

# Diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la trombocitemia esencial

C. BESSES RAEBEL

Jefe del Servicio de Hematología Clínica.

Hospital del Mar. Barcelona

## Introducción

La trombocitemia esencial (TE) es un síndrome mieloproliferativo crónico caracterizado por una trombocitosis persistente que cursa con hiperplasia megacariocítica en médula ósea y una tendencia a presentar complicaciones trombóticas y hemorrágicas. Su incidencia es de 0,59-2,53 casos por 100.000 habitantes y año. La mediana de edad al diagnóstico es de 60 años, con un marcado predominio femenino (dos tercios de los pacientes son mujeres). El 15-20% de pacientes tiene menos de 40 años. La incorporación del recuento de plaquetas en los autoanalizadores hematológicos ha incrementado la aparente mayor incidencia de la enfermedad en los últimos años, al diagnosticarse un gran número de pacientes asintomáticos. La exploración física es anodina, a excepción de una discreta esplenomegalia, palpable en un 5-10% de pacientes.

La trombosis y la hemorragia constituyen las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en los pacientes con TE. Las complicaciones vasculares son de tres tipos: trombóticas, hemorrágicas y oclusivas microvasculares. La trombosis arterial es más frecuente que la trombosis venosa y, por orden de frecuencia, afecta a los territorios cerebrovascular, vascular periférico y coronario. Los episodios oclusivos venosos se observan en las venas de las extremidades y, con menor frecuencia, en el territorio venoso esplácnico y en los senos cerebrales. Las oclusiones microvasculares de las arteriolas distales de las extremidades (eritromelalgia, isquemia digital) o de la circulación cerebral, en forma de accidente isquémico transitorio, parestesias, cefaleas o alteraciones visuales atípicas, son frecuentes y características de la enfermedad. Las manifestaciones hemorrágicas son relativamente infrecuentes y se relacionan con la administración de antiagregantes o con la aparición de un síndrome de Von Willebrand adquirido en pacientes que presentan trombocitosis extremas ( $> 1.500 \times 10^9/L$ ). La incidencia de complicaciones vasculares en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento es variable según las diversas series clínicas, destacando un importante porcentaje de pacientes asintomáticos en el momento del diagnóstico<sup>1,2</sup> (Tabla 1).

Tabla 1. TE. Manifestaciones trombóticas y hemorrágicas en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento

	Diagnóstico (%)	Seguimiento (%)
Asintomáticos	34-73	
Trombosis	11-25	11-22
Trombosis arterial*	81-91	62-64
Trombosis venosa*	9-19	6-38
Oclusiones microvasculares	23-43	4-33
Hemorragia	4-37	9-14
Hemorragia grave	2-5	1-7

\*Porcentaje del total de complicaciones trombóticas.

Modificado de Elliot y Tefferi, 2004.

## Diagnóstico

La ausencia de un marcador molecular característico determina que el diagnóstico únicamente pueda establecerse por exclusión, después de descartar todas las situaciones clínicas que se asocian a un aumento persistente de la cifra de plaquetas. Así, en 1997 el grupo *Polycythemia Vera Study Group* (PVSG) propuso una serie de criterios diagnósticos basados en la exclusión de las trombocitosis secundarias y de las trombocitosis acompañantes al resto de síndromes mieloproliferativos clásicos (leucemia mieloide crónica [LMC], policitemia vera [PV], mielofibrosis primaria [MFP]) y a algunos síndromes mielodisplásicos<sup>3</sup>

Tabla 2. TE. Criterios diagnósticos del PVSG (1997)

Recuento de plaquetas $> 600 \times 10^9/L$
Hematocrito $< 0,40 L/L$ o masa eritrocitaria normal ( $< 25\%$ v.n.)
Hierro medular presente o ferritina sérica normal o VCM normal*
Ausencia de cromosoma Ph o de reordenamiento BCR/ABL
Fibrosis colágena de la médula ausente o $< 1/3$ del área de la biopsia, sin esplenomegalia ni síndrome leucoeritroblástico acompañante
Ausencia de evidencia morfológica o citogenética de síndrome mielodisplásico
Ausencia de causa conocida de trombocitosis reactiva

\*Si la ferritina o el VCM sugieren ferropenia, no puede excluirse la policitemia vera, a menos que un tratamiento con hierro no incremente la masa eritrocitaria a cifras policitémicas.

Tabla 3. TE. Criterios diagnósticos OMS (2001)

<b>Criterios positivos</b>
Trombocitosis persistente $\geq 600 \times 10^9/L$
Biopsia medular que muestre proliferación de la serie megacariocítica con incremento de megacariocitos maduros y de gran tamaño
<b>Criterios de exclusión</b>
<b>No evidencia de PV</b>
Masa eritrocitaria normal o Hb < 185 g/L (V), < 165 g/L (M)
Hierro medular presente, ferritina normal o VCM normal
Si las condiciones anteriores no se cumplen, ausencia de aumento de la masa eritrocitaria o de la Hb a cifras de PV después de tratamiento con hierro
<b>No evidencia de LMC (no cromosoma Ph o gen de fusión BCR/ABL)</b>
<b>No evidencia de mielofibrosis idiopática</b>
Ausencia de fibrosis colágena; fibrosis reticulínica mínima o ausente
<b>No evidencia de síndrome mielodisplásico</b>
Ausencia de: del(5q), t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21;q26)
Ausencia de displasia granulocítica, escasos micromegacariocitos
<b>Ausencia de causa de trombocitosis reactiva por inflamación, infección, neoplasia o esplenectomía</b>

(Tabla 2). Posteriormente, en 2001, la OMS propuso unos criterios diagnósticos similares, entre los que destacan el valor de la histología medular –con especial énfasis en la megacariopoyesis–, determinadas alteraciones citogenéticas y de displasia morfológica sugestivas de síndrome mielodisplásico y algunas indicaciones respecto a la hematimetría o al metabolismo del hierro para diferenciar la TE de una PV latente o de inicio trombocitémico<sup>4</sup> (Tabla 3).

La descripción en 2005 de la mutación JAK2 V617F en los SMPC BCR/ABL-negativos ha supuesto un importante avance en el conocimiento de la patogenia de este grupo de enfermedades y, lógicamente, ha influido en el diagnóstico de la TE. Aproximadamente, y de acuerdo con los resultados de técnicas sensibles para la detección de la mutación, como la PCR alelo-específica o la PCR cuantitativa en tiempo real, un 50-60% de los pacientes con TE presentan la mutación de forma heterocigota y un 1-3% de forma homocigota<sup>5</sup>. Aunque la mutación indica la presencia de una trombocitosis de tipo clonal, no es específica de un fenotipo clínico determinado y, por tanto, una trombocitosis JAK2 V617F positiva no es sinónimo de diagnóstico de TE. Por este motivo, y dado que el 40-50% de pacientes con TE son negativos para la mutación, el diagnóstico de TE todavía representa, por una parte, un conjunto de argumentos positivos que incluyen, según la última propuesta de la OMS (2007), la mutación JAK2 V617F y la histología medular; y por otra, argumentos de exclusión del resto de SMPC clásicos no TE<sup>6</sup>.

Es imprescindible destacar la contribución del grupo inglés de estudio de la TE sobre las características clinicobiológicas diferenciales de 806 pacientes con TE, de acuerdo con el estado mutacional de JAK2 V617F, y que han sido reproducidas por la mayoría de investigadores que trabajan en este campo<sup>7</sup>. Desde el punto de vista biológico, los pacientes positivos para la mutación presentan en el momento del diagnóstico cifras más elevadas de hemoglobina, leucocitos y neutrófilos, así como concentraciones más bajas de eritropoyetina, ferritina y mayor tendencia a la microcitosis, es decir, un fenotipo más similar a la PV. Por el contrario, la trombocitosis aislada, sin las características anteriormente mencionadas, parece ser más frecuente en los pacientes sin la mutación.

Debe destacarse que los pacientes negativos para la mutación presentan, no obstante, alteraciones características de SMPC, como esplenomegalia, alteraciones citogenéticas, crecimiento endógeno o espontáneo de colonias eritroides, sobreexpresión de PRV-1 y transformación a leucemia aguda y mielofibrosis, es decir, datos inequívocos de comportamiento mieloproliferativo. La biopsia medular en el subgrupo mutado evidencia mayor celularidad global y mielopoyesis que los casos V617F negativos, aunque en dicho estudio no se apreciaron diferencias entre los dos grupos respecto a los megacariocitos (aspecto del núcleo, tendencia a la agrupación) o el patrón de reticulina.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes mutados presentaban mayor edad, mayor frecuencia de trombosis venosa en el año que precedía al diagnóstico y mayor incidencia de transformación a PV. Los investigadores ingleses sugieren, a la vista de estos resultados, que la TE V617F positiva y la PV forman un continuo biológico, y no dos entidades diferentes; y que en la TE mutada el grado de eritrocitosis podría estar influido por factores fisiológicos y/o genéticos. No obstante, también hay que resaltar que, aunque las diferencias en los valores del hemograma entre los dos subtipos moleculares de TE eran estadísticamente significativas, no eran numéricamente muy importantes. En base a la subdivisión molecular según el estado mutacional, los investigadores ingleses han propuesto criterios diagnósticos específicos<sup>5</sup> (Tabla 4a y 4b). Destaca en los criterios diagnósticos para la TE JAK2 V617F positiva que la cifra de plaquetas mínima a partir de la cual puede establecerse el diagnóstico de TE es de  $> 450 \times 10^9/L$ , lo que coincide con los nuevos criterios de la OMS (2007) y con la observación clínica de pacientes que presentan complicaciones fundamentalmente trombóticas con cifras  $< 600 \times 10^9/L$ , límite mínimo establecido para el diagnóstico de acuerdo con el PVSG y la OMS (2001).

**Tabla 4a. TE. Propuesta de criterios diagnósticos para la TE JAK2 V617F-positiva**

<b>A1</b>	Plaquetas > 450 x 10 <sup>9</sup> /L
<b>A2</b>	Mutación JAK2 V617F
<b>A3</b>	Exclusión de otras neoplasias mieloides, especialmente policitemia vera, mielofibrosis o mielodisplasia JAK2 V617F-positivas

El diagnóstico exige la presencia de los tres criterios

Campbell et al., 2006.

**Tabla 4b. TE. Propuesta de criterios diagnósticos para la TE JAK2 V617F-negativa**

<b>A1</b>	Plaquetas > 600 x 10 <sup>9</sup> /L en 2 determinaciones, con un mes de diferencia
<b>A2</b>	Ausencia de la mutación JAK2 V617F
<b>A3</b>	Exclusión de trombocitosis reactiva
<b>A4</b>	Ferritina sérica > 20 µg/L
<b>A5</b>	Exclusión de otras neoplasias mieloides especialmente leucemia mieloide crónica, mielofibrosis, policitemia vera o síndrome mielodisplásico

El diagnóstico exige la presencia de los cinco criterios

Campbell et al., 2006.

### Diagnóstico diferencial de la TE

#### *Trombocitosis secundarias*

Con el fin de descartar una ferropenia, la concentración de ferritina debería ser normal o aumentada en ausencia de índices bioquímicos inflamatorios (VSG, proteína C reactiva, fibrinógeno). El cultivo *in vitro* de progenitores mieloides circulantes demuestra de forma constante ausencia de crecimiento endógeno de progenitores eritroides y/o megacariocíticos en las trombocitosis reactivas, aunque debe recordarse también que un 20-30% de pacientes con TE no muestran crecimiento espontáneo de precursores hematopoyéticos circulantes<sup>8</sup>.

#### *Leucemia mieloide crónica*

El reordenamiento BCR/ABL debe ser siempre negativo, especialmente en la LMC de inicio trombocitémico. Actualmente, no se acepta la existencia de TE Ph positiva o BCR/ABL positiva.

#### *Síndromes mielodisplásicos*

Aparte de la displasia morfológica (granulocítica y megacariocítica), debe constatarse ausencia de determinadas alteraciones citogenéticas que pueden acompañarse de trombocitosis, como la del(5q), la t(3;3)(q21;q26) o la inv(3)(q21;q26). Recientemente, se ha descrito la mutación JAK2 V617F en pacientes con anemia refractaria sideroblástica con trombocitosis asociada. La clasificación de neoplasias de la OMS ha situado a esta entidad dentro de la cate-

goría de enfermedad mielodisplásica/mieloproliferativa inclasificable, en la que aparentemente coexiste una eritropoyesis displásica con una trombocitosis mieloproliferativa.

#### *Policitemia vera*

La determinación de la masa eritrocitaria por métodos isotópicos (<sup>51</sup>Cr) es obligada en los pacientes con trombocitosis que presentan valores de hemoglobina o hematocrito en el límite alto de la normalidad o aumentados. La exclusión con certeza de una eritrocitosis absoluta únicamente puede efectuarse cuando se demuestra que la masa eritrocitaria es inferior al del 125% del valor individual calculado después de excluir o tratar una ferropenia, recomendación del PVSG y de la OMS. La combinación de masa eritrocitaria aumentada y positividad de V617F es prácticamente patognomónica de PV. La dificultad diagnóstica entre TE y PV se plantea en aquellos pacientes con trombocitosis y aumento del hematocrito o de la hemoglobina en los que no se puede determinar la masa eritrocitaria por métodos radioisotópicos y que son JAK2 V617F negativos. No existen valores definidos de hemoglobina o hematocrito que sugieran llevar a cabo un estudio isotópico de la citemia en pacientes con trombocitosis. Debe tenerse en cuenta que los valores de hemoglobina propuestos por la OMS como marcadores indirectos en la PV de una masa eritrocitaria aumentada (> 185 g/L y > 165 g/L en V y M, respectivamente) no siempre se correlacionan con aumentos de la citemia, como han demostrado unos investigadores suecos<sup>9</sup>. Además, en un reciente estudio sobre la utilidad de la citemia en el diagnóstico de PV en pacientes con cifras de hemoglobina inferiores a las señaladas por la OMS, se demostró que 7 de 19 (37%) pacientes con trombocitosis aislada tenían una PV de acuerdo con los valores obtenidos de la masa eritrocitaria y que hubiesen sido diagnosticados erróneamente de TE si únicamente se hubiesen tenido en cuenta los valores de hemoglobina propuestos por la OMS. Este grupo de pacientes eran todos JAK2 V617F positivos, mientras que los V617F negativos tenían una citemia normal.

La concentración de eritropoyetina disminuida, la presencia de crecimiento endógeno de colonias eritroides y la histología medular han sido también propuestas como pruebas útiles para distinguir una TE de una PV. Las dos primeras también se observan en pacientes con TE y, por tanto, no son específicas; y las características histológicas de una PV latente con debut trombocitémico respecto a la histología medular de la TE son de difícil reproducción interobservadores. La sobreexpresión del gen PRV-1, determinada por PCR cuantitativa, si bien en general más elevada

en la PV que en la TE, no permite discriminar tampoco con fiabilidad estas dos entidades.

### *Mielofibrosis primaria*

La diferenciación con una mielofibrosis primaria que muestre esplenomegalia, síndrome leucoeritroblástico, dacriocitos y fibrosis medular es fácil. En ocasiones, la fase hiper celular de la MFP puede cursar con trombocitosis acusada. En estos casos, la biopsia medular acostumbra a mostrar una marcada fibrosis. No obstante, según los patólogos alemanes existe una fase prefibrótica o precoz que debuta con trombocitosis aislada y que no presenta la histología típica de la MFP. La identificación de dichos pacientes se basa en determinados criterios histológicos. Según dichos patólogos, la histología típica de la TE (denominada por ellos *true ET*) se caracteriza por una celularidad no aumentada, con megacariocitos de núcleo multilobulado y aspecto maduro que tienden a agruparse, sin aumento de la eritropoyesis ni de la granulopoyesis y ausencia de fibrosis. En contraposición, argumentan que la mayoría de pacientes diagnosticados clínicamente de TE, fundamentalmente según criterios del PVSG, corresponden a formas precoces de mielofibrosis, que son indistinguibles clínicamente de una TE y que sólo la observación de la biopsia ósea puede diferenciar. Las claves morfológicas para reconocer estas formas tempranas de MFP son hiper celularidad, proliferación neutrofílica y atípica megacariocítica, con megacariocitos con núcleos con lobulación anormal y aspecto atípico de la cromatina. En las formas prefibróticas no se apreciaría ni siquiera aumento de la trama reticulínica. Las formas prefibróticas o con fibrosis precoz no presentan aumento de los CD34 circulantes, marcador característico de la MFP, por lo que no existe ningún marcador biológico –aparte de la histología– que pueda ayudar en su diagnóstico<sup>10</sup>. El reconocimiento de estas variantes precoces o tempranas de MFP ha sido ampliamente cuestionado por numerosos grupos, vista la dificultad en reproducir morfológicamente entre diferentes observadores las características señaladas y la falta de consenso por parte de reconocidos expertos en SMPC respecto a la existencia de estas entidades. Tanto es así, que el grupo inglés del ensayo clínico PT-1 ha efectuado un detallado estudio sobre la reproducibilidad de estas formas precoces de MFP. Aplicando 16 criterios morfológicos evaluados semicuantitativamente sobre 370 biopsias *de novo* evaluadas por tres patólogos experimentados, han llegado a las siguientes conclusiones: a) que la reticulina es el parámetro más coincidente entre diferentes observadores; b) que los patrones morfológicos de agrupación de los megacariocitos y de celularidad global son más reproducibles que los detalles citológicos; y

c) que no se observó correlación, después de un seguimiento de 68 meses, entre las formas clasificadas como prefibróticas y su evolución natural a mielofibrosis. En definitiva, indican que el concepto histológico de formas prefibróticas no es reproducible y que no existen diferencias en el estado mutacional, las características clínicas iniciales y la evolución clínica entre la *true ET* y las denominadas formas prefibróticas de la mielofibrosis primaria.

### *Trombocitosis familiares hereditarias*

La trombocitosis hereditaria se transmite, en general, de forma autosómica dominante. Se han descrito en este contexto diversas mutaciones tanto en el gen *c-Mpl* como en el gen de la trombopoyetina (TPO). No obstante, debe tenerse en cuenta que es un trastorno genético heterogéneo y que en ocasiones no se acompaña de mutaciones en ninguno de estos dos genes.

## Tratamiento

### *Categorías y factores de riesgo*

La estrategia terapéutica en la TE ha de ser un compromiso entre prevenir la aparición de complicaciones trombóticas o hemorrágicas y evitar, en la medida de lo posible, la toxicidad del tratamiento específico. En primer lugar, debe valorarse de forma individual el riesgo trombótico y hemorrágico de acuerdo con la estadificación en tres categorías de riesgo (alto, bajo e intermedio), según la presencia o no de diversas variables clinicobiológicas al diagnóstico (Tabla 5). La edad superior a 60 años, la historia de trombosis o de hemorragia grave

Tabla 5. Clasificación de la TE según el riesgo trombótico y hemorrágico

#### Criterios de exclusión

##### Bajo riesgo

- Edad < 60 años; y
- Ausencia de historia de trombosis o hemorragia grave; y
- Plaquetas < 1.500 x 10<sup>9</sup>/L; y
- Ausencia de factores de riesgo cardiovascular

##### Riesgo intermedio

- Edad 40-60 años; y
- Factores de riesgo cardiovascular o trombofilia familiar; y
- Plaquetas < 1.500 x 10<sup>9</sup>/L

##### Alto riesgo

- Edad > 60 años; o
- Historia previa de trombosis o hemorragia grave; o
- Plaquetas > 1.500 x 10<sup>9</sup>/L

Finazzi y Harrison, 2005.

y la presencia de trombocitosis  $> 1.500 \times 10^9/L$  definen la categoría de alto riesgo y, por tanto, una indicación de citorreducción plaquetaria. En contraposición, los pacientes de bajo riesgo son aquellos que tienen menos de 40 años, no presentan ninguna característica de alto riesgo y, a su vez, no tienen factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, tabaquismo, hipercolesterolemia y diabetes) o trombofilia familiar clínicamente significativa. Este grupo de riesgo no debería ser tratado con citorreductores, sino tan sólo –como máximo– con antiagregantes tipo ácido acetilsalicílico (AAS). La categoría de riesgo intermedio comprende a los pacientes no incluíbles en las dos categorías anteriores, y en ella no existe consenso sobre cuál es la mejor estrategia terapéutica a seguir, es decir, antiagregantes o citorreducción<sup>11,12</sup>.

### Opciones terapéuticas

#### Consideraciones generales

Cualquier decisión respecto al tratamiento ha de considerar en primer lugar que la TE es un SMPC que en general afecta más a la calidad de vida que a la supervivencia del paciente. No obstante, los pacientes presentan una elevada morbilidad de complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas, que oscilan desde microoclusiones vasculares hasta complicaciones potencialmente mortales. Ninguno de los tratamientos utilizados se halla exento de riesgo y, por tanto, no está justificado iniciar un tratamiento mielodepresor o citorreductor plaquetario sólo porque la cifra de plaquetas exceda de un límite arbitrario –por ejemplo,  $1.000 \times 10^9/L$ –. Como es bien sabido, no existe ninguna relación entre el grado de trombocitosis y la propensión trombótica. Cabe recordar también que, por el momento, la eficacia del tratamiento en la TE se evalúa por la reducción en la cifra de plaquetas, y no por la actividad del tratamiento en cuestión sobre los posibles mecanismos patogénicos trombóticos o sobre la población clonal (Tabla 6).

Tabla 6. TE. Objetivos del tratamiento
Normalizar la cifra de plaquetas
Reducir la frecuencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas
Minimizar el riesgo de transformación aguda y de evolución mielofibrótica
Suprimir/reducir la clona anormal
Mejorar la calidad de vida
Conseguir la máxima supervivencia

#### Tratamiento antiagregante

El AAS es el antiagregante de elección en los pacientes con síntomas por oclusión microvascular (eritromelalgia, AIT, etc.). Se administra una dosis inicial de 300-500 mg, seguida de 100 mg/día. En ocasiones, debe administrarse conjuntamente tratamiento citorreductor. El tratamiento con AAS también se halla indicado de forma regular en los pacientes que hayan presentado una complicación isquémica o trombótica grave, siempre y cuando no exista contraindicación al mismo por historia clínica previa de sangrado. Asimismo, debe valorarse cuidadosamente su administración en pacientes con trombocitosis  $> 1.500 \times 10^9/L$  por la posibilidad de desencadenar un cuadro hemorrágico al existir una posible tendencia latente al sangrado por Von Willebrand adquirido.

En la TE no existen estudios prospectivos que hayan demostrado que la profilaxis primaria antitrombótica con AAS a dosis bajas reduzca la incidencia de complicaciones trombóticas. Su utilización se basa en estudios retrospectivos y en la demostración en la PV por el estudio ECLAP de una reducción significativa de los eventos trombóticos cuando se administró a dosis bajas, sin observarse un incremento del riesgo hemorrágico vinculado al tratamiento antiagregante.

#### Tratamiento quimioterápico

El agente quimioterápico más utilizado es la hidroxurea o hidroxycarbamida (HC). Se trata de un fármaco mielodepresor no alquilante que representa actualmente el estándar del tratamiento citorreductor en los pacientes de alto riesgo de más de 60 años. Su eficacia en el control de la cifra de plaquetas y en la reducción de complicaciones trombóticas ha sido comprobada en dos ensayos clínicos aleatorizados. En el primero se comparó con un grupo control sin tratamiento; y en el segundo se comparó con anagrelida, un citorreductor plaquetar no quimioterápico<sup>13,14</sup>.

La dosis inicial es de 15 mg/kg/día, que corresponde aproximadamente a 1.000 mg/día. Posteriormente, se ajusta la dosis hasta conseguir control de la trombocitosis sin producir anemia ni leucopenia. La tolerancia clínica y hematológica de la HC es en general buena, incluso durante periodos prolongados de tratamiento. Requiere administración continua, y la macrocitosis y la neutropenia son los efectos más frecuentemente observados a corto plazo.

Un porcentaje variable de pacientes no logra un control adecuado de la cifra de plaquetas o presenta efectos secundarios cutaneomucosos, en ocasiones graves, como las úlceras maleolares, que motivan la retirada del tratamiento. Aunque existe controver-

sia sobre su potencial leucemógeno, se acepta que un 3-4% de pacientes tratados con HC presentan una transformación aguda a los 5-10 años de tratamiento.

Dos hechos merecen destacarse: el primero es que el riesgo de segundas neoplasias es elevado cuando, secuencialmente a HC, el paciente recibe alquilantes como el busulfán o radiofósforo; el segundo es que la aparición de leucemia aguda puede producirse de forma tardía, incluso después de 10-12 años de tratamiento continuo<sup>15</sup>.

Con el fin de seleccionar la segunda línea de tratamiento después del fracaso de la HC, un grupo de expertos ha elaborado unos criterios de resistencia/intolerancia a la misma que permiten reconocer a los 3 meses la resistencia a dicho fármaco; o bien, cuando se presentan manifestaciones clínicas inaceptables con cualquier dosis (úlceras maleolares, fiebre relacionada con el fármaco) o la aparición de leucopenia o anemia graves asociadas al tratamiento<sup>16</sup>.

### *Anagrelida*

La anagrelida (AG) es una imidazoquinazolina que actúa selectivamente sobre la maduración y diferenciación megacariocítica, inhibiendo la producción de plaquetas. Su principal indicación es en pacientes jóvenes con elevado riesgo trombótico y en los pacientes resistentes a HC.

La agencia europea del medicamento (EMA) ha aprobado su uso como segunda línea de tratamiento en pacientes de alto riesgo que no toleran o no reducen la cifra de plaquetas a un nivel aceptable con el tratamiento de primera línea. La dosis inicial recomendada es de 1-1,5 mg/día, escalando la dosis no más de 0,5 mg/día por semana, hasta conseguir controlar la cifra de plaquetas.

Los principales efectos secundarios incluyen palpitations, taquicardia y cefaleas, derivados de su efecto inotrópico positivo y vasodilatador. Otros efectos adversos descritos son diarrea y retención de líquidos. La historia de cardiopatía previa debería contraindicar su uso, pues se han descrito casos de insuficiencia cardíaca e incluso de cardiomiopatía. Es recomendable, por tanto, efectuar una evaluación cardiológica antes de su administración.

Hasta la fecha, no se ha documentado ningún caso de transformación aguda asociado a AG<sup>17</sup>. El ensayo clínico PT-1, que aleatorizó HC más AAS frente a AG más AAS, demostró que la AG era superior a HC en la reducción de trombosis venosas, mientras que la HC era superior a AG en cuanto a la reducción de trombosis arteriales, hemorragia grave y transformación mielofibrótica<sup>14</sup>. Los resultados de este ensayo han sido motivo de controversia por diversos motivos, entre otros: un corto seguimiento (39 meses), el

escaso número de complicaciones vasculares observadas (que dificulta el poder establecer conclusiones definitivas), la asociación de AAS a AG (que podría justificar el mayor número de episodios hemorrágicos observados en el brazo AG + AAS) y la relación entre mielofibrosis y AG, difícil de asegurar por la ausencia de biopsia medular en un buen número de pacientes en el momento de inclusión en el ensayo.

### *Interferón*

El interferón (IFN) es una opción de tratamiento no quimioterápico, aunque con acción mielodepresora. Con dosis de 3 millones de unidades diarias, el IFN recombinante consigue un 90% de respuestas en un plazo de 1 a 3 meses. La dosis de mantenimiento es inferior: 3 millones de unidades tres veces por semana. A pesar de que es un tratamiento sin efectos mutagénicos ni leucemógenicos, su toxicidad determina que aproximadamente un 25% de los pacientes abandonen el tratamiento, ya sea por efectos pseudogripales o constitucionales (fatiga, anorexia, adelgazamiento) o por efectos tardíos de tipo neuropsiquiátrico o autoinmune. Sus efectos secundarios son más acusados en los pacientes de edad avanzada.

Su principal indicación es como primera línea en pacientes jóvenes que no desean recibir quimioterapia, como alternativa a AG en segunda línea de tratamiento y en mujeres embarazadas que precisen citorreducción plaquetar, pues, a diferencia de AG y HC, no atraviesa la barrera placentaria. El IFN pegilado podría constituir una alternativa al recombinante por su administración semanal, pero debe establecerse todavía la dosis óptima y conocer con mayor detalle sus efectos adversos a largo plazo.

### *Otras modalidades terapéuticas*

Los agentes alquilantes, como el busulfán y el mel-falán, están contraindicados. En pacientes de edad muy avanzada o de difícil seguimiento clínico, el <sup>32</sup>P puede tener todavía alguna indicación. El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es una opción a considerar en aquellos pacientes que han evolucionado a mielofibrosis posttrombocitémica. En esta circunstancia, el TPH puede ofrecer, tal y como ha comunicado el grupo de Seattle, una supervivencia valorable<sup>18</sup>.

### *Algoritmo terapéutico*

En la Figura 1 se muestra una propuesta de algoritmo terapéutico de la TE. Es muy recomendable que los pacientes de nuevo diagnóstico participen en ensayos clínicos, independientemente de la categoría de riesgo a la que pertenezcan.

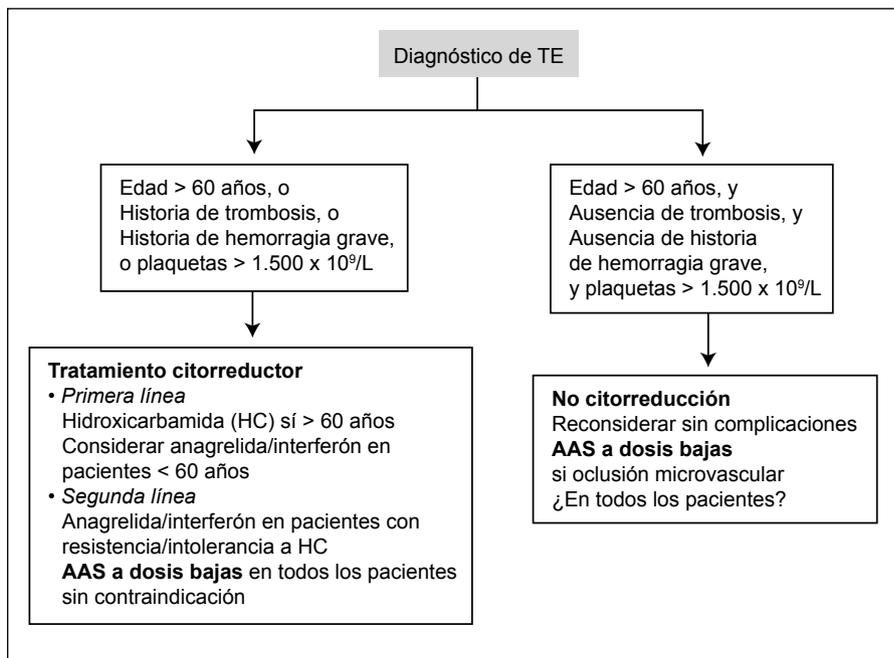


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la TE.

## Pronóstico

### Supervivencia

Estudios clínicos retrospectivos muestran que la esperanza de vida en la TE no es sustancialmente diferente a la de una población control, aunque el grupo de la Clínica Mayo ha demostrado que esto es cierto durante los diez primeros años, pero que después de la segunda década la supervivencia es inferior, fundamentalmente debido a la posibilidad de transformación clonal mieloide. Las diferentes causas de fallecimiento en más de 2.000 pacientes y sobre un 9,6% de mortalidad global se desglosaron en: 3,1% por trombosis; 1,1% por transformación aguda; 0,3% por hemorragia; y el resto por neoplasias sólidas y causas desconocidas. Un estudio retrospectivo sobre 435 pacientes evidenció que la supervivencia a los 15 años era del 73%, y que la historia de trombosis era el principal factor pronóstico de supervivencia.

### Factores de riesgo trombóticos y hemorrágicos

Aparte de los dos factores de riesgo ampliamente consensuados —edad > 60 años e historia de trombosis—, que ubican al paciente en una categoría de alto riesgo trombótico, se han propuesto otros que podrían estar relacionados con las complicaciones oclusivas. Entre los diversos factores propuestos destacan los factores de riesgo cardiovascular, la demostración de hematopoyesis clonal mieloide en mujeres y, en tercer lugar, la leucocitosis. Respecto a este último, y de forma análoga a como ha sido evidenciado en la PV, el aumento de

marcadores de activación granulocitaria, monocitaria y plaquetaria podría tener un papel patogénico en el mecanismo trombótico<sup>19</sup>. La influencia trombótica del estado mutacional de JAK2 es objeto de controversia, y actualmente todavía no es un factor consensuado de riesgo trombótico aumentado, pues los resultados de las publicaciones al respecto son contradictorias y, por el momento, la presencia de la mutación no repercute en la estrategia terapéutica. Los factores predisponentes a la aparición de complicaciones hemorrágicas han sido comentados anteriormente.

### Transformación clonal

La leucemia aguda y la transformación mielofibrótica en la TE son complicaciones graves y potencialmente mortales. El riesgo de transformación mielofibrótica es de un 4-15% a los 15 años. Se desconocen cuáles pueden ser los factores predisponentes. El riesgo de mielofibrosis aumenta con el tiempo, siendo de un 8% a los 10 años en una serie general y del 3% a los 10 años en un estudio de 126 pacientes de menos de 40 años<sup>20,21</sup>.

La transformación aguda, como parte de la evolución natural de la enfermedad, es muy infrecuente. El riesgo de transformación aumenta con la utilización de quimioterapia y el intervalo mediano de aparición es de unos 6-7 años. En los pacientes tratados con HC, la leucemia se ha asociado a alteraciones citogenéticas, como la delección 17p. Un 5% de pacientes presenta durante su evolución la aparición de un fenotipo clínico y biológico indistinguible de una PV. Esta transformación se observa únicamente en aquellos pacientes JAK2 V617F positivos.

## Bibliografía

1. Besses C, Cervantes F, Pereira A, Florensa L, Solé F, Hernández-Boluda JC, et al. Major vascular complications in essential thrombocythemia: a study of the predictive factors in a series of 148 patients. *Leukemia* 1999; 13: 50-4.
2. Elliot MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005; 128: 275-90.
3. Murphy S, Peterson P, Iland H, Laszlo J. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemia transition by treatment. *Semin Hematol* 1997; 34: 29-39.
4. Vardiman JW, Brunning RD, Harris NL. WHO histological classification of chronic myeloproliferative diseases. En: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds.). *World Health Organization classification of tumors: tumors of the haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon (Francia): International Agency for Research on Cancer (IARC) Press; 2001: 17-44.
5. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2006; 355: 2452-66.
6. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; May 8 [Epub ahead of print].
7. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 1945-53.
8. Florensa L, Besses C, Woessner S, Solé F, Acín P, Pedro C, et al. Endogenous megakaryocyte and erythroid colony formation from blood in essential thrombocythemia. *Leukemia* 1995; 9: 271-3.
9. Johansson PL, Safai-Kutti S, Kutti J. An elevated venous haemoglobin concentration cannot be used as a surrogate marker for absolute erythrocytosis: a study of patients with polycythaemia vera and apparent polycythaemia. *Br J Haematol* 2005; 129: 701-5.
10. Kvasnicka HM, Thiele J. The impact of clinicopathological studies on staging and survival in essential thrombocythemia, chronic idiopathic myelofibrosis, and polycythemia rubra vera. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 362-7.
11. Barbui T, Barosi G, Grossi A, Gugliotta L, Liberato LN, Marchetti M, et al. 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. *Haematologica* 2004; 89: 215-32.
12. Finazzi G, Harrison C. Essential thrombocythemia. *Semin Hematol* 2005; 42: 230-8.
13. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1132-6.
14. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 33-45.
15. Kiladjian JJ, Rain JD, Bernard JF, Brière 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; 32: 417-21.
16. Barosi G, Besses C, Birgegard G, Brière J, Cervantes F, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia* 2007; 21: 277-80.
17. Birgegard G. Anagrelide treatment in myeloproliferative disorders. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32: 260-6.
18. Kerbaui DMB, Gooley TA, Sale GE, Flowers MED, Doney KC, Georges GE, et al. Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 355-65.
19. Arellano-Rodrigo E, Álvarez-Larrán A, Reverter JC, Vilamor N, Colomer D, Cervantes F. Increased leukocyte and platelet activation as contributing mechanisms for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica* 2006; 91: 169-75.
20. Cervantes F, Álvarez-Larrán A, Talam C, Gálmez M, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *Br J Haematol* 2002; 118: 786-90.
21. Álvarez-Larrán A, Cervantes F, Bellosillo B, Giral M, Juliá A, Hernández-Boluda JC, et al. Essential thrombocythemia in young individuals: frequency and risk factors for vascular events and evolution to myelofibrosis in 126 patients. *Leukemia* 2007; 21: 1218-23.