

**GUÍA DIAGNÓSTICA TERAPÉUTICA  
2010**

**Sociedad Argentina  
de  
Hematología**



## Datos referenciales

## Patología hematológica

### Trombocitemia Esencial

## Integrantes del equipo

Dr. Miguel Castro Ríos.  
Dra. Paula Heller.  
Dra. Laura Kornblihtt.  
Dra. Irene Larripa.  
Dra. Rosana Marta.  
Dr. Carlos Martín.  
Dra. Felisa Molinas.  
Dra. Marina Narbaitz.  
Dr. Julio C. Sánchez Ávalos.  
Dra. Ana Varela.  
Dra. Patricia Vasallú.  
Dra. Anahí Vijnovich Barón.

## Introducción

- La trombocitemia esencial (TE) fue descrita en 1934 por Emil Epstein y Alfred Goedel .
- En 1981 Philip Fialkow usando el polimorfismo de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa estableció la naturaleza clonal de los SMP y la confirmó en TE<sup>(1)</sup>.
- El Polycythemia Vera Study Group (PVSG) estableció los criterios diagnósticos para TE y en el 2001 la WHO propuso nuevos criterios que fueron actualizados en el 2008<sup>(1, 2, 3, 4, 5, 6)</sup>.
- Este cambio en la clasificación se basó en el hallazgo reciente de anormalidades moleculares recurrentes en el gen JAK2 como la mutación JAK2V617F en el exón 14 o la delección, inserción o mutación en el exón 12 .
- Los nuevos criterios de la WHO 2008 divide a las neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativos -MPCC BCR-ABL (-)- en JAK2 positivas y negativas<sup>(3, 4, 5)</sup>.

## Objetivos de esta guía

Objetivo Nº	
1	Establecer pautas diagnósticas.
2	Tener el conocimiento actual de la fisiopatogenia.
3	Dar a conocer las diferentes formas de tratamiento.
4	Informar los criterios de elección del tratamiento.
5	Difundir qué formas de tratamiento pueden tener futuro.
6	Conocer la historia natural de la enfermedad , la evolución y las complicaciones del tratamiento.

## Definiciones - Estrategia diagnóstica

### Definiciones Generales

#### Definición

Se define a la TE como una neoplasia mieloproliferativa crónica clonal, que compromete en forma primaria la línea de megacariocitos (MK) de médula ósea (MO), caracterizada por una persistente trombocitosis (mayor a 450.000/ $\mu$ l), hiperplasia megacariocítica, en ausencia de eritrocitosis o leucoeritroblastosis, con un curso clínico relativamente benigno con complicaciones trombóticas arteriales o venosas y hemorrágicas, con un aumento del riesgo de transformación a una neoplasia hematológica más severa<sup>(6, 7, 8)</sup>.

La TE es la entidad más difícil de definir; esto se ve reflejado en la diversidad de criterios propuestos para establecer su diagnóstico<sup>(8)</sup>.

La TE debe ser diferenciada del resto de las NMP crónicas con trombocitosis por la forma de evolución, pronóstico y tratamiento a instituir<sup>(6, 7, 8)</sup>.

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- y la trombocitosis reactiva (TR) (ver **Tabla 1** – pág.5).

### Definiciones Específicas de la patología

#### Epidemiología

➤ La TE tiene una incidencia de 1-2.5 por 100.000 personas por año. 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<sup>(9)</sup>.

➤ La frecuencia en la Argentina se desconoce, pero ha aumentado el diagnóstico con el uso de contadores automáticos.

**Tabla 1. Causas de trombocitosis**

Primarias	Reactivas
<ul style="list-style-type: none"><li>• TE.</li><li>• PV.</li><li>• MF manifiesta.</li><li>• Fase prefibrótica de MF.</li><li>• LMC.</li><li>• MDS (5q-).</li><li>• Trombocitosis hereditaria .</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infecciones agudas y crónicas.<ul style="list-style-type: none"><li>✓ TBC.</li><li>✓ Neumonitis.</li></ul></li><li>• Injuria tisular (IAM, pancreatitis).</li><li>• Procesos inflamatorios crónicos.<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Enfermedad inflamatoria intestinal.</li><li>✓ Enfermedades del tejido conectivo.</li><li>✓ Arteritis temporal.</li></ul></li><li>• Trombocitosis de rebote (post QT o PTI).</li><li>• Hemorragia.</li><li>• Ferropenia y su corrección.</li><li>• Post- esplenectomía.</li><li>• Anemias hemolíticas.</li><li>• Neoplasias (tumores sólidos, linfomas).</li><li>• Secundarias a reacciones por drogas.<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Vincristina.</li><li>✓ Epinefrina.</li><li>✓ Ácido trans retinoico.</li><li>✓ Citoquinas.</li><li>✓ Factores de crecimiento.</li></ul></li><li>• Renales.<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Insuficiencia renal.</li><li>✓ Síndrome nefrótico.</li></ul></li><li>• Ejercicio externo.</li><li>• Supresión de la adicción alcohólica.</li></ul>

## Diagnóstico

### Criterios diagnósticos

El descubrimiento de la mutación del gen de la tirosinkinasa JAK2V617F en el cromosoma 9, permitió introducir nuevos criterios en el diagnóstico de las NMP crónicas, pero su presencia en otros SMP y su ausencia en muchas TE impide utilizarlo como criterio aislado de diagnóstico; por lo tanto, son necesarios datos clínicos, de laboratorio y anatomopatológicos para poder realizarlo <sup>(8, 9, 10, 11)</sup>.

Es por ese motivo que los criterios de diagnóstico actuales de TE de la Organización Mundial de la Salud (OMS) -publicados en el 2008 y que modifican los criterios de la PVSG- requieren de una combinación de datos clínicos, histológicos y citogenéticos, con especial énfasis en los hallazgos morfológicos de los MK de MO (ver **Tabla 2**)<sup>(8, 9)</sup>.

En aquellos pacientes con trombocitosis persistente no reactiva deben excluirse otras patologías mieloproliferativas que pueden simular la TE, como son la LMC, la PV, la MFP en sus distintas fases y las mielodisplasias (MDS).

**Tabla 2. Criterios diagnósticos** <sup>(6)</sup>

WHO - Criterios 2008 - (Tefferi, Vardiman, Leukemia 2008)
1) Recuento plaquetario $> 450 \times 10^9 / l$ y sostenido.
2) Biopsia de MO: proliferación de MK con morfología madura y grande, con proliferación normal o leve aumento de la serie granulocítica y eritroide.
3) No debe reunir criterios de la OMS para LMC, PV, MP, MDS o cualquier otra neoplasia mieloide.
4) Demostración de la mutación JAK2V617F u otro marcador clonal o, en ausencia de mutación JAK2V617F, sin evidencia de trombocitosis reactiva.

**Se deben cumplir los 4 criterios para el diagnóstico .**

## **Características de los criterios de la WHO**

### **A) Recuento plaquetario:**

- Se reduce el número de plaquetas de 600.000/ $\mu$ l a 450.000/ $\mu$ l, ya que el percentil 95 para el recuento plaquetario normal ajustado para sexo y edad es menor a 400.000. Esto permite reconocer estadios tempranos de la TE.

### **B) Biopsia de MO y Anatomía patológica de la MO:**

- Deben ser excluidas todas las entidades clínicas que cursan con trombocitosis.
- La celularidad es normal o moderadamente hipercelular para la edad del paciente.
- Patrón histoarquitectural general conservado.
- MK.
  - Ubicación centromedular en grupos o dispersos.
  - MK de tamaño grande o gigante.
  - 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 mayormente 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, recordando que 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.

### **C) Mutación del JAK2V617F u otra manifestación clonal**

- Entre el 50-60 % de los pacientes con TE son positivos para la mutación JAK2V617F -generalmente en estado heterocigota-, siendo infrecuente (<5%) la homocigosidad para esta mutación. Un porcentaje menor, que oscila entre 1-4 %, es portador de mutaciones en el receptor de trombopoyetina MPL, las cuales se detectan más frecuentemente en los pacientes JAK2V617F negativos.

- Casi el 95% de las TE tienen estudio citogenético normal y, cuando las anomalías cariotípicas están presentes, son variables; con el uso de la técnica de FISH se pueden detectar anomalías numéricas ocultas en los cromosomas 8 y 9.
- Las anomalías citogenéticas asociadas a trombocitosis como la del (5q), t(3;3)(q21;q26) e inv (3)(q21;q26) son características de los SMD y de la LMA más que en la TE.
- La del(20q), del(5q) y la translocación entre 1q y 7p se reportaron en TE típicas. Su presencia, a menos que se acompañen de los cambios histológicos en MO que caracterizan a las MDS, no deberían excluir a la TE <sup>(7)</sup>.
- Algunos pacientes con TE pueden tener por RT-PCR transcritos de BCR/ABL y su prevalencia y relevancia clínica es controvertida, en algunos casos son LMC atípicas, cuya MO muestra la presencia de MK hipolobulados.

#### **D) Exclusión de otros cuadros hematológicos y trombocitosis reactivas**

- Deben ser excluidas la PV, la MFP y la LMC por tener evolución, pronóstico y tratamiento diferentes, siendo el diagnóstico diferencial de mayor dificultad el estadio pre-fibrótico o temprano de la MFP.
- En aquellos casos con un cuadro clínico superpuesto con TE, la morfología de los MK se utilizará para el diagnóstico diferencial; mientras que en la TE los núcleos de los MK son hiperlobulados, en la MFP son hiper cromáticos, con bizarrías nucleares y marcadas anomalías madurativas nucleo-citoplasmáticas definidas como atipia morfológica.
- La clasificación WHO es cuestionada actualmente por su énfasis en aspectos histológicos específicos, pues existe variabilidad inter-observador en la morfología de los MK y, particularmente, en la definición subjetiva de la forma pre-fibrótica de la MFP, donde no hay similitud de criterios. Tampoco existe una correlación clínica precisa que permita justificar la inclusión de este estadio como una entidad diferente (3, 4, 5, 6, 7).
- La presencia de diseritropoyesis, macrocitosis, monocitosis, anomalía pseudo-Pelger-Huet u otros cambios dismielopoyéticos de los neutrófilos y/o predominio de micromegacariocitos con núcleos no lobulados, sugieren la presencia de una MDS.
- La distinción entre TE y TR es clínicamente relevante porque las complicaciones trombo-hemorrágicas son más comunes en la primera.



- Se debe sospechar una trombocitosis secundaria cuando se encuentra:
  - Microcitosis o cuerpos de Howell-Jolly o leucoeritroblastosis en el frotis periférico .
  - Cuando la MO es hiper celular 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.
  
- Durante la década pasada se propusieron varios estudios diagnósticos adicionales para poder diferenciar los SMP entre sí (como la morfología del MK en biopsias óseas y el cultivo de colonias de MK, en forma similar a las colonias eritroides endógenas en PV), pero hubo dificultades para estandarizar estos estudios y, además, fue demostrada hipersensibilidad a la trombopoyetina (TPO) tanto en TE como en TR.

## Manifestaciones clínicas

### Complicaciones trombo-hemorrágicas

- El 50% de los pacientes con TE son asintomáticos al diagnóstico y la trombocitosis aparece como un hallazgo en un hemograma de rutina<sup>(3,7,9)</sup>.
- El resto se presenta con síntomas vasomotores por obstrucción de la microcirculación o trombosis y/o hemorragia de magnitud variable.
- 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 obstrucción de la microcirculación es frecuente: fenómeno de Raynaud, eritromelalgia, isquemia acrocianótica que puede evolucionar a una gangrena periférica, disturbios visuales y auditivos, cefaleas, mareos y otros síntomas neurológicos isquémicos transitorios, como escotomas centellantes, disartria, inestabilidad motora, ceguera monocular y paresias o hemiparesias transitorias.
- Las complicaciones trombóticas arteriales son más frecuentes que las venosas, sin correlación con las cifras de plaquetas y la función plaquetaria; puede presentarse con valores de plaquetas casi normales <sup>(9,10)</sup>.
- La trombosis de grandes arterias compromete la circulación cerebral, la coronaria y también otros territorios. La frecuencia de estas complicaciones es variable en las diferentes publicaciones, reflejando las divergencias en el criterio diagnóstico.

- La trombosis venosa (TV) a veces puede aparecer en sitios inusuales (mesentérico, portal, hepático, renal) como síntoma inicial y, en consecuencia, obliga a efectuar una cuidadosa búsqueda de un NMP.
- Múltiples factores contribuyen a la patogénesis de la trombosis, incluyendo el aumento de los leucocitos circulantes, la interacción alterada entre plaquetas, leucocitos y células endoteliales, con formación de microagregados y de micro partículas, también influenciada por la mutación del JAK2 <sup>(11, 12, 13)</sup>.
- Las manifestaciones hemorrágicas son en general leves (equimosis, epistaxis, gingivorragias). Son infrecuentes las hemorragias intramusculares y, excepcionalmente, puede aparecer hemorragia gastrointestinal (HGI) asociada a cifras de plaquetas elevadas, muchas veces relacionada con el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINES)<sup>(14)</sup>.
- Algunas de las HGI se producen por hipertensión portal por trombosis de las venas hepáticas y esplánicas o por metaplasia mieloide y, en ocasiones, por trombosis de la arcada duodenal.
- La trombocitosis marcada se asocia con más frecuencia a hemorragias que a trombosis. Esta paradoja ha sido relacionada con la aparición de una alteración del factor von Willebrand (FvW) asociado a la trombocitosis. Esta alteración se caracteriza por la pérdida de los multímeros grandes del FvW, fenómeno responsable de la tendencia hemorrágica<sup>(14)</sup>.
- En el examen físico puede encontrarse esplenomegalia leve hasta en un 50% de los pacientes y hepatomegalia en un 10-15% .

### **Otras Complicaciones**

- La transformación a MF, MDS y LMA son complicaciones poco frecuentes de la TE.
- La frecuencia de evolución a MF varía según las distintas series y los criterios utilizados para definirla, oscilando entre 3.5% y 8% a los 10 años.
- Se describió un aumento del riesgo de enfermedades malignas secundarias con el uso de HU, pero con resultados controvertidos. Como agente único, el riesgo de leucemia con el uso de HU no parece ser diferente al riesgo inherente de leucemia en los pacientes no tratados. Hay estudios que no demostraron un aumento de mutaciones en pacientes con SMP tratados con HU y se requiere de estudios randomizados para confirmarlo<sup>(15)</sup>.
- Pacientes que reciben otros agentes citotóxicos en forma secuencial o asociada tienen un significativo aumento de enfermedades malignas y de leucemia (33%). Esto puede, también, reflejar una enfermedad más agresiva.

**Tabla 3. Manifestaciones clínicas**

<b>Manifestaciones trombóticas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Microcirculación periférica.<ul style="list-style-type: none"><li>• Eritromelalgia – Acroparestesias – Acrocianosis – Gangrena.</li></ul></li><li>➤ Circulación cerebral y ocular.<ul style="list-style-type: none"><li>• Cefalea símil migraña.</li><li>• Accidentes isquémicos transitorios (AIT) (ceguera, paresias, inestabilidad, disartria, escotomas centellantes).</li><li>• Accidente Cerebro Vascular (ACV).</li></ul></li><li>➤ Síntomas coronarios agudos.<ul style="list-style-type: none"><li>• IAM – Angina inestable.</li></ul></li><li>➤ Trombosis arteriales periféricas.<ul style="list-style-type: none"><li>• Claudicación intermitente – Tromboembolismo arterial.</li></ul></li><li>➤ Trombosis vasos abdominales.<ul style="list-style-type: none"><li>• Vena porta – Venas suprahepáticas (Budd-Chiari).</li><li>• Arteria mesentérica.</li></ul></li><li>➤ Trombosis venosas periféricas.<ul style="list-style-type: none"><li>• TVP – TEP.</li></ul></li></ul>
<b>Manifestaciones hemorrágicas</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Mucocutáneas (hematomas, epistaxis, gingivorragia).</li><li>➤ Hemorragia digestiva aguda o crónica con ferropenia.</li><li>➤ Urogenitales (metrorragias – sangrado post-coito).</li><li>➤ Hemorragias secundarias a cirugía o trauma.</li></ul>

## Factores de riesgo

➤ La edad, los antecedentes de trombosis y/o hemorragia, y los factores de riesgo cardiovascular (FRC) (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes) son los principales responsables del desarrollo de complicaciones trombóticas o hemorrágicas (16).

➤ La cirugía es un factor de riesgo para trombosis y hemorragia, así como el embarazo es un factor de riesgo trombótico materno.

➤ En el estudio PT-1, los portadores de JAK2 V617F tuvieron características que semejan a la PV: mayor nivel de hemoglobina (Hb), mayor recuento leucocitario y neutrófilo, menor recuento plaquetario ( $p < 0.001$  para cada variable), con una mayor población de progenie eritroide y mieloide en MO ( $p = 0.005$  y  $0.02$  respectivamente). Además, son más añosos (edad media 60 vs. 52 años), con una duración de la enfermedad más corta al ingresar al estudio (38 vs. 51 meses) (17).

➤ Los pacientes con TE JAK2V617F positivos tuvieron una frecuencia mayor de TV, niveles más bajos de ferritina, EPO y, en este grupo, se produjeron todas las transformaciones a PV (18, 19).

➤ De acuerdo con estos parámetros los pacientes con TE se dividirían en 2 grupos:

1. Aquellos con recuento de plaquetas mayor a  $1000 \times 10^9/L$  y leucocitos menor de  $11 \times 10^9/L$ , generalmente negativos para la mutación con bajo riesgo trombótico, y
2. los que presentan recuentos plaquetarios no tan elevados y mayor leucocitosis, por lo general, positivos para el JAK2V617F con un riesgo trombótico mayor (4,15).

Si bien las plaquetas en general no se consideran un factor de riesgo para TVP, ha sido publicado que en pacientes sin TE con alto riesgo cardiovascular la terapia antiplaquetaria (TAP) reduce la incidencia de TVP en un 27% y TEP sintomático en un 50 % (19, 20, 21).

➤ Ha sido descrito que los pacientes con una carga alélica de JAK2V617F superior al 25 y 50% tienen mayor frecuencia de esplenomegalia, de trombosis arterial y síntomas microvasculares al diagnóstico; pero otros grupos no lo han validado y se necesita mayor número de estudios para confirmarlo. En un meta-análisis reciente demostraron que la mutación JAK2 está asociada con un aumento del riesgo para trombosis arterial y venosa, pero mayor para la TV (17, 19, 20, 21).

➤ Otro hallazgo en el grupo de TE JAK2V617F positivos fue la de una mayor sensibilidad a la HU, requiriendo una menor dosis para mantener el recuento plaquetario ( $p < 0.0001$ ). Este efecto no se observó en pacientes tratados con anagrelide (ANA).

- Por lo tanto, el menor riesgo trombótico en pacientes con TE ha sido observado en aquellos con bajo recuento leucocitario, alto recuento plaquetario y baja prevalencia de JAK2V617F <sup>(17, 19, 20, 21)</sup>.
- Los pacientes con mutaciones activantes en el exón 10 MPL, que son relativamente poco frecuentes en TE, no difieren en el pronóstico ni en el riesgo de trombosis y no se han identificado como un subgrupo clínico-patológico.
- La principal limitación para el uso sistemático de TAP en TE es el riesgo potencial de hemorragia mayor. En el trabajo de Álvarez-Larran y col. esta complicación fue de 6 y 12.6% por 1000 personas/año en aquellos en observación o TAP respectivamente, claramente superior al 0.7 por 1000 personas/año en la población general. Estos índices muestran la naturaleza también hemorrágica de la TE<sup>(15, 19)</sup>. Como el estudio de Álvarez-Larran y col. no muestran ningún beneficio del uso de TAP en pacientes sin FRC y JAK2 negativos, aconsejan utilizar con cuidado las drogas antiplaquetarias y, especialmente, en aquellos con un recuento mayor a  $1000 \times 10^9/L$  por el riesgo de sangrado <sup>(24)</sup>.

## Pronóstico

- La TE es la NMP de mejor pronóstico a corto y largo plazo, con bajo riesgo de evolución a LA y MF.
- Los diferentes criterios de definición de la TE impiden conocer la prevalencia de las complicaciones. El único estudio retrospectivo que comparó las complicaciones con la población general, mostró 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 morbimortalidad son las tromboembolias arteriales con eventos cerebrovasculares, infarto de miocardio y oclusiones arteriales periféricas.
- La sobrevida media global de los pacientes con TE es de 22.6 años; no es 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 <sup>(25)</sup>.

## 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 y a prevenir las complicaciones trombóticas y hemorrágicas, balanceando el riesgo pro-trombótico con los riesgos potenciales de la citoreducción.
- ❖ En aquellos pacientes 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.

➤ Las opciones terapéuticas para la TE tienen una base de evidencia limitada, incluyen a la aspirina y el posible agregado de terapias citoreductoras para controlar el recuento plaquetario (24, 27, 28, 29).

➤ La elección del tratamiento debe basarse en la **categorización del riesgo**, dividido en 3 categorías: **bajo, intermedio y alto riesgo**, definido en base a la edad, antecedentes trombóticos previos, factores de riesgo cardiovascular y el recuento plaquetario, que identifica cuáles medidas terapéuticas serán beneficiosas (ver **Tabla 4**).

**Tabla 4. Categorías del riesgo**

Categoría	Factor de riesgo
<b>Bajo riesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Edad &lt; de 40 años, sin historia previa de trombosis.</li> <li>➤ Recuento de plaquetas &lt;1500 x 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>➤ Ausencia de factores de riesgo cardiovascular*.</li> </ul>
<b>Riesgo intermedio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Todos los pacientes entre 40 y 60 años con factores de riesgo cardiovascular* sin factores de alto riesgo (sin trombosis o hemorragia previa, plaquetas menor a 1500 x10<sup>9</sup>/L).</li> </ul>
<b>Alto riesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Edad mayor de 60 años, o historia previa de trombosis o hemorragia relacionada a TE, plaquetas mayor a 1500x 10<sup>9</sup>/L.</li> </ul>

*\*factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, dislipidemia, hipertensión arterial, diabetes.*

- En aquellos con antecedentes personales o familiares de trombosis estaría indicado realizar estudios de trombofilia.
- El mayor riesgo de hemorragia está relacionado al número de plaquetas (mayor a  $1.500 \times 10^9/l$ ) y factores de riesgo menores como la duración de la enfermedad de más de 15 años e historia de hemorragia menor.
- Los pacientes asintomáticos, menores de 60 años, con un recuento de plaquetas entre  $1000 - 1.500 \times 10^9/l$ , deben recibir terapia citoreductora sólo si tienen antecedentes personales o familiares de trombofilia o factores de riesgo cardiovascular.
- Las drogas citoreductoras más utilizadas son la hidroxiurea (HU), ANA e interferón (INF) <sup>(26, 27, 29, 30)</sup>.
- En pacientes con bajo riesgo para complicaciones tromboembólicas y sin ninguna co-morbilidad protrombótica no se indica terapia citoreductora.
- La efectividad de la terapia antiplaquetaria (TAP) como profilaxis de trombosis en pacientes con TE y bajo riesgo no está probada; aunque los algoritmos terapéuticos basados en la recomendación de expertos consideran su uso en pacientes jóvenes con TE, con FRC, trombofilia hereditaria y, aun, en todos los pacientes a menos que esté contraindicada. En un trabajo reciente de 802 y 804 personas/año con TAP y observación respectivamente, la tasa de eventos trombóticos fue de 21.2 y 17.7 por mil personas/año respectivamente ( $p=0.6$ ). Sólo aquellos pacientes JAK2V617F positivos sin TAP mostraron un aumento del riesgo de TV ( $p=0.02$ ). Los pacientes con FRC sin profilaxis tuvieron más trombosis arterial ( $p:0.047$ ) y mayor hemorragia en los casos que presentaron un recuento plaquetario mayor a  $1.000 \times 10^9/l$  <sup>(22, 23, 24)</sup>.
- En pacientes con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas el recuento de plaquetas debe llevarse a  $400 \times 10^9/l$ .
- Ha sido descrito que el uso de estatinas puede tener un efecto antitrombótico potencial.
- El “Bergamo study” demostró que la terapia citoreductora disminuye los eventos trombóticos en TE y fue la base para considerar a la HU como la terapia de primera línea en pacientes de alto riesgo <sup>(15, 17)</sup>.
- El estudio con pacientes de alto riesgo que comparó bajas dosis de AAS+HU vs. bajas dosis de AAS+ANA fue suspendido por un exceso de eventos adversos en esta última rama. Las causas fueron una mayor frecuencia de trombosis arterial -en especial de accidentes isquémicos transitorios-, mayor hemorragia y MF ( $p=0.004$ ,  $0.008$  y  $0.01$  respectivamente) y una menor frecuencia de TV <sup>(17, 28, 29)</sup>.

- Por lo tanto, el uso de ANA+AAS debe ser individualizado por la mayor frecuencia de complicaciones. Algunos autores recomiendan el monitoreo con biopsia de MO cada 3 años. Aquellos que presentan progresión a MF deben ser rotados a otra terapia <sup>(17)</sup>.
- La disminución del recuento de plaquetas fue similar en ambas ramas de tratamiento, sugiriendo que la reducción de la leucocitosis y del hematocrito serían factores adicionales para evitar la trombosis.

## Características de las drogas utilizadas

### Drogas antiagregantes

#### ❖ Aspirina (AAS)

- Bajas dosis de AAS (50-100 mg/día) puede prevenir trombosis, sin aumento del riesgo hemorrágico cuando el recuento de plaquetas es menor de 1 millón.
- No hay estudios randomizados que demuestren que la AAS reduzca los eventos trombóticos mayores, pero diferentes grupos justifican su uso para la prevención de infarto de miocardio o cerebral en pacientes sin SMP.
- En la PV el estudio ECLAP demostró que bajas dosis de aspirina reducen los eventos trombóticos.
- La AAS alivia los eventos microvasculares, principalmente eritromelalgia y accidentes isquémicos transitorios.
- El uso de altas dosis de AAS aumenta las hemorragias, como se vio en el estudio PVSG con 900 mg/día.
- El resultado del uso de otros antiagregantes como las tienopiridinas (clopidogrel, ticlopidina) fue irrelevante.
- 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 a clopidogrel.



## Drogas citoreductoras

### ❖ Hidroxiurea (HU)

- Es la droga de primera línea, posee un amplio rango de dosis-respuesta, efectos colaterales leves y bajo riesgo mutagénico.
- Es de elección para los pacientes con TE con alto riesgo de complicaciones por su probada eficacia y poca toxicidad inmediata, especialmente en mayores de 60 años.
- Entre los 40 y 60 años debe ser usado con precaución dado que su potencial efecto leucemogénico no ha sido totalmente descartado.

### Dosis

- La dosis de inicio aconsejada es de 15 a 20 mg/kg/día, ajustada de acuerdo con el descenso plaquetario y 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<sup>(26,27)</sup>.
- Los efectos tóxicos mayores a corto plazo están relacionados con su citotoxicidad sobre la médula ósea y la aparición de lesiones orales y de piel, con úlceras en miembros inferiores<sup>(27)</sup>.

### Forma de presentación

**HIDROXIUREA (NC):** Cápsulas de 500 mg, en cajas de 100 unidades.

### ❖ Anagrelida (ANA)

- Es una droga de 2ª línea en el tratamiento de la TE.
- Es un derivado imidazo-quinazolina que reduce el recuento plaquetario y, en muy altas dosis (>10 mg/día), también inhibe la agregación plaquetaria al inhibir la fosfodiesterasa que degrada el AMP cíclico plaquetario.
- Tiene un mecanismo de acción selectivo en la fase post-mitótica del desarrollo MK, no tiene efecto anti-proliferativo y no tiene efecto leucemogénico. Produce una desviación a izquierda en la maduración del MK, con disminución en la ploidía y prevalencia de MK inmaduros, sin ocasionar efectos displásicos<sup>(28,29)</sup>.

## Dosis

- Se recomienda comenzar con una dosis inicial de 0.5 mg cada 12 hs por 7 días; luego, se puede ir aumentando 0.5 mg por día por semana hasta encontrar la respuesta. Se deben evitar dosis mayores de 4 mg/día.
- En la experiencia con el uso de ANA en más de 1000 pacientes se obtuvo buena respuesta entre el 73 al 93%; sin embargo, el uso a largo plazo puede producir una disminución de los niveles de hemoglobina.
- La mayor parte de sus efectos colaterales están relacionados a su acción inhibidora de la fosfodiesterasa: inotropismo positivo y vasodilatación con palpitaciones, cefaleas, edemas por aumento de la permeabilidad vascular, disnea e insuficiencia cardíaca congestiva. También pueden aparecer fatiga, náuseas, diarrea, mareos, inestabilidad y, en algunos casos, alucinaciones.
- 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%.
- La falta de respuesta al anagrelide se describe en alrededor del 10% de los casos.
- El uso combinado de ANA e imatinib fracasó en el control del aumento plaquetario.

### Forma de presentación

**AGRELID (NC):** Cápsulas de 0,5 y 1 mg en envases de 100 cápsulas.

## ❖ Interferón (INF)

- El interferón alfa recombinante (INF-alfa) fue extensamente utilizado en TE, con más de 30 estudios en fase II.
- Su acción incluye supresión del crecimiento clonogénico de células progenitoras, un aumento en la expresión de antígenos celulares tumorales y aumento de la actividad citotóxica de las células inmunes.
- En TE, el INF-alfa lleva a una normalización del recuento plaquetario entre un 70 a 100% <sup>(20)</sup>. Está indicado en mujeres embarazadas y es el tratamiento de elección para mujeres que van a embarazarse.

- La dosis inicial convencional utilizada es de 21mU por semana<sup>(30, 31)</sup>. Causa muchos efectos colaterales (cuadro gripal, fatiga y mielosupresión) y no es tolerado en un número significativo de pacientes; esto conlleva el abandono de la medicación (cerca del 30 %) por disturbios mentales y efectos autoinmunes.
- El interferón-alfa pegilado (PEG-IFN-alfa-2<sup>a</sup> o 2b) disminuye la frecuencia de las inyecciones, tiene menos efectos secundarios, probablemente sea mejor tolerado y efectivo, y puede ser considerado como una terapia alternativa en jóvenes con TE.
- En un estudio reciente acerca de su uso en PV y TE, con una dosis semanal de 90 mU de PEG-IFN-alfa-2<sup>a</sup>, se obtuvo una respuesta del 8%, completa en el 76%, con una respuesta molecular en el 54%, sin detección del JAK2V617F en el 14%<sup>(30, 31)</sup>.

### Forma de presentación

**AVIROSTAT – INFOSTAT –ROFERON (NC):** INF alfa 2a recombinante en frascos ampollas o jeringas de 3 - 4,5 – 9 y 18 millones de UI.

**PEGASYS (NC):** INF alfa 2<sup>a</sup> pegilado en jeringa prellenada de 180 mcg de 1 ml.

### ❖ Pipobroman (PPB)

- Es un derivado piperazina con una estructura parecida a un agente alquilante.
- Actúa como un inhibidor competitivo de pirimidinas y es generalmente bien tolerado<sup>(9)</sup>.
- En un estudio de 118 pacientes con TE y alto riesgo de trombosis, tratados con PPB con un riesgo acumulativo de 10 años, la incidencia de trombosis fue del 14% y de leucemia 3%. Un estudio randomizado comparativo de PPB y HU mostró una sobrevida y riesgo de leucemia semejante en las 2 ramas<sup>(32)</sup>.

## ❖ Inhibidores del JAK2

- La mutación JAK2 V617F surge como un atractivo blanco terapéutico en pacientes con SMP.
- Los resultados preliminares mostraron la eficacia clínica de la administración oral de una de estas moléculas, denominada INCB018424, en pacientes con MFP y mielofibrosis post-policitémica y post-trombocitémica. (PPV-PTE-MF) INCB018424 es un inhibidor potente del JAK1/JAK2.
- En un estudio clínico fase II se evaluó dicha droga en 34 pacientes con PV y en 39 pacientes con TE que eran refractarios a HU, con plaquetas mayor a  $650.000 \times \text{mm}^3$  y JAK2617F positivos. En el 67%, se obtuvo: Reducción significativa del recuento plaquetario (media de  $553.000 \times \text{mm}^3$ ) a los 6 meses, 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<sup>(33)</sup>.
- Dadas las múltiples funciones celulares de la señal JAK2, puede haber toxicidad significativa a nivel hematológico, inmunológico y endócrino, por lo que el rol de los inhibidores del JAK en el tratamiento de los SMP y la toxicidad a largo plazo serán establecidos en el futuro.

## ❖ Busulfán y Fósforo radiactivo

- Busulfán y Fósforo radiactivo son terapias alternativas para el tratamiento de la TE.
- Ambas pueden controlar en forma prolongada el recuento plaquetario, pero son leucemogénicas.
- El riesgo de leucemia con busulfán es bajo, por lo que puede ser utilizado en aquellos intolerantes a HU.
- El fósforo radiactivo es leucemogénico y puede ser utilizado en pacientes añosos y/o en aquellos que no pueden realizar controles con periodicidad.

## ❖ Plaquetoferesis

- 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 y debe iniciarse en paralelo la terapia citoreductiva<sup>(34)</sup>.
- Ha sido utilizada en el embarazo pero es preferible la administración de alfa interferón<sup>(34)</sup>.

## ❖ Anticoagulantes

- Las complicaciones tromboembólicas venosas deben tratarse con heparina y anticoagulantes orales de acuerdo con los esquemas estándar, además de la citorreducción para disminuir el recuento plaquetario.
- Esta asociación requiere controles frecuentes de laboratorio, tanto de la anticoagulación como del recuento plaquetario, para minimizar las complicaciones hemorrágicas.

## ❖ Recomendaciones en el control

- El ensayo de la Medical Research Council MRC-PT-1 mostró que el tratamiento de primera línea para los pacientes de alto riesgo es la HU y en segunda línea el interferón o anagrelide.
- Puede utilizarse anagrelide y aspirina evaluando los riesgos potenciales y beneficios en cada caso en particular.
- Para los pacientes con riesgo intermedio, no está definido si la citoreducción es beneficiosa; la randomización de los pacientes “de riesgo intermedio” en el PT-1 (HU + aspirina vs. aspirina ) servirá para definir este interrogante.

## Tratamiento en el embarazo

- El curso clínico de la TE en el embarazo está determinado por una predisposición al desarrollo de trombosis y/o hemorragias y afecta a la madre y al feto.
- Se publicaron más de 300 casos de embarazadas con TE, la mayoría en estudios retrospectivos, con más del 50 % de ellas llegando a término del embarazo, pero con una alta incidencia de complicaciones obstétricas (abortos, muerte intrauterina, abruptio, pre-eclampsia, retardo en el crecimiento y partos prematuros).
- Todos estos casos fueron tratados de diferente manera y por lo tanto no hay una respuesta adecuada para el control ideal de esta situación.
- Hubo en estos casos una incidencia acumulativa de 5% de eventos tromboembólicos mayores y del 3 % de hemorragias mayores; frecuencia relativamente baja, relacionada con la edad de las embarazadas y al hecho de que el número de plaquetas tiende a reducirse durante el embarazo e incluso en algunos casos se normalizan.
- Los tratamientos han variado desde la observación, la aspirina, INF $\alpha$ , anticoagulación con heparina.
- La hidroxiurea no debe utilizarse durante el embarazo.
- Tampoco el anagrelide, aunque hay algunos reportes aislados sin efectos secundarios sobre el feto, pero no hay suficientes evidencias de sus efectos tóxicos.

## Recomendaciones terapéuticas

- Luego del diagnóstico, estratificar el tratamiento de acuerdo con el riesgo de trombosis. Se debe realizar una exhaustiva exploración en cada paciente por la probable morbilidad asociada al tratamiento .

**Tabla 5. Tratamiento según la categoría del riesgo**

Categoría del riesgo	Tratamiento
<b>Alto riesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ &gt; 60 años, o</li><li>➤ factores de riesgo cardiovascular, o</li><li>➤ evento trombótico o hemorrágico, o</li><li>➤ recuento plaquetario &gt; a <math>1500 \times 10^9/l</math>.</li></ul>
<b>Riesgo intermedio</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ 40 a 60 años, con riesgo vascular, sin factores de alto riesgo.</li></ul>
<b>Bajo riesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ &lt; 40 años sin factores de alto riesgo.</li></ul>

- Todos los pacientes deben recibir aspirina en dosis bajas, excepto aquellos con antecedentes de hemorragia o presencia de enfermedad de von Willebrand adquirida.
- Los síntomas microvasculares no se consideran de riesgo (como las trombosis), pero si los mismos fueran severos y sin respuesta a la aspirina, deberían ser categorizados como de alto riesgo.

- El número de plaquetas, per se, no se correlaciona con el riesgo de trombosis; aunque un recuento  $>1500 \times 10^9/l$  ha sido utilizado como indicador de terapia citorreductora por el aumento del riesgo hemorrágico.
- En pacientes menores de 40 años podría ser razonable, en ausencia de síntomas, utilizar niveles de plaquetas más altos en la clasificación de riesgo.
- El impacto del riesgo cardiovascular en la evaluación del riesgo trombótico de pacientes en categoría de riesgo bajo e intermedio (menores de 60 años sin eventos trombóticos) no es claro.
- Se recomienda que los pacientes menores de 60 años sin factores de alto riesgo, sólo reciban terapia citorreductora en el marco de estudios clínicos. Esta misma recomendación aplica si la enfermedad es sintomática (esplenomegalia progresiva, eritromelalgia u otro síntoma de microvasculatura severo que no responde a AAS, hemorragia no controlada asociada a altos recuentos plaquetarios).
- Se debe realizar el control agresivo de los factores de riesgo cardiovascular: cigarrillo, diabetes, dislipidemia (corrección con estatinas), hipertensión arterial, etc.
- En pacientes de alto riesgo trombótico, el estudio PT-1 sugiere el uso de HU+AAS en primera línea.
- En los pacientes intolerantes o refractarios a la primera línea, o menores de 50 a 60 años, se deben utilizar drogas no leucemogénicas, como el interferón-alfa o la anagrelida (esta última debería usarse con cuidado y con control cardiológico).
- Es importante recordar que todas las terapias tiene efectos colaterales de importancia y que deben ser evaluadas durante el seguimiento de todos los pacientes.
- Existen nuevos factores de riesgo -recuento de glóbulos blancos y carga de JAK2-, que se encuentran en evaluación.
- Los resultados preliminares del tratamiento de la TE con los inhibidores de JAK2V617F(INC18424) y los inhibidores de histonadeacetilasa (HDA) sugieren un rol potencial en el futuro.

## **Tratamiento según estratificación del riesgo**

### **❖ Pacientes de bajo riesgo**

#### **Asintomáticos:**

- Las opciones son: abstención de tratamiento o dosis bajas de AAS (81-100 mg por día). Esta última opción es una recomendación que surge por extrapolación de los resultados obtenidos por el estudio ECLAP en PV pero no hay estudios en TE que lo avalen.
- Un estudio retrospectivo reciente en TE 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 trombosis arterial en pacientes con factores cardiovasculares asociados .

#### **Sintomáticos:**

- Las alteraciones de la micro circulación mejoran con el agregado de AAS a bajas dosis (81-100 mg por día).

### **❖ Pacientes de riesgo intermedio**

- En este grupo no hay datos claros que indiquen beneficio alguno con el uso de drogas citorreductoras.
- Se utilizará como tratamiento AAS en dosis bajas, siempre que el cofactor de ristocetina sea superior al 50% y, en general, el recuento de plaquetas inferior al  $1000 \times 10^9/l$ . Las bajas dosis de AAS no producen sangrado.
- Se deben corregir los factores de riesgo cardiovascular, recomendar el cese del hábito de fumar, el control del peso, de la presión arterial y glucemia. Es importante establecer un plan de ejercicios físicos acorde con la edad y la función cardiovascular.

### **➤ Pacientes de alto riesgo**

- El tratamiento consiste en la citorreducción y bajas dosis de aspirina.
- La meta es mantener las cifras de plaquetas por debajo de  $400 \times 10^9 /l$ .



## Evaluación de la respuesta

Para evaluar la respuesta de aquellos tratamiento que modifican la enfermedad hay 3 categorías de respuesta:

- ✓ la clinicohematológica,
- ✓ la molecular y
- ✓ la histológica de MO,

criterios que podrían ser usados en forma acumulativa y secuencial, comenzando por la respuesta clinicohematológica (ver **Tabla 6**) que es el mínimo criterio de respuesta y luego completada con la respuesta histológica y molecular dependiendo de las expectativas que uno tenga en la terapia utilizada<sup>(35)</sup>.

Recientemente, en un estudio retrospectivo de Carobbio y col., se evaluó la tasa de respuesta y relevancia clínica de acuerdo con los criterios de la European LeukemiaNet criteria (con el tratamiento con HU en TE en 416 pacientes por 12 meses con una tasa de RC de 25%, RP 58% y NR 17%): La edad mayor de 60 años y la mutación JAK2 fueron predictores significativos de respuesta; el riesgo mayor de trombosis estuvo relacionado con la edad, antecedentes de trombosis y leucocitosis mayor de 10000, pero no los criterios de ELN. Se concluyó que el número de plaquetas no sería de primera relevancia en los criterios de la ELN<sup>(35)</sup>.

**Tabla 6. Criterios de respuesta para trombocitemia esencial**

	Respuesta	Definición
	Criterio estándar (ET)	LeukemiaNet (ET)
Respuesta completa	<ul style="list-style-type: none"><li>• Normalización del RP (&lt;400x10<sup>9</sup>/L).</li><li>• No uso de HU, ANA.</li><li>• Ausencia de eventos trombóticos.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• RP &lt; 400x10<sup>9</sup>/L.</li><li>• RGB &lt; 10x10<sup>9</sup>/L.</li><li>• Bazo de tamaño normal.</li><li>• Sin síntomas relacionados</li></ul>
Respuesta parcial	<ul style="list-style-type: none"><li>• ET.</li><li>• Reducción del RP en un 50% (pero todavía &gt; 400 x 10<sup>9</sup>/L).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ET.</li><li>• RP &lt; 600x 10<sup>9</sup> /L o disminución del 50% del basal.</li></ul>

**Recomendaciones terapéuticas**

- El control clínico de la TE se basa en la estratificación del riesgo realizando una exhaustiva exploración en cada paciente por la probable morbilidad asociada al tratamiento (Tefferi, 2007).
- Control de los factores de riesgo cardiovascular: cigarrillo, diabetes, dislipidemia (corrección con estatinas), hipertensión arterial, etc.
- Uso de aspirina en dosis baja excepto en aquellos con antecedentes de hemorragia o presencia de enfermedad de von Willebrand adquirida.
- Estratificar el tratamiento de acuerdo al riesgo de trombosis.
- En pacientes de alto riesgo trombótico, el estudio PT-1 sugiere el uso de HU+AAS en primera línea.
- En los pacientes intolerantes o refractarios a la primera línea o menores de 50 a 60 años se debe utilizar drogas no leucemogénicas como el interferón-alfa o la anagrelida, (esta última debería usarse con cuidado).
- Es importante recordar que ambas terapias tiene efectos colaterales de importancia.
- La búsqueda de terapias de 1ª y 2ª línea son de importancia , los datos provisionales de los inhibidores de JAK2v617F (INC18424) y los inhibidores de histonadeacetilasa (HDA sugieren un rol potencial en el futuro.

## Conclusiones

La TE es 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/ $\mu$ l), hiperplasia MK, en ausencia de eritrocitosis o leucoeritroblastosis, con un curso clínico relativamente benigno con complicaciones trombóticas arteriales o venosas y hemorrágicas, con un aumento del riesgo de transformación a una neoplasia hematológica más severa.

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 y la trombocitosis reactiva (TR).

Los criterios de diagnóstico actuales de TE de la Organización Mundial de la Salud (OMS) -publicados en el 2008 y que modifican los criterios de la PVSG- requieren de una combinación de datos clínicos, histológicos y citogenéticos, con especial énfasis en los hallazgos morfológicos de los MK de MO y se deben reunir 4 criterios:

- 1) Recuento plaquetario  $> 450 \times 10^9 / l$  y sostenido.
- 2) Biopsia de MO: proliferación de MK con morfología madura y grande, con proliferación normal o leve aumento de la serie granulocítica y eritroide.
- 3) No debe reunir criterios de la OMS para LMC, PV, MP, MDS o cualquier otra neoplasia mieloide.
- 4) Demostración de la mutación JAK2V617F u otro marcador clonal o, en ausencia de mutación JAK2V617F, sin evidencia de trombocitosis reactiva.

Deben ser excluidas la PV, la MFP y la LMC por tener evolución, pronóstico y tratamiento diferentes, siendo el diagnóstico diferencial de mayor dificultad el estadio pre-fibrótico o temprano de la MFP.

El 50% de los pacientes con TE son asintomáticos al diagnóstico y la trombocitosis aparece como un hallazgo en un hemograma de rutina, el resto se presenta con síntomas vasomotores por obstrucción de la microcirculación o trombosis y/o hemorragia de magnitud variable.

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 obstrucción de la microcirculación es frecuente: fenómeno de Raynaud, eritromelalgia, isquemia acrocianótica que puede evolucionar a una gangrena periférica, disturbios visuales y auditivos, cefaleas, mareos y síntomas neurológicos isquémicos transitorios, como escotomas centellantes, disartria, inestabilidad motora, ceguera monocular y parestias o hemiparesias transitorias.

Las complicaciones trombóticas arteriales son más frecuentes que las venosas, sin correlación con las cifras de plaquetas y la función plaquetaria; pero puede presentarse con valores de plaquetas casi normales.

Las manifestaciones hemorrágicas son en general leves (equimosis, epistaxis, gingivorragias). Son infrecuentes las HGI, algunas por el uso de AINEs y otras se producen por hipertensión portal por trombosis de las venas hepáticas y espláncnicas o por metaplasia mieloide y, en ocasiones, por trombosis de la arcada duodenal.

La trombocitosis marcada se asocia con más frecuencia a hemorragias que a trombosis. En el examen físico puede encontrarse esplenomegalia leve hasta en un 50% de los pacientes y hepatomegalia en un 10-15%.

La transformación a MF, MDS y LMA son complicaciones poco frecuentes de la TE.

La edad, los antecedentes de trombosis y/o hemorragia, y los factores de riesgo cardiovascular (FRC) (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes) son los principales responsables del desarrollo de complicaciones trombóticas o hemorrágicas, también la cirugía es un factor de riesgo para trombosis y hemorragia, así como el embarazo es un factor de riesgo trombótico materno.

De acuerdo con los hallazgos de mutación se pueden encontrar 2 grupos:

1. Aquellos con recuento de plaquetas mayor a  $1000 \times 10^9/L$  y leucocitos menor de  $11 \times 10^9/L$ , generalmente negativos para la mutación con bajo riesgo trombótico, y
2. los que presentan recuentos plaquetarios no tan elevados y mayor leucocitosis, por lo general, positivos para el JAK2V617F con un riesgo trombótico mayor <sup>(4, 15)</sup>.

Ha sido descrito que los pacientes con una carga alélica de JAK2V617F superior al 25% y 50% tienen mayor frecuencia de esplenomegalia, de trombosis arterial y síntomas micro vasculares al diagnóstico.

El tratamiento corriente es conservador, con el fin de disminuir el riesgo trombótico y no exponer al paciente al riesgo de transformación leucémica.

Está dirigido a mejorar los trastornos de la micro circulación y a prevenir las complicaciones trombóticas y hemorrágicas, balanceando el riesgo pro-trombótico con los riesgos potenciales de la citorreducción.

En aquellos pacientes con indicación de terapia citorreductora, el objetivo es la normalización del recuento plaquetario que se asocia con la reducción de la tasa de eventos hemorrágicos y trombóticos.

La elección del tratamiento debe basarse en la categorización del riesgo, dividido en 3 categorías: bajo, intermedio y alto riesgo, definido en base a la edad, antecedentes trombóticos previos, factores de riesgo cardiovascular y el recuento plaquetario, que identifica cuáles medidas terapéuticas serán beneficiosas. En pacientes con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas el recuento de plaquetas debe llevarse a  $400 \times 10^9/l$ .

En pacientes de alto riesgo, el tratamiento consiste en la citorreducción con HU y en segunda línea el interferón o anagrelide, junto con bajas dosis de aspirina y la meta es mantener las cifras de plaquetas por debajo de  $400.000 \times mm^3$ .

En resumen, en pacientes de bajo riesgo asintomáticos, las opciones son: abstención de tratamiento o dosis bajas de AAS (81-100 mg por día). 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 trombosis arterial en pacientes con factores cardiovasculares asociados. En sintomáticos las alteraciones de la microcirculación mejoran con el agregado de AAS a bajas dosis (81-100 mg por día).

En pacientes de riesgo intermedio no hay datos claros que indiquen beneficio alguno con el uso de drogas citorreductoras, se utilizará como tratamiento AAS en dosis bajas, siempre que el cofactor de ristocetina sea superior al 50% y, en general, el recuento de plaquetas inferior al  $1000 \times 10^9/l$ . Las bajas dosis de AAS no producen sangrado. Se debe realizar el control agresivo de los factores de riesgo cardiovascular: cigarrillo, diabetes, dislipidemia (corrección con estatinas), hipertensión arterial, etc. Es importante establecer un plan de ejercicios físicos acorde con la edad y la función cardiovascular.

Los resultados preliminares del tratamiento de la TE con los inhibidores de JAK2V617F(INC18424) y los inhibidores de histonadeacetilasa (HDA) sugieren un rol potencial en el futuro.

1. Fialkow, P.J., Faguet, G.B., Jacobson, R.J. y col., *Evidence that essential thrombocythemia is a clonal disorder with origin in multipotent stem cell*, Blood, 1981, 58:916-19(1).
2. Murphy, S., Iland, J., Rosenthal, D. y col., *Essential Thrombocythemia clinical and laboratory characteristics at presentation*, Semin Hematol, 1986, 23:177-93.
3. Tefferi, A., Thiele, J., Orazi, A., Kvasnicka, H.M. y col., *Proposal and rationale for revision of the World Health Organization diagnosis for PV, TE & MFP: recommendations for an ad hoc international expert panel*, Blood, 2007, 110:1092-97.
4. Harrison, C.N.B., *Diagnosis and classification of myeloproliferative disorders in the JAK2 era*, Hematologica, 2007, 1:247-252.
5. Vardiman, J.W., Harris, N.L., Brunning, R.D., *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasmas*, Blood, 2002, 100:2292-302.
6. Tefferi, A., Vardiman, J.W., *Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms :the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms*, Leukemia, 2008, 22:14-22.
7. Gisslinger, H., *Update on diagnosis and management of TE*, Semin Thromb Hemost, 2006, 32:430-436.
8. Thiele, J., Kvaniscka, H., *Clinicopathological criteria for differential diagnosis of thrombocytemias in various myeloproliferative disorders*, Semin Thromb Hemost, 2006, 32:219-230.
9. Fabris, F., Randi, M.L., *Essential Thrombocythemia : past and present*, Intern Emerg Med, DOI 10.1007/s11739-009-0284.
10. Levine, R.L., Heaney, M., *New advances in the pathogenesis and therapy of Essential Thrombocythemia*, Hematology, 2008, 76-82.
11. Cortelazzo, S., Viero, P., Finazzi, G., D'Emilio, A., Rodeguiero, F., Barbui, T., *Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with TE*, J Clin Oncol, 1990, 8: 556-562.
12. Carobbio, A., Finazzi, G., Antonioili, E., Guglielmelli, P., Vanucchi, A., Delaini, F., Guerini, V., Ruggeri, M., Rodeghiero, F., Rambaldi, A., Barbui, T., *Thrombocytosis and leukocytosis interaction in vascular complications of essential thrombocythemia*, Blood, 2008, 112:3135-3137.
13. De Stefano, V., Za, T., Rossi, E., Vannucchi, A.M., Ruggeri, M., Elli, E., Micó, C., Tieghi, A., Cacciola, R.R., Santoro, C., Gerli, G., Guglielmelli, P., Pieri, L., Scognamiglio, F., Rodeghiero, F., Pogliani, E.M., Finazzi, G., Gugliotta, L., Leone, G., Barbui, T., *GIMEMA Chronic Myeloproliferative Neoplasms Working Party. Leukocytosis is a risk factor for recurrent arterial thrombosis in young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia*, Am J Hematol., 2010, Feb, 85(2):97-100.

14. Landolfi, R., Cipriani, M.C., Novarese, L., *Thrombosis and bleeding in PV and ET: pathogenetic mechanisms and prevention*, Best Pract Res Clin Hematol, 2006, 19:617-33.
15. Cortelazzo, S., Finazzi, G., Ruggeri, M. y col., *Hydroxiurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis*, N Eng J Med., 1995, 332:1132-1136.
16. Jantunen, R., Juvonen, E., Ikkala, E. et al., *The predictive value of vascular risk factors and gender for the development of thrombotic complications in essential thrombocythemia*, Ann Hematol., 2001, 80(2):74-78.
17. Harrison, C.N., *Management of essential thrombocythemia : lessons from the Primary-Thrombocythemia 1 trial*, Hematologica, 2010, 4:1907-203.
18. Lussana, F., Caberlon, S., Pagani, C. et al., *Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythemia or idiopathic myelofibrosis: a systematic review*, Thromb Res., 2009, 124(4):409-417.
19. Tefferi, A., Elliot, M., *Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors and the role of leukocytes and JAK2V617F*, Semin Thromb Hemost, 2007, 33:313-20.
20. Gangat, N., Wolanskyj, A.P., Schwager, S.M., Hanson, C.A., Tefferi, A., *Leukocytosis at diagnosis and the risk factor of subsequent thrombosis in patients with low risk polycythemia vera and essential thrombocythemia*, Cancer, 2009;115(24):5740-5.
21. Carobbio, A., Finazzi, G., Guerini, V., *Leukocytosis is a risk factor for thrombosis in essential thrombocythemia : interaction with treatment, standard risk factor and JAK2 mutation*, Blood, 2007, 109:2310-13.
22. *Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial*, Lancet, 2000, 355(9212):1295-1302.
23. Hayden, M., Pignone, M., Phillips, C., Mulrow, C., *Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force*, Ann Intern Med., 2002, 136(2):161-172.
24. Álvarez-Larrán, A., Cervantes, F., Pereira, A., Arellano-Rodrigo, E., Pérez-Andreu, V., Hernández-Boluda, J.C. y col., *Observation Versus Antiplatelet Therapy as Primary Prophylaxis of Thrombosis in Low-Risk Essential Thrombocythemia*.
25. Passamonti, F., Rumi, E., Pungolino, E., Malabarba, L., Bertazzoni, P., Valentini, M. y col., *Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia*, Am J Med, 2004, 117:754-60.
26. Barbui, T., Barosi, G., Grossi, A. y col., *Practice guidelines for the therapy of essential thrombocythemia. A statement from the Italian society of hematology, the Italian society of experimental hematology and the Italian group for bone marrow transplantation*, Hematologica, 2004, 89: 215-232. (14).
27. Carobbio, A., Finazzi, G., Antonioili, 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.
28. Kornblihtt, L.I., Vasallu, P.S., Heller, P., Molinas, F.C., *Treatment of essential thrombocythemia with anagrelide: a ten year experience*, Medicina (B.Aires), 2002, 62:231-6.

29. Harrison, C.N., Campbell, P.J., Buck, G. et al., *Hydroxyurea compared with anagrelide in high risk TE*, *N Eng J Med*, 2005, 353:33-45.
30. Kiladjian, J.J., Chomienne, C., Fenaux, P., *Interferon-alfa therapy in bcr-abl negative myeloproliferative neoplasia*, *Leukemia*, 2008, 22:1990-98.
31. Quintás-Cardama, A., Kantarjian, H., Manshou, J., Luthra, R., Estrov, Z., Pierce, S., Richie, M. A., Borthakur, G., Konopleva, M., Cortes, J., Verstovsek, S., *Pegylated Interferon Alfa-2a Yields High Rates of Hematologic and Molecular Response in Patients With Advanced Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera*, *JCO*, 2009, 27:5418-5424 a.
32. Kiladjian, J.J., Rain, J.D., Bernard, J.F., Briere, J., Chomienne, C., Fenaux, P., *Long-term incidence of hematological evolution in three French prospective studies of hydroxyurea and pipobroman in polycythemia vera and essential thrombocythemia*, *Semin Thromb Hemost.*, 2006 Jun, 32(4 Pt 2):417-21. Review.
33. Verstovsek, S., Passamonti, F., Rambaldi, A., Barosi, G., Rosen, P., Levy, R. y col., *A phase II study of INCB018424 , an oral selective JAK1/JAK2 inhibitor , in patients with polycythemia vera and essential thrombocytemia refractory to hidroxiurea*, *Blood*, (ASH Annual Meeting Abstracts), 2009, 114:311 [Abstract].
34. Yamaguchi, K., Hisano, M., Sakata, M., Minatogawa, Y., Suzuki, T., Ozawa, N., Kitagawa, M., Murashima, A., *Periodic plateletpheresis during pregnancy in a high risk pregnancy with essential thrombocythemia*, *J Clin Apher.*, 2006 Dec, 21(4):256-9.
35. Barosi, G., Birgegard, G., Finazzi, G., Griesshammer, M. , Harrison, C., Hasselbach, H.C., Kiladjian, J.J., Lengfelder, E., McMullin, M.F., Passamonti, F., Reilly, J.T., Vannucchi, A.M., Barbui, T., *Response criteria for essential thrombocytemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference*, *Blood*, 2009, 1123:4829-33.



## Glosario de abreviaturas

- A: Aspirina.
- AINE: Antiinflamatorio no esteroide.
- HDAC: Histonadeacetilasa.
- HGI: Hemorragia gastrointestinal.
- LMC: Leucemia mieloide crónica.
- LMA: Leucemia mieloide aguda.
- MDS: Mielodisplasia.
- MK: Megacariocito.
- MO: Médula ósea.
- NC: Nombre comercial.
- Phi: Filadelfia.
- PV: Policitemia vera.
- SMP: Síndrome mieloproliferativo.
- TE: Trombocitemia esencial.
- TR: Trombocitosis reactiva.
- TPO: Trombopoyetina.
- TV: Trombosis venosa.
- WHO: Organización Mundial de la Salud.



## Recomendaciones generales ineludibles

1. Confirmar el diagnóstico con biopsia de médula ósea.
2. Demostrar clonalidad con el estudio de la mutación del JAK2.
3. El tratamiento corriente es conservador para disminuir el riesgo trombótico y a prevenir las complicaciones trombóticas y hemorrágicas, balanceando el riesgo pro-trombótico con los riesgos potenciales de la citorreducción.
4. Múltiples factores además de los factores de riesgo coronario (cigarrillo, HTA, diabetes, dislipidemia, etc.) , la edad y los antecedentes de trombosis contribuyen a la patogénesis de las trombosis venosas y arteriales incluyendo el aumento de los leucocitos circulantes, la interacción alterada entre plaquetas, leucocitos y células endoteliales, con formación de microagregados y de micropartículas, también influenciada por la mutación del JAK2.
5. Las opciones terapéuticas para la TE tienen una base de evidencia limitada, incluyen a la aspirina y el posible agregado de terapias citorreductoras para normalizar el recuento plaquetario.
6. La elección del tratamiento debe basarse en la categorización del riesgo, dividido en 3 categorías: bajo, intermedio y alto riesgo, definido en base a la edad, antecedentes trombóticos previos, factores de riesgo cardiovascular y el recuento plaquetario, que identifica cuáles medidas terapéuticas serán beneficiosas (ver Tabla 4).
7. La aspirina es la droga de elección para inhibir la agregación plaquetaria y como terapia citorreductora la hidroxiurea es la preferida, pudiendo utilizarse al interferón o el anagrelide.