrótico* - TR***: *Trombocitosis reactiva*

1.5 TRATAMIENTO

- Los objetivos del tratamiento son disminuir la incidencia y recurrencia de trombosis y hemorragias, tratar las complicaciones trombóticas y hemorrágicas, manejar las situaciones de riesgo (cirugía, embarazo), controlar los síntomas sistémicos y disminuir la incidencia de leucemia y MF post- PV y MF post-TE.
- Recordar que estas complicaciones o su prevención, necesitan de un manejo multidisciplinario donde intervienen clínicos, gastroenterólogos, hepatólogos, neurólogos, intensivistas, para el manejo adecuado del tratamiento.
- La decisión del tratamiento de todas las NMPCC se basa en los principales factores de riesgo trombótico y hemorrágico: la edad (mayores de 60 años), los

antecedentes de trombosis y/o hemorragia, y los factores de riesgo vascular (FRV) (tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia, diabetes).

La cirugía es un factor de riesgo para trombosis y hemorragia y en el embarazo existe un aumento en las complicaciones materno fetales.

- La PV y la TE tienen una expectativa de vida cercana a la normal con un aumento del riesgo de trombosis y de transformación a MF post-PV/TE, a MDS o LMA, y son manejadas habitualmente con aspirina, flebotomías en PV y/o citorreductores: hidroxiurea (HU), anagrelide (ANA), interferón(INF), e inhibidores de la mutación JAK2 cuando fracasan los otros tratamientos.
- La HU sigue siendo el citorreductor de primera línea, pero el uso del INF, en especial las formas pegiladas han logrado la remisión hematológica en PV y TE y en algunos la remisión clonal y está indicado en 1ª línea en pacientes jóvenes y en embarazadas, también en aquellos con alta carga alélica o sospecha de progresión a MF, y hay estudios en marcha comparando la evolución y respuesta entre HU e INF-peg pero se necesitan mayores estudios para definir qué proporción de pacientes lo logran y la tolerabilidad a largo plazo de las formulaciones pegiladas. El ANA en caso de trombocitosis es utilizado en 2ª línea. En caso de fracaso de estos, ha sido utilizado el ruxolitinib también como citoreductor, pero aún está en estudio.
- Para aquellos con MFP o MF post PV/TE la expectativa de vida está acortada.
- El tratamiento para la mayoría de las MFP o MF post PV/TE es sintomático, dirigido a aliviar los síntomas y signos, las citopenias se tratan con corticosteroides, andrógenos, danazol o agentes estimulantes eritropoyéticos, también se utilizan los inmunomoduladores como talidomida, lenalidomida.
- El aumento progresivo de la esplenomegalia e hiperesplenismo se tratan con HU, irradiación esplénica o esplenectomía y los inhibidores de JAK2 como el ruxolitinib.
- El objetivo primario de lograr la remisión molecular para el manejo a largo plazo en PV y TE, así como en MF, todavía requiere su demostración.

BIBLIOGRAFÍA

- Tefferi, A., Vardiman, J.W., Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms, *Leukemia*, 2008a, 22:14-22.
- Vanucci AM. Insights into the pathogenesis and management of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Intern Emerg Med*.2010;5:177-184
- Vardiman J,Hyjek Elizabeth. World Health Organization Classification,Evaluation and Genetics of the Myeloproliferative Neoplasms Variants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011: 250-256.

- Cross NC. Genetic and epigenetic complexity in myeloproliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011: 208-14.
- Tefferi A. Mutational analysis in BCR-ABL-negative classic myeloproliferative neoplasms: impact on prognosis and therapeutic choices. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:576-82.
- Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pardanani A, Tefferi A. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia*. 2008;22:1299-307.

Anatomía patológica

- Buhr T, Hedeba K, Vassiliki K et al. European Bone Marrow Working Group trial for reproducibility of World Health Organization criteria to discriminate essential thrombocythemia from prefibrotic primary myelofibrosis.
- Thiele J, Kvasnicka HM, Tefferi A. Primary Myelofibrosis in WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. 2008: 44-47.
- Thiele J. A critical reappraisal of the WHO classification of the chronic myeloproliferative disease *Leukemia Lymphoma*. 2006; 47 (3): 381-396
- Thiele J. Standarization of bone marrow features- does it work in hematopathology for discrimination of different disease patterns? *Histol histopathol* 2005; 20:633-644.
- Thiele J. Bone marrow histopathology in the diagnosis of Myeloproliferative disorders. A forgotten pearl. *Best Practice & Research Clinical hematology Vol 19, N3, 413-437, 2006.*
- Vardiman. J. Myeloproliferative Neoplasms. *Hematopathology*. Jaffe E, Harris N, Vardiman J, Campo E, Arber C 2011 p 698-732. Elsevier Saunders, Philadelphia.

Tratamiento

- Barosi G, Lupo L, Rosti V. Management of Myeloproliferative Neoplasms: From Academic Guidelines to Clinical Practice. *Curr Hematol Malig Rep*.2012; 7:50-56.
- Guglielmelli, P., Vannucchi, A.M., *Recent advances in diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative neoplasms*, 2010, F1000 Medicine Reports, 2:16 (DOI:10.3410/M2-16).
- Kiladjian JJ. New approaches to therapy for myeloproliferative neoplasms. *Hematology Education Program* .2012;6:279-284.
- Mischenko, E., Tefferi, A., *Treatment options for hidroxyurea-refractory disease complications in myeloproliferative neoplasms: JAK2 inhibitors, radiotherapy, splenectomy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, *Eur J Haematol*, 2010, DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01480.x. 13.

2. POLICITEMIA VERA

2.1 DEFINICIÓN

- Es una enfermedad clonal de células progenitoras hemopoyéticas, con una proliferación celular trilineal, predominantemente de células progenitoras eritroides, con aumento de hematíes circulantes fenotípicamente normales, con hemoglobina

(Hb) y hematocrito (Hto) elevados en forma persistente y, con menor frecuencia, leucocitosis, trombocitosis, esplenomegalia, hepatomegalia y otros focos de hematopoyesis extramedular (HEM)

- La PV se presenta habitualmente entre los 50 y 70 años, con ligero predominio en hombres (58%)
- La mutación JAK2 V617F se observa en más del 95% de los pacientes
- Su evolución típica o clásica puede expresarse en 2 fases:
 - Fase policitémica.
 - Fase de MF- post PV: la presencia de precursores inmaduros mieloides y/o dacriocitos en SP, la disminución de la Hb no relacionada al tratamiento, el aumento de LDH, la disminución de las plaquetas y el aumento del número de leucocitos y del tamaño del bazo, sugieren esta evolución
- Existe una fase Preclínica de PV o “PV temprana”, caracterizado por masa eritrocitaria normal, valores de Hb y Hto en límite superior normal o levemente aumentado y con algunas de las alteraciones de PV.

2.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS (VER TABLA 1)

- a) Trombosis arteriales y venosas: son las complicaciones más frecuentes y principal causa de muerte. Un tercio se produce antes del diagnóstico. Dos tercios de las trombosis son arteriales (cerebrales, cardíacas, mesentéricas, etc.) y dentro de las trombosis venosas más frecuentes la TVP-TEP, el 25 % involucra vasos cerebrales y abdominales
- b) Hemorragias : pueden presentarse entre un 15-30 % (causa de mortalidad en un 3%)
- Otras manifestaciones: facies pletórica (eritrosis), quemosis conjuntival, prurito acuogénico (suele aparecer o exacerbarse con el baño o la ducha, y puede producirse hasta en un 40 % de los pacientes), fatiga, gota, esplenomegalia palpable (70%), litiasis renal, hipertensión pulmonar e intolerancia al calor.

TABLA 1. Complicaciones trombo-hemorrágicas de PV y TE.

Manifestaciones trombóticas y hemorrágicas	Sitio de manifestación
Manifestaciones microvasculares	Microcirculación periférica Eritromelalgia – Acroparestesias – Acrocianosis – Gangrena
Manifestaciones trombóticas micro y macrovasculares	Circulación cerebral y ocular Cefalea Ceguera, parestias, inestabilidad, disartria, escotomas centellantes) Accidentes isquémicos transitorios (AIT) Accidente cerebrovascular (ACV) Circulación coronaria IAM – Angina inestable Circulación arterial periférica Claudicación intermitente Tromboembolismo arterial Trombosis vasos abdominales Trombosis vena porta, suprahepática (Budd-Chiari) - esplénica Trombosis venas mesentéricas Tromboembolismo venoso (TEV) Trombosis venosa profunda (TVP) Tromboembolismo pulmonar (TEP)
Manifestaciones Hemorrágicas	Mucocutáneas (hematomas, epistaxis, gingivorragias, etc) Hemorragia digestiva aguda o crónica Urogenitales (hematuria, metrorragia) Hemorragias secundarias a cirugía, trauma, parto o cesárea

2.3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

TABLA 2. Criterios diagnósticos para PV WHO 2008

Criterios mayores	<ol style="list-style-type: none">1. Hb > 18.5 g/dL en el hombre, >16.5 g/dL en la mujer u otra evidencia del aumento del volumen eritrocitario ***2. Presencia de JAK2V617F o de otra mutación, como la mutación del JAK2 en el exón 12
Criterios menores	<ol style="list-style-type: none">1. Patología de la MO con hiper celularidad, panmielosis, con importante proliferación eritroide, granulocítica y megacariocítica. Proliferación y agrupamiento (clustering) de pequeños y grandes (pleomórficos) MK. Ausencia de Hierro. Poca o ninguna reacción inflamatoria (plasmocitosis, restos celulares)2. Niveles de eritropoyetina (EPO) por debajo del rango normal de referencia3. Formación de colonias eritroides espontáneas in vitro (CEE)

*** Hb o Hto con percentilo > 99vo del rango referente para el método utilizado según edad, sexo, altitud de residencia o Hb >17 g/dL en el hombre y 15 g/dL en la mujer, si ese valor representa un aumento documentado y consistente de al menos 2 g/dL sobre el nivel basal del individuo, no atribuible a una corrección del déficit de Fe o aumento de la ME > 25% sobre el valor predictivo normal.

Diagnóstico PV: 2 criterios mayores + 1 criterio menor o 1 criterio mayor + 2 menores

2.4 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES (VER TABLA 3)

TABLA 3. Diagnósticos diferenciales de PV

Clasificación de eritrocitosis absoluta

Eritrocitosis primaria

PV

Eritrocitosis secundaria

Congénita

Hb alta afinidad con O₂
Deficiencia de mutasa 2,3 bifosfoglicerato
Mutación VHL

Adquirida

Mediadas por EPO
Con hipoxia
Proceso hipoxia central
EPOC
Shunt cardiopulmonar der-izq.
Envenamiento con CO
Fumadores
Hipoventilación como: apnea del sueño, altitud
Hipoxia local renal
Estenosis de arteria renal
Enfermedad renal en estadios terminales
Hidronefrosis
Quistes renales (enf. poliquística del riñón)
Por producción patológica de EPO
Tumores
Carcinoma hepatocelular
Cáncer renal
Hemangioblastoma cerebral
Carcinoma/adenoma paratiroide
Leiomioma uterino
Feocromocitoma
Meningioma
Por EPO exógeno
Asociado a drogas
Preparaciones con andrógeno
Eritrocitosis post trasplante renal

Eritrocitosis idiopática

2.5 ESTUDIOS HABITUALES Y DE VALOR DIAGNÓSTICO PARA PV

- a. Hemograma completo con índices hematimétricos. SP: hipocromía, leucocitosis, trombocitosis, eosinofilia y basofilia, microcitosis luego de flebotomías.
- b. Ferritina: disminuida
- c. Acido úrico: elevado
- d. LDH: aumentada, puede significar progresión a MF
- e. FAL: aumentada (score > 100)
- f. Saturación arterial de O₂: si es ≥ de 92% descarta PS
- g. Niveles de EPO sérica: si son elevados es poco probable el diagnóstico de PV y si son bajos son altamente sugestivos de PV (sensibilidad y especificidad del 90-95%) y excluyen PS
- h. Estudio molecular (JAK2) y biopsia de MO con estudio citogenético
- i. Medición del bazo: el 70% de los pacientes con PV tienen esplenomegalia palpable o aumento por ecografía (hemopoyesis extramedular)
- j. Formación in vitro de Colonias Eritroides Endógenas (CEE): alta sensibilidad y ayuda al diagnóstico diferencial con la PS
- k. Masa eritrocitaria (ME): eritrocitos marcados con Cr51 y albúmina con I125, permiten evaluar volumen total y masa eritrocitaria. No necesaria actualmente para el diagnóstico.

2.6 ANATOMÍA PATOLÓGICA DE MÉDULA OSEA

Diagnóstico histopatológico

1. Fase policitémica:

Constituyen alteraciones de esta fase

- Celularidad: 35-100% (media 80%), usualmente hiper celular para la edad del paciente, con frecuente obliteración de los espacios paratrabeculares.
- Panmielosis: Incremento de las tres series, habitualmente con predominio de serie roja y megacariocítica.
- Eritropoyesis normoblástica con tendencia a la confluencia de nidos eritroides (aumentados en su tamaño). Se sugieren técnicas para destacar la diferencia entre serie mieloide y eritroide. La coloración con Giemsa es indispensable y si es necesario, inmunohistoquímica para la detección de mieloperoxidasa (MPO) y glicoforina A.
- Granulopoyesis con morfología normal y habitualmente con desviación a izquierda.
- MK aumentados en número, de aspecto pleomórfico (tamaño variado) e hiperlobulación, con disposición aislada o en pequeños agregados.
- Hierro de depósito en siderófagos disminuido.
- Fibrosis de inicio (habitualmente perisinusoidal) aproximadamente en un 10-20% de los casos.

- *Diagnósticos diferenciales:*
 - *con PS:* Espacios paratrabeculares habitualmente no obliterados, nidos eritroblásticos habitualmente no confluentes, MK de aspecto normal, ausencia de fibrosis
- 2. *Fase gastada*

Signos histológicos que pueden indicar la entrada en esta fase:

 - Reducción del volumen y número de nidos eritroides.
 - Desviación acentuada a la izquierda en granulocitos.
 - MK anómalos en pequeños agregados.
 - Fibrosis reticulínica perisinusoidal inicial que luego se extiende al resto de la MO. Finalmente fibrosis colágena y reducción de la celularidad (hallazgos similares a MFP) y evolución a mieloesclerosis
 - Presencia de hemosiderina

2.7 ALTERACIONES MOLECULARES Y GENÉTICAS

(VER EN EL CAPÍTULO DE NMP-CLAS BCR-ABL NEG 1.2 Y 1.3)

2.8 ALGORITMO DIAGNÓSTICO

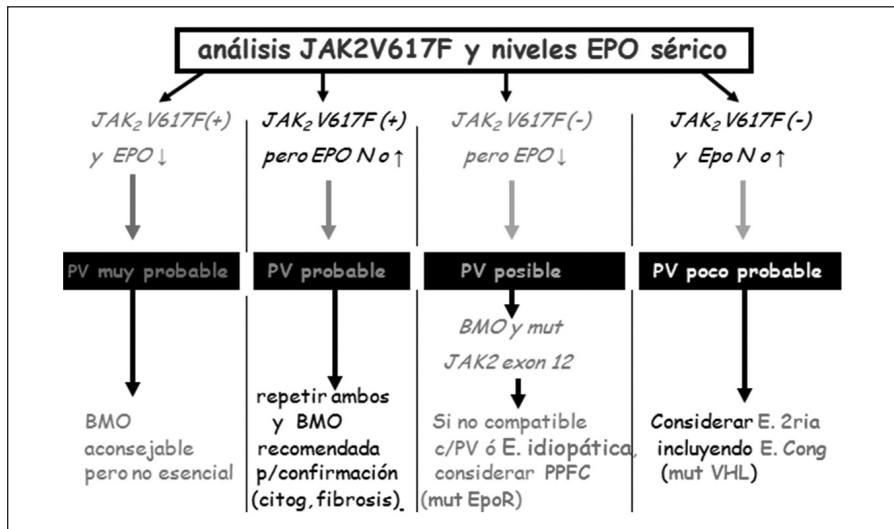


Figura 3.

2.9 TRATAMIENTO

Se basa en los criterios pronósticos de riesgo de trombosis o hemorragia (ver Tabla 4).

TABLA 4. Estratificación del riesgo para orientar el tratamiento

Bajo riesgo	- <60 años. - No antecedentes de trombosis. - Recuento plaquetario <1.000.000/ul-1.500.000/ul. - Ausencia de FRV (tabaquismo, HTA, DBT, obesidad, hipercolesterolemia).
Riesgo intermedio	- No reúne los criterios de bajo ni alto riesgo.
Alto riesgo	- > 60 años ó antecedentes de trombosis ó hemorragia severa asociada a la enfermedad.

2.10 RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO (VER TABLA 5)

TABLA 5. Tratamiento según estratificación del riesgo

Categoría del riesgo	Tratamiento
Bajo riesgo	- AAS 100 mg / día + Flebotomía
Riesgo intermedio	- AAS 100 mg/ día + Flebotomía
Alto riesgo	- Hidroxiurea c/s AAS y Flebotomía (de acuerdo a necesidad)

Flebotomía (ver Esquemas Terapéuticos)

Aspirina(AAS) (ver Esquemas Terapéuticos)

Citoreductores (ver Esquemas Terapéuticos)

(HU - INF α , INF α pegilado - Inhibidores de JAK2)

Tratamiento del prurito: se aconseja utilizar:

Antihistamínicos bloqueantes H1 y H2 (difenhidramina),

- ciproheptadina (4-16mg/día),

- hidroxicina (25-50 mg/día),

- fenoxifenadina (120 mg/día),

- terfenadina

- inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: paroxetina 20 mg/día;

- INF- α 3 a 9 mill. U/semanal,
 - fotoquimioterapia PUVA (psoralen ultraviolet light A).
- Estatinas: tienen múltiples acciones en la PV como pro-apoptóticos, antiangiogénicos, antitrombóticos y mejoría de la disfunción endotelial.

2. 11 RECOMENDACIONES EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES (EMBARAZO Y CIRUGÍA)

(VER EL CAPÍTULO DE TRATAMIENTO EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES)

2.12 EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La causa de muerte de pacientes con PV son las complicaciones trombóticas o hemorrágicas, la evolución a MF o la transformación a LMA.

Pacientes sin tratamiento tienen un período corto de SV, el uso de flebotomía y otros citoreductores con menor actividad leucemogénica, como la HU e IFN y el agregado de aspirina como agente antitrombótico, ha mejorado la SV que actualmente se considera mayor de 20 años.

2.12 BIBLIOGRAFÍA

- Crisa, E., Venturino, E., Passera, R., Prina, M., Schinco, P., Borchiellini, A. et al., A retrospective study on polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcome and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non alkylating drugs, *Ann Hematol*, 2010, 89:691-99 .
- De Stefano, V., Za, T., Rossi, E. et al., (GIMENA CMD-Working Party), Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments, *Haematologica*, 2008;93:372-80.
- Hasselbalch, H., Riley, C., Statins in the treatment of polycythemia vera and allied disorders. An antithrombotic and cytoreductive potencial, *Leuk Res*, 2006, 30: 1217-1225.
- Landolfi, R., Nicolazzi, M.A., Porfida, A., Di Gennaro, L., Polycythemia Vera, *Inter Emerg Med DOI*, 2010, 10.1007/s11739-010-0369-6.
- Passamonti, F., How I treat polycythemia vera, 2012, *Blood*, 275-284.
- Sánchez Ávalos, J.C., Polycythemia Vera, *Arch de Med. Interna (Uruguay)* 29, Supl 1, 547-50, 2007 (XXXI World Congreso of the ISH, Punta del Este, March 20-24, 2007).
- Silver, R., Treatment of polycythemia vera, *Sem. Thomb. Hemost.*, 2006, 32: 437-442.

3. TROMBOCITEMIA ESENCIAL

3.1 DEFINICIÓN

- Se define a la TE como una neoplasia mieloproliferativa crónica clonal, que compromete en forma primaria la línea de MK de MO, caracterizada por una persistente trombocitosis (mayor a 450.000/ μ l) e hiperplasia megacariocítica, en ausencia de eritrocitosis o leucoeritroblastosis.
- Tiene un curso clínico relativamente benigno, con una mayor frecuencia de complicaciones trombóticas entre 15-25%, siendo las arteriales más frecuentes (60 a 70 %) sobre las trombosis venosas; también complicaciones hemorrágicas y un aumento del riesgo de transformación a una neoplasia hematológica más severa MF-post TE 4-8% a 10 años, y mucho menos frecuente MDS y LMA.
- La mayoría de los casos se diagnostican entre los 50 a 60 años de edad, sin predilección por sexo, con un segundo pico de incidencia a los 30 años con predominio en las mujeres 2:1 y es poco frecuente en niños
- La TE es la entidad más difícil de definir, reflejado en la diversidad de criterios propuestos para establecer su diagnóstico.
- Entre el 50-60% de los pacientes con TE son positivos para la mutación JAK2V617F, y entre 1-4% son portadores de mutaciones en el gen receptor de la trombopoyetina (gen MPL).
- Los pacientes portadores de JAK2 V617F tienen características que se asemejan a la PV: mayor nivel de Hb, mayor recuento leucocitario y neutrófilo, menor recuento plaquetario ($p < 0.001$ para cada variable), con una mayor población de progenie eritroide y mielóide en MO ($p=0.005$ y 0.02 respectivamente), y una frecuencia mayor de TV, niveles más bajos de ferritina y EPO, siendo en este grupo donde se produjeron todas las transformaciones a PV.

3.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- 50% de los pacientes con TE son asintomáticos al diagnóstico y pueden permanecer así por años, la trombocitosis aparece como un hallazgo en un hemograma de rutina.
- El resto se presenta con síntomas vasomotores por obstrucción de la microcirculación (23-43%) o trombosis y/o hemorragia de magnitud variable (11 a 25% al inicio). (ver tabla de PV)
- La incidencia de trombosis está marcadamente influenciada por la edad, 1.7% en menores de 40 años vs 15% en mayores de 60 años por paciente/año.

- La trombocitosis severa se asocia con más frecuencia a hemorragias que a trombosis, esta paradoja ha sido relacionada a una alteración del factor von Willebrand (FvW) asociado a la trombocitemia, caracterizado por la pérdida de los multímeros grandes del FvW, que son responsables de la tendencia hemorrágica.
- Los factores locales también tienen un rol en la fisiopatogenia del sangrado (úlceras gastroduodenales, pólipos, tumores, etc) y algunas hemorragias se producen por hipertensión portal secundaria a trombosis de las venas hepáticas y esplánicas, por trombosis de la arcada duodenal, o por metaplasia mieloide y en ocasiones por el uso de AINEs.
- En el examen físico puede encontrarse esplenomegalia moderada hasta en un 10 % de los pacientes y hepatomegalia en un 10-15%.
- Deben ser excluidas todas las entidades clínicas que cursan con trombocitosis.

3.3 CRITERIOS DIAGNOSTICOS WHO 2008 (TABLA 1)

TABLA 1. Criterios Diagnósticos para TE	
Criterios Diagnósticos TE (WHO)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Recuento plaquetario sostenido $> 450 \times 10^9 / l$ 2. Biopsia de MO: proliferación de megacariocitos con morfología madura y grande, con proliferación normal o ligeramente aumentada de las series granulocítica y eritroide. 3. No debe reunir criterios de la WHO para LMC, PV, MP, MDS o cualquier otra neoplasia mieloide. 4. Demostración de la mutación JAK2V617F o MPL W515L/K u otro marcador clonal o en ausencia de mutación JAK2V617F no evidencia de deficiencia de hierro ni otras causas de trombocitosis reactiva.
<i>Se deben cumplir los cuatro criterios para el diagnóstico</i>	

3.4 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES (VER TABLA 2)

- El hallazgo de un recuento plaquetario mayor a $450.000/\mu l$, plantea el diagnóstico diferencial entre la trombocitosis clonal característica de las NMP crónicas (PV, la MFP y la LMC, el estadio pre-fibrótico o temprano de la MFP) y algunas formas de MDS y la trombocitosis reactiva (TR).

- El diagnóstico es de exclusión, la distinción entre TE y TR es clínicamente relevante porque las complicaciones trombo-hemorrágicas son poco frecuentes en estas últimas.
- El hallazgo de deficiencia de hierro en un paciente con trombocitosis aislada, es mandatorio de feroterapia, que servirá también para descartar una PV con valores eritroides normales.
- Se debe sospechar una trombocitosis secundaria cuando se encuentra:
 - Microcitosis o cuerpos de Howell Jolly o leucoeritroblastosis en el FP.
 - Cuando la MO es hipercelular con hiperplasia granulocítica y/o morfología MK normal, con células de pequeño y mediano tamaño y núcleos lobulados.
 - Cuando la ESD está acelerada o PCR aumentada o hiperfibrinogenemia, hiperpotasemia, y patrón de hierro de anemia de los trastornos crónicos o ferropenia.

TABLA 2. Causas de trombocitosis

Primarias	Reactivas
TE	Infecciones agudas y crónicas (TBC-Neumonía)
PV	Injuria tisular (IAM, pancreatitis)
MF manifiesta	Procesos inflamatorios crónicos
Fase prefibrótica de MF	Enfermedad inflamatoria intestinal
LMC	Colagenopatía-Vasculitis
MDS (5q-)	Trombocitosis de rebote (post QT o PTI)
Trombocitosis hereditaria	Hemorragia - Ferropenia y su corrección
	Post- esplenectomía
	Neoplasias (tumores sólidos, linfomas)
	Drogas: vincristina, epinefrina, ATRA
	Citoquinas - Factores de crecimiento
	Insuficiencia renal - Síndrome nefrótico
	Ejercicio extremo
	Supresión de la adicción alcohólica

3.5 ANATOMÍA PATOLÓGICA DE MÉDULA ÓSEA

Diagnóstico histopatológico

- La celularidad es normal o moderadamente hipercelular para la edad del paciente.
- Patrón histoarquitectural general conservado.
 - MK con ubicación centromedular en grupos o dispersos.
 - MK de tamaño grande o gigante y citoplasma abundante.
 - Núcleos con hiperlobulaciones profundas y contornos irregulares.
 - Emperipolesis frecuente, sin ser un hallazgo específico.

- Serie mieloide y eritroide en número normal o incrementado. La serie eritroide se halla incrementada en los casos de hemorragias previas
- Las fibras reticulínicas presentan patrón normal o están mínimamente incrementadas en la TE (el incremento significativo de fibras reticulínicas o colágenas aleja el diagnóstico de TE) y hasta un 3% pueden tener fibrosis mínima, y una terapéutica previa pueda inducir la fibrosis.
- La presencia de hemosiderina suele observarse en un 40-70% de los casos.
- No se observan blastos ni alteraciones displásicas de la serie granulocítica y la evolución a leucemia aguda es sumamente rara.
- La hematopoyesis extramedular es rara

3.6 ALTERACIONES MOLECULARES Y GENÉTICAS

(VER EN EL CAPÍTULO DE NMP-CLAS BCR ABL NEG. 1.2 Y 1.3)

3.7 FACTORES DE RIESGO

EL TRATAMIENTO DE TODAS LAS NMP SE BASA EN LOS FACTORES DE RIESGO

Las evidencias indican que el menor riesgo trombótico en pacientes con TE son aquellos con bajo recuento leucocitario, alto recuento plaquetario y baja prevalencia de JAK2V617F (ver tabla 3).

TABLA 3. Factores de riesgo para decisión de tratamiento

Bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none"> - < 40 años. - Sin antecedentes de trombosis o hemorragia. - Recuento plaquetario <1.500.000/ul. - Ausencia de FRV (tabaquismo, HTA, DBT, obesidad, hipercolesterolemia).
Riesgo intermedio	<ul style="list-style-type: none"> - Todos los pacientes entre 40 y 60 años y/o con FRV* - Sin factores de alto riesgo (sin trombosis o hemorragia previa, plaquetas < a 1500 x10⁹/L)
Alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> - Edad mayor de 60 años, o - Historia previa de trombosis o hemorragia mayor relacionada a TE o - Plaquetas > a 1500x 10⁹/L

*FRV : tabaquismo, dislipidemia, obesidad, hipertensión

3.8 TRATAMIENTO

Objetivos del tratamiento

- El tratamiento corriente es conservador, con el fin de disminuir el riesgo trombótico y no exponer al paciente al riesgo de transformación leucémica.
- El tratamiento está dirigido a mejorar los trastornos de la microcirculación, a prevenir las complicaciones trombóticas y hemorrágicas balanceando el riesgo pro-trombótico con los riesgos potenciales de la citoreducción.
- En aquellos con indicación de terapia citoreductora el objetivo es la normalización del recuento plaquetario que se asocia con la reducción de la tasa de eventos hemorrágicos y trombóticos.

Tratamiento según estratificación del riesgo (ver Algoritmo)

- Estratificar el tratamiento de acuerdo al riesgo de trombosis
- Exhaustiva exploración de las morbilidades
- Corregir los FRV, recomendar el cese del hábito de fumar, el control del peso, de la presión arterial y de la glucemia, el uso de estatinas en caso de dislipidemias, estableciendo un plan de ejercicios físicos acorde a la edad y función cardiovascular.

Pacientes de Bajo Riesgo

Asintomáticos

Las opciones son dos:

- a. Abstención de tratamiento: especialmente en los menores de 40 años, aquellos con un recuento plaquetario $\geq 1000 - 1500 \times 10^9/L$, los que tienen intolerancia a la aspirina o aquellos con antecedentes de hemorragia o presencia de enfermedad de von Willebrand adquirida, en quienes el uso de aspirina podría aumentar el riesgo hemorrágico, siempre con estricto seguimiento y cuidadosa observación.
- a. Dosis bajas de AAS (81-100 mg por día) (ver capítulo 8 Esquemas Terapéuticos). Basados en un estudio retrospectivo que demostró que el beneficio de la AAS en pacientes de riesgo bajo e intermedio se limitaría a la prevención de la TV en pacientes positivos para la mutación JAK2V617F y de la TA en pacientes con FRV asociados, con un mayor riesgo de hemorragia en aquellos con un recuento plaquetario $\geq 1000 - 1500 \times 10^9/L$.

Sintomáticos

- Todos deben usar bajas dosis de aspirina (81-100 mg por día), especialmente aquellos con alteraciones de la microcirculación. Superior al uso de otros antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel o ticlopidina.

- En caso de falta de respuesta el uso de drogas citoreductoras debe ser considerado.

Pacientes de Riesgo intermedio

- Corregir los FRV
- En este grupo no hay datos claros que indiquen beneficio alguno con el uso de drogas citoreductoras.
- Se utilizará como tratamiento AAS a dosis bajas en general con recuento de plaquetas $\leq 1000-1500 \times 10^9/L$ y en aquellos con cifras mayores, siempre que el cofactor de ristocetina sea superior al 50%, donde las bajas dosis de AAS no producen en general sangrado.
- La indicación de tratamiento citoreductor en pacientes con riesgo intermedio no está definida, por lo cual el tratamiento deberá ser individualizado. Los pacientes con FRV probablemente se beneficien de la citoreducción, mientras que el rol de otros factores como la leucocitosis ha sido relacionada con mayor riesgo trombótico; mientras que la mutación JAK2V617F o la presencia de trombofilia no está totalmente definido.

Pacientes de Alto riesgo

- Corregir los FRV.
- Citoreducción, con la meta de mantener las cifras de plaquetas por debajo de $400 \times 10^9/l$ (ver Esquemas Terapéuticos) siendo recomendable mantener cifras de leucocitos $< 10 \times 10^9/L$
- La HU es la droga de elección, produce una efectiva reducción de los eventos trombóticos, añadiendo bajas dosis de aspirina cuando el recuento plaquetario es $\leq 1000-1500 \times 10^9/L$.
- En aquellos menores de 40 años y en embarazo el uso del Peg-INF 2 alfa sería la droga de elección (ver Esquemas Terapéuticos)
- En intolerancia o resistencia a la HU o INF está indicado el uso de anagrelide.
- La experiencia con el uso de inhibidores de JAK2 en TE que no están en fase mielofibrótica es limitada, pero ha sido utilizado el ruxolitinib en pacientes resistentes o intolerantes a HU y/o INF con normalización del recuento plaquetario en el 49% de un estudio de 39 pacientes, independiente de la presencia de la mutación JAK2, con un descenso de la carga alélica en un 12% de los que la presentan (ver Esquemas terapéuticos).

3.9 ALGORITMO TERAPÉUTICO (MODIFICADO DE F CERVANTES)

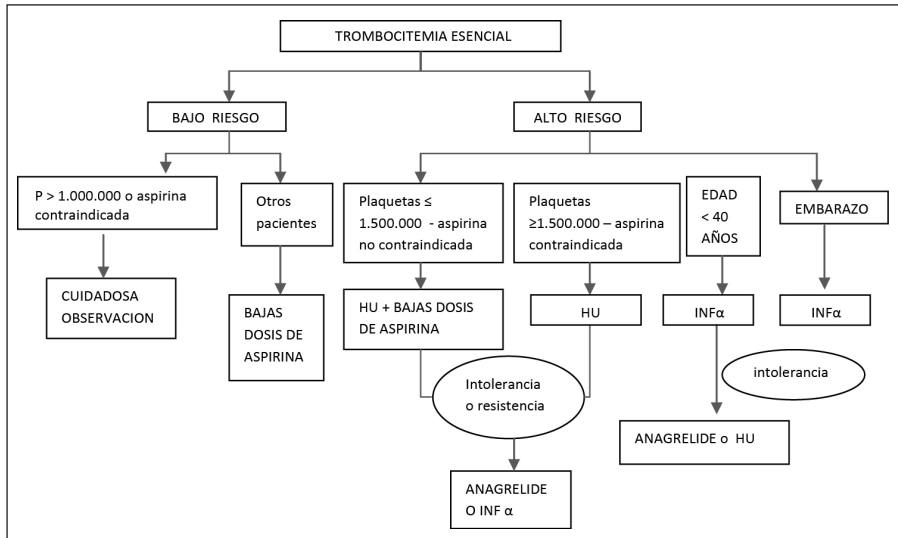


Figura 1.

3.10 PRONÓSTICO

- Es el mieloproliferativo de mejor pronóstico a corto y largo plazo, con bajo riesgo de evolución LA y MF.
- Comparando las complicaciones de la TE con la población general, se vio una incidencia de eventos tromboembólicos y hemorrágicos de 6.6 % vs 1.2% y de 0.33% vs 0% de pacientes/año, respectivamente.
- Las causas mayores de morbi-mortalidad son las tromboembolias arteriales con eventos cerebrovasculares, infarto de miocardio y oclusiones arteriales periféricas.
- La supervivencia media global de los pacientes con TE es de 22.6 años, no significativamente diferente al de la población general, ajustado por edad y sexo, aunque otros autores sugieren que después de los 10 años de evolución aumenta la morbimortalidad.
- El International Working Group on Myelofibrosis Research and Treatment (IWG/MRT) ha desarrollado un modelo pronóstico IPSET (International Prognostic Score for Essential Thrombocythemia) para predecir la SV en las TE, donde se reconocen 3 factores de riesgo: la edad (> de 60 años: 2

puntos), recuento de blancos $\geq 11.000 \times 10^9/L$ e historia de trombosis, (1 punto cada uno), quedando como bajo riesgo= 0 punto, riesgo intermedio =1-2 y alto riesgo = 3-4 puntos, con una SV libre de trombosis a 10 años de 89,84 y 69 % y SV de 24,5 años y 13,8 años en estadios intermedio y alto respectivamente, sin diferencias con respecto a la evolución a MF

3.11 BIBLIOGRAFÍA

- Alvarez-Larrán,A, Cervantes, F, Pereira,A, Arellano-Rodrigo,E, Pérez-Andreu, V; Hernández- Boluda, JC y col. Observation Versus Antiplatelet Therapy as Primary Prophylaxis for Thrombosis in Low-Risk Essential Thrombocythemia .
- Beer PA,Erber WN, Campbell PJ,Green AR. How I treat essential thrombocytemia. Blood 2011;117:1472-1482
- Carobbio, A.,Finazzi, G.,Antonioli, E.,Vanucchi, A., Barosi, G., Ruggeri, M., Rodeghiero, F., Delaini, F., Rambaldi, A., Barbui, T., Hydroxyurea in essential thrombocythemia: rate and clinical relevance of responses by European LeukemiaNet criteria, Blood 2010;116:1051-55
- Cervantes F. Management of Essential Thrombocythemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011; 2011: 215-221.
- Harrison, C.N., Campbell, P.J., Buck, G. et al., Hydroxiurea compared with anagrelide in high risk TE. N Eng J Med 2005; 353:33-45
- Passamonti F, Thiele J, Girodon F, Rumi E, Carobbio A, Gisslinger H, Kvesnicka HM, Guggeri M, Ranai ML, Gangant N, Vannucchi AM, Gianatti A, Gisslinger B, Müllauer L, Rodeghiero F, d'Amore E.S.G., Bertolazzi J, Hanson CA, Boveri E, Marino F, Maffioli M, Caramazza D, Antonioli E, Carrai V, Buxhoffer-Ausch V, Pascuotto C, Cazzola M, Barbui T, Tefferi A. A prognostic model in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on myelofibrosis research and treatment Blood 2012;120:1197-1201

4. MIELOFIBROSIS PRIMARIA

4.1 DEFINICIÓN

- La mielofibrosis primaria (MFP) es una enfermedad clonal de la célula madre progenitora hematopoyética caracterizada por fibrosis progresiva de la médula ósea (MO) y el desarrollo de hematopoyesis extramedular (**HEM**).
- Clásicamente evoluciona en etapas, iniciando con una etapa proliferativa llegando al cuadro característico de anemia progresiva con hematíes en lágrima o dacriocitos, elementos inmaduros mieloides y eritroides (leucoeritroblastosis) en sangre periférica (SP), esplenomegalia, fatiga, dolor óseo, sudoración nocturna y pérdida de peso, con una reducida calidad de vida y una sobrevida acortada, algunos evolucionando a la transformación leucémica.

4.2 DIAGNÓSTICO

- Ante la sospecha de un cuadro de MF por la historia clínica, examen físico, hemograma y FSP, se deberán efectuar los siguientes estudios diagnósticos y complementarios
 - FSP: dacriocitos, cuadro leucoeritroblástico
 - Biopsia de MO
 - Inmunofenotipo por Citometría de Flujo (en casos de transformación leucémica)
 - Estudio citogenético
 - Estudio molecular para mutación de JAK2 V617F y BCR/ABL
 - Evaluar el estudio de rearrreglos del PDGFRA y PDGFRB en casos de eosinofilia acentuada
 - Química que incluya LDH

4.3 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE MFP

- El diagnóstico de la MF se basa en la combinación de criterios clínicos, morfológicos, citogenéticos, y moleculares.
- Los criterios de la WHO 2008 son los recomendados para el diagnóstico (ver tabla 1)

TABLA 1. Criterios diagnósticos de MFP WHO 2008

Criterios mayores	<ol style="list-style-type: none">1. Presencia de proliferación y atipia de MK, acompañados por fibrosis reticulínica o colágena o, en ausencia de fibrosis reticulínica significativa, el cambio de los MK debe ser acompañado por un incremento en la celularidad de la médula ósea, caracterizada por una proliferación granulocítica y, a menudo, eritropoyesis disminuida.2. Ausencia de criterios de la WHO para PV, LMC, SMD u otros desórdenes mieloides3. Demostración de JAK2 u otro marcador clonal (Ej: MPL, WK/L) o, en ausencia de los marcadores clonales, que no haya evidencia de MF secundaria.
Criterios menores	<ol style="list-style-type: none">1. Leucoeritroblastosis2. Aumento de LDH3. Anemia4. Esplenomegalia

El diagnóstico se establece si se cumplen los tres criterios mayores y dos menores

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE MIELOFIBROSIS POST PV O TE

Requeridos

- Documentación de diagnóstico previo de PV o TE
- Fibrosis en médula ósea grado 2-3 (en escala 1-3) o 3-4 (en escala 0-4)

Adicionales (al menos 2)

- Anemia (disminución del valor Hb ≥ 2 g/dl) o en PV sostenida ausencia de requerimiento de flebotomía en ausencia de tratamiento citorreductor
- Leucoeritroblastosis
- Esplenomegalia en aumento ≥ 5 cm o aparición de nueva esplenomegalia palpable
- Síntomas constitucionales ($\geq 10\%$ de pérdida de peso $>10\%$ en 6 meses, sudoración nocturna, fiebre no explicada ($>37,5$ °C))
- Aumento de LDH (post TE)

4.4. ANATOMÍA PATOLÓGICA DE MÉDULA ÓSEA Y EXTRAMEDULAR

Diagnóstico histopatológico

MFP ESTADIO PREFIBROTICO

- 30% a 40% son diagnosticados en esta fase
- Hiper celularidad
- Proliferación megacariocítica : tamaño variable, aspecto pleomórfico, anomalías de la lobulación nuclear, núcleos en “nube o globo”, relación núcleo-citoplasmática aumentada, hipercromasia, núcleos desnudos, aspecto pleomórfico, bizarro y alteración topográfica con localización paratrabecular y distribución en nidos densos.
- Proliferación neutrofílica
- Frecuente disminución de la eritropoyesis con desviación a izquierda
- Aumento de la angiogénesis
- Fibrosis reticulínica mínima o ausente (grado 0 y 1).
- CD34: $<10\%$.
- Progresión a MF en un 50 a 70 %
- La posibilidad de progresión de estadio pre fibrótico a fibrosis es del 50% a 70%. Si bien la progresión es impredecible, el aumento de defectos de maduración (displasia) de los MK, se asocia a una más rápida progresión a estadios fibrosclerosos.

MFP ESTADIO FIBRÓTICO

- 60% a 70% son diagnosticados en este estadio
- Gradual disminución de la celularidad.
- La BMO puede ser hipercelular pero más frecuentemente normo o hipocelular, presentando la celularidad en "parches" de tejido hematopoyético separado por áreas de tejido conectivo o adiposo.
- Proliferación megacariocítica predominante, prominente con atipías: Nidos densos y compactos, anomalías de lobulación nuclear en "nube o globo", hipercromasia, aumento de la relación núcleo citoplasmática, núcleos desnudos.
- Islas de hemopoyesis separadas por tejido conectivo o adiposo
- Neoformación ósea. Osteoesclerosis,
- Fibrosis reticulínica (grado 2 y 3) y colágena.
- Dilatación sinusoidal con hemopoyesis intraluminal.
- En casos de diagnóstico previo de MFP, la presencia de 10% a 19% de blastos, o de nidos de células CD34+, indica fase acelerada y la presencia de 20% o más blastos significa transformación a Leucemia Aguda.

Diagnósticos diferenciales anatomopatológicos

MFP PREFIBRÓTICA DE TE

- TE: MK más dispersos, nidos laxos, tamaño aumentado, con citoplasma abundante y lobulaciones nucleares profundas.
- MFP: MK más atípicos con variaciones de tamaño, nidos densos, proliferación neutrofílica frecuente.

MDS CON FIBROSIS

- 5% a 10% de casos de MDS pueden cursar con fibrosis, usualmente AREB.
- En general no tiene organomegalia y muestran displasia prominente en múltiples líneas celulares en MO y SP.
- En la BMO los MK son pequeños y displásicos a diferencia de los grandes y bizarros de la MFP.

HEMATOPOYESIS EXTRAMEDULAR

- El sitio más común es el bazo seguido del hígado.
- En el bazo se aprecia expansión de la pulpa roja por células eritroides, granulocitos y MK.
- Los MK son el componente más conspicuo.
- Investigar mediante técnicas inmunohistoquímicas la presencia de sarcoma mielóide CD34+.

4.5 TRATAMIENTO

Tratamiento sintomático

Anemia

Eritropoyetina

- Eficacia demostrada en pacientes con anemia moderada
- Respuesta en un 30 a 55%, mejor con niveles bajos de EPO endógena (<125 U/L) (Nivel de evidencia 2B), se mantiene a largo plazo en el 20% de los casos.
- La dosis habitual es iniciar con 10 000 UI 3 veces por semana o Darbopoyetina 150 ug semanales; puede duplicarse la dosis a las 4-8 semanas en casos de no tener respuesta.
- Discontinuar si no hay respuesta después de 3 meses (Nivel de evidencia grado 2B).
- En caso de aumento del tamaño del bazo durante el tratamiento con EPO reducir o suspender su administración

Andrógenos

- Los más utilizados son: enantato de testosterona: 400-600 mg IM 1 vez por semana, fluoximesterona: 10 mg VO 3 veces al día, danazol: 200-600 mg/día. Respuestas del 30-60%.
- El danazol es el andrógeno de elección en primera línea, ha demostrado tener efecto en la reducción del tamaño del bazo y mejorar el recuento plaquetario en algunos pacientes. Continuar tratamiento por un mínimo de 6 meses para evaluar respuesta. Si es favorable mantener el danazol a 400 mg/día por 6 meses más y luego descenso a dosis mínima requerida para mantener la respuesta (200 mg/día)
- Los eventos adversos son retención de líquidos, hirsutismo, aumento de la libido, alteración del hepatograma y tumores hepáticos. Monitorear con hepatograma a los 10 días de inicio, luego cada mes y ecografía hepática cada 6-12 meses. Evaluación prostática antes de iniciar el tratamiento.
- El fallo en la respuesta a un andrógeno no predice la falta de respuesta a otra droga del mismo grupo.

Corticoides

- Prednisona 0.5 mg/kg/día (15-30mg/día), respuesta de 29% en hombres y del 52% en mujeres.

Agentes inmunomoduladores

- Talidomida asociada a prednisona
 - droga inmunomoduladora con propiedades antiangiogénicas
 - en bajas dosis (50 mg/d) asociada a prednisona(15-30 mg/d), la respuesta clínica es del 62% observándose mejoría en la anemia, esplenomegalia y trombocitopenia
- Lenalidomida asociada a prednisona
 - análogo de la talidomida con una potencia superior
 - de elección en aquellos con 5q o intolerancia a la talidomida
 - asociada con prednisona las respuestas globales reportadas son 30% para anemia y 42% para esplenomegalia, con un tiempo medio de respuesta de 12 semanas y una importante tasa de inmunosupresión
 - dosis : 10 mg/día/21 días en ciclos de 28 días x 6 ciclos - 5 mg/día si el recuento de plaquetas es $<100000/\text{mm}^3$ en combinación con prednisona oral 15-30 mg/día con descenso en los demás ciclos.

Transfusiones

- Las transfusiones son una de las terapias fundamentales para pacientes con MF y anemia sintomática, aunque su eficacia no ha sido evaluada en estudios randomizados.
- Los pacientes dependientes de transfusiones tienen una SV disminuida, influenciada por la cantidad de unidades de glóbulos rojos recibidas, pero no se ha demostrado que el aumento de ferritina esté asociado a disminución de la SV . No hay ningún estudio prospectivo que demuestre los beneficios de la quelación de hierro en esta población (nivel de evidencia grado 2B), su uso sólo estaría justificado en los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos ya que se demostró mejor SV en pacientes que habían recibido < 20 UGR (ver recomendaciones Trasplante en MFP)

Esplenomegalia

- El tratamiento de la esplenomegalia como objetivo debe ser relegado sólo a aquellos pacientes que tienen esplenomegalias verdaderamente sintomáticas, provocando saciedad temprana, dolor abdominal y citopenias por secuestro esplénico. HU: (ver Esquemas Terapéuticos)

Radioterapia a bajas dosis

- Se reserva para los pacientes que tienen contraindicación para la esplenectomía. La duración de la respuesta es de 6 meses. Un 25% tiene citopenias prolongadas, siendo causa de muerte en un 13%.

Esplenectomía

Tiene una mortalidad peri operatoria del 9% debido a sangrado, infección y trombosis, con una morbilidad del 31%. Las indicaciones de esplenectomía son: presencia de síntomas constitucionales severos relacionados con el tamaño esplénico, hipertensión portal, anemia con alto requerimiento transfusional y trombocitopenia severa, aunque los pacientes con trombocitopenia severa no obtienen grandes beneficios con la esplenectomía ya que en general es un signo de enfermedad avanzada.

Inhibidores de JAK2 (ver Esquemas Terapéuticos)

Alquilantes orales

- El melfalan (3,5mg 3v/semana) o el busulfan (3 a 6 mg/día) con monitoreo de recuentos en SP pueden producir mejorías pero incrementan el riesgo de transformación blástica.

Análogos de purinas

- La 2-clorodeoxiadenosina, administrada por 4 a 6 ciclos mensuales a dosis de 0.1 mg/kg por día endovenoso en infusión continua por 7 días o bien 5 mg/m endovenoso en 2 horas por 5 días consecutivos.

INF α

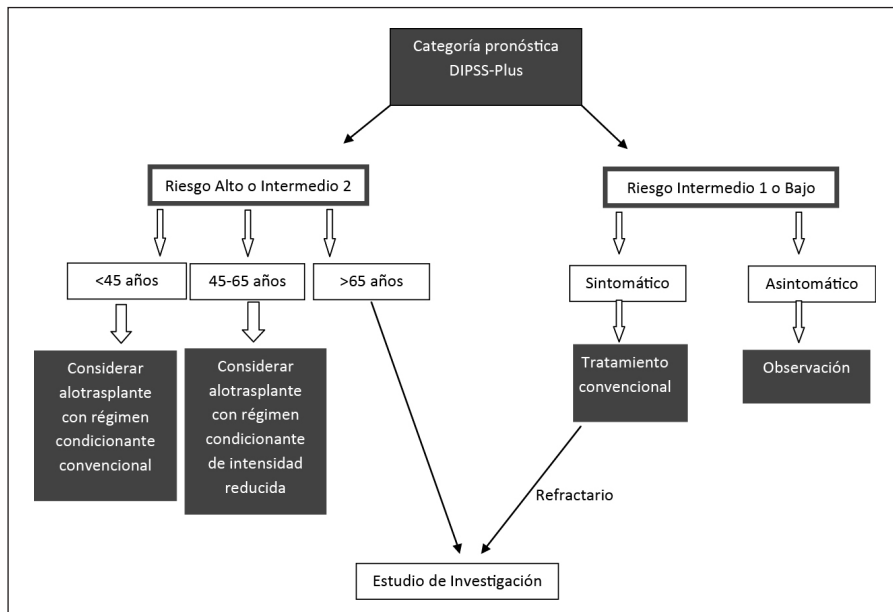
- Tiene igual efecto que la HU pero es mal tolerado.

Trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas (ver Esquemas Terapéuticos)

Recomendación

- Las decisiones terapéuticas en MFP, especialmente en la indicación de alotrasplante de MO, debería estar basada en el pronóstico individual determinado por el score DIPSS Plus ya que ha sido validado para su implementación en cualquier momento de la evolución de la enfermedad (no sólo al diagnóstico) y es el que más discrimina a los grupos de riesgo en cuanto a predicción de SV global.
- Aunque estos scores no han sido validados para MF-PPV o MF- PTE, se sugiere que también sean utilizados en estos casos (Nivel de evidencia 2, Grado B).

4.6 ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE MF



4.7 PRONÓSTICO

- De las NMP, la MFP es la de peor pronóstico, con una expectativa de vida estimada entre 5-7 años, que excede los 10 años en pacientes jóvenes con factores pronósticos favorables. Es importante la identificación del pronóstico de cada paciente para orientar en la toma de decisiones terapéuticas
- El International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT), estableció un sistema pronóstico conocido como International Prognostic Scoring System in Myelofibrosis (IPSS-MF), que se ha ido modificando para utilizarlo en cualquier momento de la evolución de la enfermedad con un score dinámico (DIPSS) y luego se agregaron tres variables en el DIPSS plus, útil para identificar 4 grupos de riesgo con sobrevidas globales estimadas de 185, 78,35 y 16 meses. (ver tabla p. 352).
- Los pacientes con cariotipo desfavorable, blastos circulantes >9%, leucocitos $\geq 40 \times 10^9/L$ tienen más de 80% de mortalidad a 2 años por lo que se consideran pacientes de muy alto riesgo y podrían beneficiarse de la consideración de trasplante alogénico temprano.

4.8 MODELOS DE SCORE PRONÓSTICO EN MFP

Variable	IPSS	DIPSS	DIPSS Plus
Edad > 65 años.	✓	✓	✓
Síntomas constitucionales (sudoración nocturna, fiebre, pérdida significativa de peso)	✓	✓	✓
Hb < 10gr/dl	✓	✓	✓
Recuento de leucocitos > 25000/ul.	✓	✓	✓
Blastos en sangre periférica >1%.	✓	✓	✓
Recuento plaquetario < 100x109/L			✓
Necesidad transfusional de GR			✓
Cariotipo desfavorable (+8,-7/7q,i(17q), inv(3),-5/5q-,12p-, rearreglos 11q23 o cariotipo complejo)			✓
Cálculo del Score Pronóstico	1 punto cada factor de riesgo	1 punto cada factor de riesgo + Hb < 10: 2 puntos	1 punto cada factor de riesgo

Grupo de riesgo	IPSS		DIPSS		DIPSS Plus	
	F. de riesgo (n)	Mediana SV (años)	F. de riesgo (n)	Mediana SV (años)	F. de riesgo (n)	Mediana SV (años)
Bajo	0	11,3	0	No alcanzada	0	15,4
Intermedio-1	1	7,9	1 ó 2	14,2	1	6,5
Intermedio-2	2	4,0	3 ó 4	4	2 ó 3	2,9
Alto	>3	2,3	5 ó 6	1,5	≥ 4	1,3

4.9 BIBLIOGRAFÍA

- Cervantes, F., Dupriez, B., Pereira, A. et al., New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based in a study of The International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment, *Blood*, 2009, 113: 2595-2901.
- Guglielmelli, P., Vannucchi, A.M., Recent advances in diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative neoplasmas, *Medicine Reports*, 2010, 2:16
- Mesa, R., How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis, *Blood*, 2009, 113:5394-5400.

- Passamonti, F., Cervantes, F., Vanucchi, A.M. y col., A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment), *Blood*, 2010, 115(9): 1703-08.
- Tefferi, A., Barosi, G., Mesa, R. y col., International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-RT), *Blood*, 2006, 108:1497-1503.
- Tefferi A. How I treat Myelofibrosis. *Blood* 2011;117:3494-3504.

5. ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

5.1 FLEBOTOMÍA EN PV (NIVEL DE EVIDENCIA 1A)

- Normovolémica : tratando de disminuir el nivel del Hto y Hb a valores normales (< 45% hombre, <42% mujer), aunque algunos autores sugieren que tiene utilidad similar mantener Hto <50%.
- Se comienza con 250 a 400ml día por medio (menor cantidad en ancianos o en caso de enfermedad cardiovascular).
- Una vez obtenida la normalización controlar cada 4 a 8 semanas
- Las desventajas de la flebotomía son: alta tasa de trombosis arteriales y venosas en los primeros tres años de tratamiento, no actúa sobre la esplenomegalia, ni sobre el prurito ni la actividad mieloproliferativa (leucocitosis, trombocitosis).
- El desarrollo de ferropenia no debe ser corregida, salvo en casos excepcionales y su hallazgo no es indicación de citoreducción

5.2 ANTIAGREGACIÓN (NIVEL DE EVIDENCIA 1A)

Antiagregación con aspirina para prevención y tratamiento de trombosis arterial

- Bajas dosis de AAS (50-100 mg/día)
- El resultado del uso de otros antiagregantes como las tienopiridinas (clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) no es aconsejado, excepto en alergia o intolerancia a la aspirina; no hay estudios, que confirmen la seguridad y eficacia de las mismas.
- En caso de efectos adversos gastrointestinales por la AAS, se demostró que es mejor su uso combinado con inhibidor de bomba de protones que cambiar por clopidogrel.
- Para las trombosis activa se usa la antiagregación habitual, asociada a citorreductores.

- Las hemorragias están asociadas generalmente a trombocitosis. Se debe suspender la AAS hasta que mejore el defecto del FvW por citoreducción plaquetaria o por plaquetoféresis en situaciones muy particulares.

5.3 CITOREDUCCION CON HU (NIVEL DE EVIDENCIA 1A)

Para prevención y tratamiento de trombosis, síntomas y esplenomegalia

- Es aconsejable el empleo de citoreductores en los pacientes con "alto riesgo" trombótico, en los que no responden a la flebotomía, en los que persisten con eritrocitosis elevada, leucocitosis, trombocitosis y en aquellos con crecimiento de la esplenomegalia.
- HU es la droga de primera línea, posee un amplio rango de dosis-respuesta, efectos colaterales leves y bajo riesgo mutagénico.
- De persistir trombocitosis a pesar del tratamiento con HU, puede ser reemplazado por INF o ANA en TE.
- Entre los 40 y 60 años debe ser usado con precaución dado que su potencial efecto leucemogénico no ha sido totalmente descartado. En menores de 40 años el uso del INF sería la droga de elección en primera línea
- La dosis de inicio aconsejada es de 15 a 20 mg/kg/día (1-1.5 g/día), (dosis inicial) regulando luego la dosis de mantenimiento según el hemograma (0.5-1 g/día).
- Ajustada de acuerdo al descenso plaquetario, controlando con hemogramas y recuentos plaquetarios cada 2 semanas en los primeros 2 meses, luego en forma mensual y cada 3 meses cuando se alcanza la dosis estable.
- Los efectos tóxicos mayores a corto plazo están relacionados a su citotoxicidad sobre la MO y la aparición de lesiones orales y de piel, con úlceras en miembros inferiores.
- Pacientes que reciben otros agentes citotóxicos en forma secuencial o asociada tienen un significativo aumento de enfermedades malignas y de leucemia (33%), pero puede también reflejar una enfermedad más agresiva
- Pipobroman o busulfan quedan limitado a pacientes añosos.
- *Forma de presentación:* cápsulas de 500 mg, en cajas de 20 y de 100 unidades

5.4 CITOREDUCCIÓN CON ANAGRELIDE (NIVEL DE EVIDENCIA 1A)

Citoreducción con ANA para trombocitosis

- Es una droga de 2ª línea en el tratamiento de la TE.
- No tiene efecto anti-proliferativo, no es leucemogénico, no produce efectos displásicos

- Dosis inicial de 0.5 mg cada 12 hs por 7 días y luego ir aumentando 0.5 mg por día por semana hasta encontrar la respuesta. Evitar dosis mayores de 4 mg/día.
- Efectos colaterales por su acción inhibitoria de la fosfodiesterasa: inotropismo positivo y vasodilatación con palpitaciones, cefaleas, edemas por aumento de la permeabilidad vascular, disnea e insuficiencia cardíaca congestiva. También fatiga, náuseas, diarrea, mareos, inestabilidad y desarrollo de anemia.
- Es necesario el monitoreo de la función cardíaca y está contraindicada en pacientes con enfermedad miocárdica con disminución de la fracción de eyección del VI menor del 50%.
- El uso de ANA se ha asociado al aumento de la fibrosis medular y, por lo tanto, se sugiere un seguimiento estricto con FSP, LDH, tamaño esplénico y en caso de confirmación por BMO se sugiere discontinuar este tratamiento. No debería ser utilizado en pacientes con fibrosis.
- Forma de presentación: cápsulas de 0, 5 y 1 mg en envases de 100 cápsulas

5.5 CITOREDUCCIÓN CON INF (NIVEL DE EVIDENCIA 1A)

INF para prevención y tratamiento de la trombosis, y de la esplenomegalia

Citoreducción con INTERFERON (INF)

- El interferon alfa recombinante (INF- α) fue extensamente utilizado en TE y PV, con más de 30 estudios en fase II.
- El uso del interferon- α pegilado (peg-IFN- α -2a o 2b) disminuye la frecuencia de las inyecciones, tiene menos efectos secundarios, es mejor tolerado y efectivo.
- Algunos aconsejan la utilización del peg IFN- α 2a en primera línea por su mayor efectividad.
- En PV y TE: induce remisión hematológica completa en el 76-60% de los casos, mejora los recuentos de plaquetas y leucocitos, mejora la esplenomegalia (77%), mejora los depósitos de hierro, interviene en la resolución de eventos trombo-hemorrágicos, disminuye el prurito refractario (75%) y logra alta respuesta molecular (disminución de la carga alélica del gen mutado JAK2V617F) en un 54 %, sin detección del JAK2V617F en el 14%, y sería la primera medicación que produce esta disminución del clon mutado.
- La dosis inicial convencional con el peg INF α es de 45 a 90 mcg por semana, con muchos efectos colaterales (cuadro gripal, fatiga, y mielosupresión) y no es tolerado en un número significativo de paciente, con

abandono de la medicación (cerca del 30 %) por disturbios mentales y efectos autoinmunes

- No se considera conveniente su uso en pacientes con enfermedad tiroidea o trastornos renales.
- Su indicación sería: 1. en mujeres jóvenes de alto riesgo con posibilidades de embarazo; 2. pacientes jóvenes de alto riesgo con rechazo al tratamiento con HU; 3. intolerancia/refractarios al tratamiento con HU

BIBLIOGRAFÍA

- Kiladjian, J.J., Cassinat, B., Chevret, S., Turlure, P., Cambier, N. et al., Pegylated interferon-alfa- 2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemiavera, *Blood*, 2008, 112:3065-72.
- Quintás-Cardama, A., Kantarjian, H., Manshour, T., Luthra, R., Estrov, Z. et al., Pegylated INF alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular reponse in patients with advanced essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera, *JCO*, 2009,,27(32):5418-24.

5.6 INHIBIDORES DEL JAK2

- Beneficiosos para algunas manifestaciones de la MFP como son la esplenomegalia y los síntomas constitucionales, pero ninguno, hasta ahora, ha demostrado mejorar las citopenias, fibrosis o cambios histológicos asociados a la MF.
- Los pacientes ingresados en estos ensayos clínicos son aquellos que poseen un riesgo intermedio o alto en MF y que necesitan intervención terapéutica.

Ruxolitinib

- Es un inhibidor oral selectivo de JAK 1 y 2 y el primer inhibidor de JAK2 en ser evaluado en MF tanto primaria como post PV y TE, con acción anti-inflamatoria y anti-proliferativa, aunque su exacto mecanismo es desconocido.
- La trombocitopenia fue la toxicidad limitante de la dosis, relacionada a la inhibición de la trombopoyetina que requiere de la vía de JAK.
- En estudios de Fase 2 se observó marcada y duradera mejoría clínica y del performance status, disminución de la esplenomegalia en un 50 %, mejoría de los síntomas constitucionales y de la molestia abdominal, incremento de peso, y reducción de citoquinas pro-inflamatorias, angiogénicas y factores de crecimiento.
- No obstante la mejoría obtenida con el tratamiento, sólo el 14 % de los pacientes con anemia se independizaron de las transfusiones, la carga alélica de JAK2V617F se reduce mínimamente
- Los estudios clínicos Fase 3 (Controlled Myelofibrosis Study with oral JAK Inhibitor Treatment) COMFORT I y II, en pacientes con riesgo inter-

medio-2 y alto, demuestran la eficacia en reducción de esplenomegalia, mejoría de calidad de vida y sugieren una mejoría en la supervivencia de los pacientes tratados con ruxolitinib. Con su aprobación por entidades regulatorias esta sería una opción de tratamiento para pacientes refractarios a HU con esplenomegalia sintomática y/o síntomas relacionados a la enfermedad (Nivel de Evidencia 1 Grado A).

- Se ha utilizado como citorreductor, en PV y en TE que eran refractarios a HU, se obtuvo una reducción significativa del recuento plaquetario, con disminución del recuento de blancos, de la esplenomegalia y de los síntomas sistémicos, siendo los efectos secundarios más frecuentes la anemia (18%) y leucopenia (5%) y no hubo toxicidades grado 4.
- Se ha utilizado con una dosis inicial de 15 – 20 mg dos veces al día y está restringido su uso para los pacientes con menos de $100 \times 10^9/L$ de plaquetas, pudiendo iniciarse con menos dosis.
- La principal complicación es la plaquetopenia y anemia grado 3-4, dosis dependiente.
- Puede producir diarrea, fatiga, cefalea y edema periférico.

BIBLIOGRAFÍA

- Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, y col. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Eng J Med* 2012;366:787-798
- Stein BL, Crispino JD, Moliterno AR, Janus kinase inhibitors: an update on the progress and promise of targeted therapy in the myeloproliferative neoplasms. *Curr Opin Oncol*. 2011;23:609-616.
- Tefferi A. JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms: clarifying facts from myths. *Blood* 2012;119:2721-2730
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, Di Persio JS y col. Consistent Benefit of Ruxolitinib over placebo in spleen volumen reduction and symptom improvement across subgroups and overall survival advantage. Results from Comfort I ASH Annual Meeting Abstracts 2011

5.7 PLAQUETOFÉRESIS

- Se emplea cuando se requiere un rápido descenso del recuento plaquetario, pero su efecto se revierte rápidamente.
- Es de utilidad en aquellos pacientes con situaciones críticas, como las complicaciones agudas hemorrágicas y tromboembólicas, cirugía o parto de urgencia y debe iniciarse en paralelo la terapia citoreductiva.
- Ha sido utilizada en el embarazo pero es preferible la administración de Inf-alfa

5.8 TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE DE LAS TROMBOSIS VENOSAS (NIVEL DE EVIDENCIA 1 A)

- Las complicaciones tromboembólicas venosas deben tratarse con heparina y anticoagulantes orales de acuerdo a los esquemas estándares, además de la citoreducción para disminuir el recuento plaquetario, y flebotomías para llevar el hematocrito a 45%.
- Esta asociación requiere controles frecuentes de laboratorio tanto de la anticoagulación como del recuento plaquetario, para minimizar las complicaciones hemorrágicas.
- Una de las complicaciones de las trombosis venosas en las NMPCC son las originadas en sitios inusuales, como las trombosis venosas viscerales (mesentérica, porta, suprahepática, de senos venosos, etc) que deben ser manejadas con anticoagulación (heparina y luego con dicumarínicos) una vez realizado el diagnóstico (ver Manejo de las trombosis viscerales, página 375).

BIBLIOGRAFÍA

- Barbui T. How to manage thrombosis in myeloproliferative neoplasmas. *Current Opinion in Oncology*.2011;23:654-658
- Reikvam H and Tiu RV. Venous Thromboembolism in patients with essential thrombocytemia and polycythemia vera. *Leukemia*.2012;26:563-571

5.9 TRASPLANTE ALOGENEICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (TACPH)

- Es el único tratamiento disponible potencialmente curativo para los pacientes con MF, capaz de lograr un implante duradero del injerto, revertir la fibrosis y proporcionar respuestas hematológicas y moleculares completas.
- No hay estudios randomizados comparando el TACPH con otros tratamientos, ni con otras modalidades de trasplante
- La toxicidad del procedimiento es elevada, con una mortalidad relacionada al trasplante (MRT) del 30%.
- Los mejores resultados se han logrado con regímenes de intensidad reducida, con una MRT de 16 y 25% a un año y sobrevida global de 67 y 58% a 5 años.
- A pesar de estas limitaciones, se consideran candidatos a TACPH:
 - DIPSS Plus Intermedio 2 o Alto Riesgo
 - Comorbilidades manejables (Índice de comorbilidad < 3)
 - Dador HLA compatible relacionado o no relacionado

- Régimen de Acondicionamiento Convencional para menores de 50 años, sin comorbilidades
- Régimen de Intensidad Reducida para mayores de 50 años o con comorbilidades
- No se recomienda la esplenectomía pretrasplante
- El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas no está recomendado en ninguna circunstancia fuera de ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Lisandre S y col. Retrospective study of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelofibrosis. Bone marrow Trasplantation 2011; 46:557-561
- Nivison Smith I y col. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic myelofibrosis. Biol Blood Marrow Trasplantation 2011;16:358-367
- Tefferi A . How I treat myelofibrosis. Blood 2011;117: 3494-3504

6. NMP. TRATAMIENTO EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

6.1 NMP. MANEJO EN EL EMBARAZO

- En la edad fértil de la mujer, hay mayor incidencia de TE que PV y MFP
- Las embarazadas con TE tienen más complicaciones trombóticas (3%) y/o hemorrágicas(2%) afectando a la madre (no incide en la sobrevida en TE, se desconoce en PV) y al feto.
- Las complicaciones obstétricas en pacientes con ET y PV son mayores que en la población general, con sobrevida fetal del 50%. Estas son aborto espontáneo, pérdida tardía del embarazo, retardo del crecimiento fetal, parto prematuro, abrupcio placentae y pre-eclampsia,
- Se considera que el embarazo tiene alto riesgo de presentar complicaciones tanto maternas y/o fetales si uno cualquiera de estos factores están presentes:
 1. Antecedentes de trombosis arterial o venosa previa en la madre (embarazada o no)
 2. Hemorragia previa atribuible a la NMP (embarazada o no)
 3. JAK2 positivo
 4. Embarazo previo complicado, que puede haber sido causado por la NMP:
 - Pérdida del embarazo (>3) en el 1er trimestre o >1 en el 2º y 3º
 - Bajo peso al nacer por debajo del percentilo 5 para la edad gestacional
 - Muerte intrauterina o nacido muerto (sin otra causa obvia)

- Hemorragia anteparto significativa
 - Hemorragia postparto con requerimiento transfusional
 - Preclampsia severa (interrupción del embarazo antes de la semana 37)
 - Desarrollo de cualquier complicación en los índices del embarazo
5. Recuento de plaquetas $> 1500 \times 10^9/L$

Consejos terapéuticos en el embarazo

Preconcepción

- Se aconseja suspender cualquier tratamiento teratogénico antes de los 3 meses de la concepción e investigar factores de trombofilia congénitos y adquiridos.

Embarazo

- El nivel de Hb y plaquetas tienden a descender durante el embarazo y es aconsejable mantener niveles de plaquetas $< 1000 \times 10^9/L$ y Hto $< 40\%$, mediante flebotomía y citorreducción con IFN.
- Se deben efectuar con mayor frecuencia los controles para evaluar desarrollo fetal (ecografía) y de arteria uterina (ecodoppler).
- La conducta terapéutica aconsejable es flebotomía, aspirina y heparina en dosis profiláctica en los de alto riesgo.
- En casos de embarazos de alto riesgo, es conveniente agregar IFN (3.000.000 U x día) como citorreductor, algunos grupos utilizan también el INF pegilado.
- La citorreducción plaquetaria es controvertida porque no hay relación entre el número y la evolución del embarazo y estaría indicada cuando hay una historia previa de trombosis o hemorragia mayor, complicaciones obstétricas previas, cuando hay un recuento de plaquetas $> 1000-1500 \times 10^9/L$ o trombofilia demostrada o factores de riesgo vascular

Parto

- Es necesario suspender la aspirina 10 días antes de la fecha programada y reemplazarla por heparina que será suspendida 24 hs antes del parto o cesárea o para procedimientos de anestesia peridural.

Postparto

- Reiniciar la heparina 12 hs post-parto y luego continuar con aspirina y/o heparina durante 6 semanas
- Mantener el Hto $< 40\%$ y recuento de plaquetas $< 1000 \times 10^9/L$, con el uso de flebotomías e INF α .
- En la lactancia no utilizar tratamiento citorreductor.
- Seguimiento en conjunto por un hematólogo y un obstetra experimentado en pacientes de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- Barbui T, Finazzi G. Myeloproliferative disease in pregnancy and other management issues. Hematology. ASH .Educational Program 2006,246-252
- Griesshammer, M., Struve, S., Harrison, C. Et al.- "Essential thrombocythemia/ polycythemia vera and pregnancy. The need for and observational study in Europe". Sem. Thromb. Hemost., 32: 422-429, 2006.
- Valera Marie-Cecile, Parant O, Vyssiere Ch, Armal JF, Payrastre B. Essential Thrombocythemia and pregnancy. Eur Jour Obstet and Gynecol and Reprod Biol.2011;158:141-147.

6.2 NMP. MANEJO EN CIRUGÍA

- La cirugía tiene aumento de la morbimortalidad, por la paradójica predisposición de complicaciones perioperatorias tanto hemorrágicas como trombóticas.
- No hay recomendaciones basadas en la evidencia que avalen determinadas conductas a seguir, pero se establecen algunas recomendaciones:
- Cirugía programada o de urgencia, se aconseja el control apropiado de la eritrocitosis (hto < 45%) y plaquetas < 400x10⁹/L con flebotomía y/o mielosupresión.
- Conviene suspender la aspirina 1 semana previa a cirugías con alto riesgo de sangrado.
- La aspirina se puede recomenzar a las 24 hs de suspensión de la heparina.
- El uso de dosis profilácticas de HBPM probablemente esté indicado en todos los pacientes con NMP por el mayor riesgo de trombosis, aunque no hay estudios prospectivos al respecto.
- Control cuidadoso durante todo el post-operatorio

6.3 NMP. MANEJO DE LAS TROMBOSIS VISCERALES

- Las trombosis venosas viscerales [mesenterio, porta, suprahepática (Budd-Chiari), senos venosos] siempre obligan a descartar causas trombofílicas como las NMP y/o trombofilias venosas (SAFL, FV Leyden, contraceptivos orales, etc).
- Estas trombosis a menudo son insidiosas, con retardo en el diagnóstico y un aumento de la tasa de mortalidad y deben ser estudiadas con ecografías y ecodoppler, TAC, RM y confirmación de la oclusión venosa por Angiografías TAC o Angio RM.
- La presencia de esplenomegalia obliga a descartar una NMP, y en caso de trombosis de la vasculatura hepática buscar extensión a venas mesentéricas o esplénicas mediante ecodoppler o angiografía.

- Sospechar isquemia mesentérica o infarto cuando existe un dolor abdominal persistente o en aumento a pesar de la anticoagulación, cuando aparece ascitis, hematoquezia, acidosis o fallo multiorgánico.
- Evaluar la isquemia intestinal por TAC, y en sospecha de infarto intestinal puede estar indicada una laparotomía exploradora.
- En los casos de trombosis de la vasculatura hepática (Budd-Chiari-Porta) iniciar anticoagulación de inmediato y buscar estenosis de corta extensión en vena cava o vena hepática mayor, para manejar la estenosis con angioplastia percutánea y stenting.
- El tratamiento de la ascitis, HGI, infecciones, insuficiencia renal y encefalopatía se hará conjuntamente con clínicos y especialistas.
- Considerar la inserción de TIPS si el paciente falla a los tratamiento arriba indicado. Tratamiento exitoso en el 90% de los casos en manos experimentadas
- Considerar el trasplante hepático en pacientes con falla técnica para insertar el TIPS o falta de mejoría luego de la colocación del mismo

BIBLIOGRAFÍA

- Hoekstra J, Bresser EL, Smalberg JH, Spaander MCW, Leebeek FWG, Janssen HLA. Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasmas. *Jour Thromb Hemostasis*.2011;9:2208-2214.
- Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol*.2012;S25-s38

6.4 NMP. MANEJO DE LAS HEMORRAGIAS

- El riesgo mayor de hemorragia está relacionado al número de plaquetas (> a 1000- 1.500 $\times 10^9/L$), a factores de riesgo menores, como la duración de la enfermedad de más de 15 años, historia de hemorragia menor y relacionado a la presencia del síndrome de von Willebrand adquirido, tendencia que desaparece al normalizarse el recuento plaquetario.
- Corregir la trombocitosis con citorreducción
- En caso de emergencia se puede realizar plaquetoféresis
- El uso de agentes como el ácido tranexámico, desmopresina, así como productos conteniendo factor vW son de poca utilidad