MIELOFIBROSIS

Recomendaciones básicas para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento

GAMFIN

Grupo Andaluz de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia negativa

AUTORES

Por orden alfabético.

Todos ellos han contribuido de forma similar en la elaboración de este libro

Magdalena Anguita Arance · Elisa Arbelo Granado · Ana Arribas Arnáiz· Isabel Caparrós Miranda . Luisa Castellote Caballero · María Soledad Durán Nieto · María del Carmen Fernández Valle · Margarita Fernández de la Mata · Carmen Ferrer Chaves · Gloria García-Donas Gabaldón · Ricarda García Sánchez · Regina García Delgado · Noelia González Carrasco · Jesús González Oliveros · Francisca Hernández Mohedo · Francisco José Jiménez Gonzalo · Antonio Jiménez Velasco · Pilar López Garrido · Juan Antonio López López · Josefa Luis Navarro · Inmaculada Marchante Cepillo· José Antonio Marcos Rodríguez · María Isabel Mata Vázquez · África Mellado Gázquez · José Ramón Molina Hurtado · María Isabel Montero Cuadrado · Eduardo Moreno Escobar · María Victoria Moreno Romero · Noelia María Mulero Portilla · Antonio Paz Coll · María Ángeles Portero Frías · José Manuel Puerta Puerta · María José Ramírez Sánchez · Marta Rivas Luque · José Joaquín Ruiz Arredondo · Antonio Jesús Ruiz Calderón · Concepción Ruiz Nuño · David Tallón Pérez · María del Mar Urbano Ramos · Antonio Vicente Rueda · José Luis Villar Rodríguez ·

Coordinador: José Ramón Molina Hurtado

GAMFIN

GRUPO ANDALUZ DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS FILADELFIA NEGATIVAS

ÍNDICE.-

1.- INTRODUCCIÓN.

2.- DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA.

3.- HISTORIA NATURAL.

4.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

5.- ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS EN EL DIAGNÓSTICO.

6.- ASPECTOS CITOGENÉTICOS Y MOLECULARES.

6.1.- CITOGENÉTICA.

6.2.- MUTACIÓN JAK2.

6.3.- MUTACIÓN GEN DE LA CALRETICULINA.

6.4.- MUTACIÓN GEN MPL.

6.5.- OTRAS ALTERACIONES MOLECULARES.

7- PRUEBAS RECOMENDADAS AL DIAGNÓSTICO.

8.- ALGORITMO BÁSICO DE DIAGNÓSTICO

9.- PRONÓSTICO.

10.- ESTUDIO DE LA SINTOMATOLOGÍA.

11.- TRATAMIENTO.

11.1.- ANEMIA.

11.2.- ESPLENOMEGALIA/SINTOMATOLOGÍA.

11.3.- OTRAS CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS.

11.4.- TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

12.- CRITERIOS DE RESPUESTA.-

1.- INTRODUCCIÓN.-

Los cambios experimentados en los últimos años en las neoplasias mieloproliferativas crónicas, especialmente la mielofibrosis, tanto a nivel diagnóstico, pronóstico y terapéutico, han llevado a un cambio continuo y progresivo a la hora de establecer determinados criterios y elementos de consenso entre aquéllos que se dedican a esta patología.

En este sentido, desde el Grupo Andaluz de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas (GAMFIN), nos hemos planteado la redacción de unos esquemas básicos que ayuden al diagnóstico y manejo terapéutico de los pacientes que sufren esta patología.

Uno de los resultados de este proyecto son estas recomendaciones que parten del consenso de los integrantes del grupo anteriormente citado, y que tienen un mero carácter práctico, para ser fácilmente consultado y utilizado en la clínica diaria.

2.- DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA.-

La mielofibrosis primaria (MFP) es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por la expansión clonal de una célula madre pluripotente, que origina una proliferación predominante de precursores megacariocíticos y granulocíticos en la médula ósea. Durante el desarrollo de la enfermedad, las citoquinas liberadas por megacariocitos, histiocitos y monocitos clonales, provocan un depósito reactivo de tejido fibroblástico policlonal, con la consiguiente fibrosis, neoangiogénesis y osteosclerosis. Esto conduce a la reducción del tejido hematopoyético normal y a la hematopoyesis extramedular o metaplasia mieloide en diversos órganos, especialmente a nivel esplénico.

La mielofibrosis post-trombocitemia esencial (TE) y post-policitemia vera (PV) es una evolución de las patologías reseñadas, caracterizada por la aparición de datos clínicos compatibles con mielofibrosis, así como un aumento de la fibrosis medular.

La incidencia de MFP se estima entre 0.4–1.4 casos nuevos al año por 100.000 habitantes. Ocurre con mayor frecuencia en la sexta y séptima décadas de la vida, aunque existen casos erráticos infantiles y hasta un 15% de pacientes son menores de 50 años al diagnóstico.

En la actualidad, es una enfermedad de etiología desconocida. La exposición previa a radiaciones ionizantes o a tóxicos industriales (benzeno o tolueno) está descrita en algunos casos, así como una probable predisposición genética observada en pacientes con mielofibrosis primaria pertenecientes a una misma familia.

3.- HISTORIA NATURAL.-

Cursa con una fase inicial prefibrótica que debe claramente diferenciarse de la trombocitemia esencial, definida por una médula ósea hipercelular asociada a una mínima fibrosis reticulínica. En esta fase, se detecta en el hemograma una discreta leucocitosis o trombocitosis. La fase avanzada de la enfermedad o fase fibrótica permite constatar la reducción de la celularidad hematopoyética junto a la presencia de fibrosis reticulínica o colágena, y, a menudo, osteosclerosis, en la biopsia de médula ósea. La citomorfología en sangre periférica muestra anisopoiquilocitosis con dacriocitos y leucoeritroblastosis.

Entre las causas de muerte se incluye la progresión a leucemia aguda, que puede ocurrir en un 5-20% de los pacientes. Sin embargo, la mayoría de las muertes son derivadas de la comorbilidad asociada; sobre todo, de los eventos vasculares (fallo cardiaco o embolismo pulmonar), de la hematopoyesis extramedular (fallo hepático, fallo renal o hipertensión portal) y de las citopenias (infección o sangrado).

4.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.-

El diagnóstico actual de mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-PV y mielofibrosis post-TE se realiza en función de la última revisión de la WHO y comprende una serie de criterios clínicos, analíticos y morfológicos (Tabla I).

Para establecer el diagnóstico de mielofibrosis primaria deben cumplirse los tres criterios mayores y, al menos, dos de los criterios menores.

Criterios diagnósticos Mielofibrosis Primaria (WHO 2008).

CRITERIOS MAYORES (deben cumplirse todos)
1.- Proliferación y atipia de megacariocitos *, acompañada de fibrosis reticulínica y/o colágena. En ausencia de fibrosis de reticulina, los cambios en los megacariocitos deben acompañarse de un aumento de celularidad en MO a expensas de proliferación granulocítica y frecuentemente, disminución de la eritropoyesis.
2.- No cumplir criterios de la WHO para PV, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide.
3.- Demostración de JAK2 V617F u otro marcador clonal. En ausencia de marcadores clonales, no presencia de fibrosis secundaria a otra causa (infección, enfermedades inflamatorias, metástasis, etc).
CRITERIOS MENORES (deben cumplirse al menos dos de ellos)
1.- Leucoeritroblastosis.

2.- Aumento de LDH sérica.
3.- Anemia.
4.- Esplenomegalia palpable.

*La atipia megacariocítica comprende megacariocitos de pequeño a gran tamaño, asincronía madurativa núcleo/citoplasma y atipias nucleares (núcleos hipercromáticos, hipolobulación, núcleos dispersos…).

El diagnóstico de MF post-PV o post-TE fue añadido, con los siguientes criterios, por el IWG-MRT (International Working Group for MNP Research and Treatment) en 2008 (Tablas II y III). En ambos casos, deben cumplirse los dos criterios requeridos y, al menos, dos de los criterios adicionales.

Criterios diagnósticos de Mielofibrosis post-PV (IWG- MRT 2008).

CRITERIOS REQUERIDOS (debe cumplir los dos)
1.-Diagnóstico previo documentado de PV según los criterios de la WHO 2008.
2.- Fibrosis de MO grado 2-3 (en la escala 0-3) o grado 3-4 (en la escala 0-4).*
CRITERIOS ADICIONALES (debe cumplir al menos dos)
1.- Anemia o disminución de los requerimientos de flebotomías o de la dosis de tratamieto citorreductor.
2.- Leucoeritroblastosis periférica.
3.- Aumento de esplenomegalia, definido como un incremento palpable ≥5cm, o presencia de esplenomegalia palpable de novo.
4.- Desarrollo de ≥1 de los tres síntomas constitucionales siguientes: >10% de pérdida de peso en 6 meses, sudoración nocturna, fiebre inexplicable 37,5ºC.

Criterios diagnósticos de mielofibrosis post-TE (IWG- MRT 2008).

CRITERIOS REQUERIDOS (debe cumplir ambos criterios)
1.- Diagnóstico previo documentado de TE según los criterios de la WHO 2008.
2.- Fibrosis de MO grado 2-3 (en la escala 0-3) o grado 3-4 (en la escala 0-4).*
CRITERIOS ADICIONALES (debe cumplir al menos dos de ellos)
1.- Anemia o disminución de ≥ 2g/L del nivel basal de Hb.
2.- Leucoeritroblastosis periférica.
3.- Aumento de esplenomegalia, definido como un incremento palpable ≥5cm, o presencia de esplenomegalia palpable de novo.
4.- Aumento de LDH.
5.- Desarrollo de ≥1 de los tres síntomas constitucionales siguientes: >10% de pérdida de peso en 6 meses, sudoración nocturna, fiebre inexplicable 37,5ºC.

*El grado de fibrosis, según la clasificación Europea, se mide en una escala de 0 a 3, siendo 0 una MO normal, con fibras de reticulina lineales, sin intersecciones entre ellas; 1 pérdida de la estructura de reticulina, con intersecciones entre las fibras, especialmente en áreas perivasculares; 2 reticulina densa y difusa, con aumento de intersecciones entre las fibras y ocasionalmente, focos de acúmulo de colágeno o focos de osteosclerosis; 3 reticulina densa y difusa, con aumento de intersecciones entre las fibras, con focos groseros de colágeno y frecuentemente, osteosclerosis significativa.

5- ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS EN EL DIAGNÓSTICO.-

La biopsia ósea es básica para el diagnóstico de la mielofibrosis, aunque en ocasiones pueden solaparse los hallazgos anatomopatológicos entre los distintas neoplasias mieloproliferativas; de ahí, la necesidad de utilizar los criterios del apartado anterior para un diagnóstico definitivo. Los hallazgos más destacados de la biopsia ósea son:

1.- FASE CELULAR.-

- Celularidad aumentada.

- Fibrosis reticulínica grado O-1.

- Proliferación de megacariocitos con atipias, formando agregados densos adyacentes a las trabéculas y los sinusoides.

- Aumento de la granulopoyesis, con claro predominio de las formas maduras.

- Proliferación vascular.

- Presencia de nódulos linfoides reactivos hasta en el 30% de los casos.

2.- FASE FIBRÓTICA.-

- Celularidad descendida.

- Proliferación de megacariocitos con atipias, formando agregados densos y con alteraciones en la lobulación del núcleo.

- Dilatación sinusoidal con hematopoyesis intrasinusoidal.

- Fibrosis reticulínica grado 2-3, fibrosis colágena y aparición de osteosclerosis.

6- ASPECTOS CITOGENÉTICOS Y MOLECULARES.-

6.1.- CITOGENÉTICA.-

Las alteraciones citogenéticas aparecen entre el 35-43% de los pacientes.

- **Cariotipo desfavorable**: alteraciones complejas (≥3) o una o 2 alteraciones que incluyan +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3) o 11q23.
- **Cariotipo favorable**: diploide normal y 1 o 2 de las alteraciones no citadas en la categoría anterior desfavorable.

Los pacientes con citogenética favorable y desfavorable tienen una mediana de supervivencia de 5.2 y 2 años, respectivamente, y un riesgo de transformación leucémica a los 5 años del 7% y 46%, respectivamente.

6.2.- MUTACIÓN JAK2.-

La mutación V617F de JAK2 (janus kinasa 2; 9p24) es la mutación adquirida más prevalente en la mielofibrosis primaria, post-PV y post-TE. Es el resultado de la sustitución del aminoácido valina por fenilalanina en la posición 617 (V617F). Es una proteína con actividad kinasa que forma parte de la vía de transducción de señales JAK-STAT, que usan los receptores de citocinas tipo I; entre ellos, la eritropoyetina, trombopoyetina y otros factores de crecimiento hematopoyético. La mutación altera constitutivamente a la proteína, activándola de manera continuada incluso en ausencia de la unión del ligando al receptor, por lo que la vía queda activada permanentemente, con aumento exagerado de la proliferación celular. Su frecuencia es aproximadamente del 65% en las mielofibrosis primarias.

Dependiendo del porcentaje de alelo mutado presente, hablamos de situación de heterocigosidad (<50%) u homocigosidad (>50%), siendo más frecuente esta última en los casos de mielofibrosis primaria. A más porcentaje de alelo mutado, se ha demostrado además, una situación de fenotipo de la enfermedad más hiperproliferativo (mayor cifra de leucocitos, eritrocitos, esplenomegalia…) y mayor riesgo de evolución a mielofibrosis en pacientes con policitemia vera o trombocitemia esencial de inicio.

En general, su presencia se ha asociado en las neoplasias mieloproliferativas a edad más avanzada, mayores niveles de hemoglobina y leucocitos, y menor cifra de plaquetas; el riesgo trombótico parece que está incrementado, aunque los resultados no son del todo concluyentes, como se refleja en un metanálisis realizado con 6 estudios en mielofibrosis primaria.

6.3.- MUTACIÓN DEL GEN DE LA CALRETICULINA.-

Descrito en 2013, se evidenciaron mutaciones somáticas en el gen de la calreticulina (CALR) (exón 9) en el 88% de los

pacientes con mielofibrosis JAK2 y MPL negativos. Si se separaban los pacientes con mielofibrosis primaria de la secundaria a trombocitemia esencial, la incidencia era del 56% y 86%, respectivamente.

Las mutaciones son múltiples por delecciones, inserciones o complejas entre las que destacan: delección 52 Bp (53%) (de mejor pronóstico) e inserción 5 Bp (31.7%). La mutación por delección 52 Bp se da en el 69% de los casos de mielofibrosis CALR+ y aquélla causada por la inserción 5 Bp en el 21% de los casos. La trombocitemia esencial CALR+ presenta una mayor evolución a mielofibrosis. Las mutaciones de CALR presentan mejor supervivencia global en pacientes con mielofibrosis. La asociación de mutación CALR y ASLX1 (factor pronóstico independiente de DIPSS) reduce el especial mal pronóstico de esta última, si bien la asociación no es frecuente (8%).

6.4.- MUTACIÓN DEL GEN MPL.-

Descrita por primera vez en 2006, las mutaciones del exón 10 del gen MPL son múltiples y están presentes en el 4-8% de pacientes con mielofibrosis primaria. Varios estudios han analizado el valor pronóstico de las diversas mutaciones JAK2, CALR o MPL en la mielofibrosis primaria y, aunque coinciden en el valor pronóstico de las distintas mutaciones, el grupo italiano refiere supervivencias medias globales en cada grupo superiores a las descritas por la Clínica Mayo. Los pacientes triple negativos son los que presentan un curso clínico más desfavorable con una mayor transformación leucémica y menor supervivencia global. Los pacientes con mutación MPL son de riesgo intermedio.

6.5.- OTRAS ALTERACIONES MOLECULARES.-

Junto a las mutaciones de los genes JAK2, CALR y MPL, podemos detectar otras alteraciones moleculares en los pacientes con mielofibrosis, pudiendo estar presentes desde el momento del diagnóstico o bien sólo en la fase de transformación a leucemia aguda. A continuación, se detallan las principales mutaciones y su impacto pronóstico, aunque por el momento no está regulado su uso en la práctica clínica diaria.

Mutación	Frecuencia	Pronóstico
ASXL1 (mutaciones en el exón 12)	MFP ≈ 13% NMP-CB ≈ 18%	Desfavorable
IDH1/IDH2 (mutaciones en el exón 4)	MFP ≈ 4% NMP-CB ≈ 20%	Desfavorable
EZH2 (mutaciones en distintos exones del gen)	MFP ≈ 7% NMP-CB ≈ 6%	Desfavorable

SRSF2 (mutaciones en el exón 2)	MFP ≈ 17%	Desfavorable

MFP: mielofibrosis primaria; NMP-CB: neoplasia mieloproliferativa en fase blástica.

7.- PRUEBAS RECOMENDADAS AL DIAGNÓSTICO.-

Las pruebas al diagnóstico van a venir condicionadas por las alteraciones hematimétricas y citológicas halladas tras un control rutinario o tras un estudio a un paciente sintomático en el que exista una sospecha de mielofibrosis. Los estudios imprescindibles a realizar en el momento del diagnóstico son los siguientes:

Anamnesis y exploración física: destaca la esplenomegalia en el 80% de los pacientes y la hepatomegalia palpable en el 40-70%.

Hemograma, reticulocitos y frotis de sangre periférica: anemia normocítica, inferior a 10 gr/dl y 8 gr/dl en un 50% y 20% de los pacientes, respectivamente. Las cifras de plaquetas y leucocitos pueden ser muy variables. Reticulocitos reducidos con índice de producción reticulocitaria de carácter arregenerativo. En el frotis se observan leucoeritroblastos con elementos inmaduros de la serie granulocítica, observándose con frecuencia blastos circulantes en porcentaje inferior al 5% y destacando en la serie roja la anisopoiquilocitosis, dacriocitosis, eritroblastos circulantes y grados variables de policromasia.

Estudio de coagulación: habitualmente normal.

Bioquímica: suele destacar el aumento de los niveles séricos de LDH, fosfatasa alcalina, vitamina B12 y ácido úrico.

Estudio de las mutaciones:

- **V617F del gen JAK2 en sangre periférica:** Suele aparecer en aproximadamente el 65% de los pacientes.

- **Mutación del exón 9 del gen de la calreticulina (CALR):** sólo se debe solicitar en aquellos casos con sospecha de mielofibrosis primaria y ausencia de la mutación V617F del gen JAK2. Es positiva en un 25-35% de los pacientes.

- **Mutaciones en el exón 10 del gen codificador del receptor de la trombopoyetina (MPL):** solicitarla en aquellos pacientes con JAK2 y calreticulina negativos. Es positiva en un 4-8% de los pacientes.

Estudio citogenético de médula ósea: el aspirado medular suele resultar dificultoso y, en ocasiones, imposible (punción seca), lo que dificulta el estudio citogenético. Las

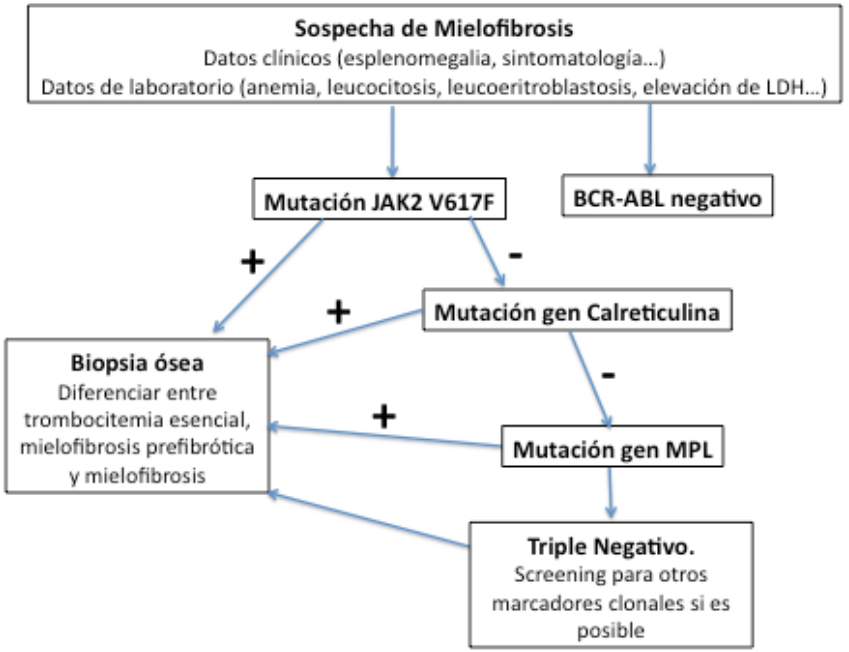
alteraciones citogenéticas más observadas son 13q-, 20q- y +8.

Biopsia de médula ósea: estudio fundamental para realizar el diagnóstico. Nos permite valorar la celularidad, la presencia y el grado de fibrosis (habitualmente reticulínica, siendo colágena en casos muy avanzados), la proliferación megacariocítica y sus atipias, así como la proliferación granulocitaria e intensidad en el fracaso de la eritropoyesis. Básico diferenciar entre mielofibrosis en fase celular y trombocitemia esencial.

Ecografía abdominal: recomendable a fin de disponer de un tamaño más objetivo del bazo y facilitar la comparación con exploraciones ulteriores.

8.- ALGORITMO BÁSICO DE DIAGNÓSTICO.-

Aplicable ante un paciente con sospecha de mielofibrosis.



9.- PRONÓSTICO.-

El índice pronóstico más utilizado es el IPSS (Internacional Prognostic Scoring System). Fue desarrollado en 2009 para valoración de pacientes con mielofibrosis primaria al diagnóstico. Se basa en cinco variables que definen cuatro categorías de riesgo.

International Prognostic Scoring System (IPSS) en

mielofibrosis.

VARIABLES (1 PUNTO CADA UNA)	
• Edad > 65 años • Hb< 10 g/dL. • Leucocitosis > 25 x 10 (9)/L. • Blastos circulantes ≥ 1% • Síntomas constitucionales	
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO	
0	Bajo riesgo (supervivencia media 11.3 años)
1	Riesgo intermedio-1 (supervivencia media 7.9 años)
2	Riesgo intermedio-2 (supervivencia media 4 años)
≥ 3	Alto riesgo (supervivencia media 2.3 años)

Posteriormente el IWG-MRT desarrolló un modelo pronóstico IPSS dinámico o DIPSS (Dynamic Prognostic Models Scoring System), que utiliza las mismas variables y categorías de riesgo que el IPSS, pero a diferencia, puede ser aplicado no sólo al diagnóstico, sino en cualquier momento evolutivo de la enfermedad. Este modelo otorga mayor escore de puntuación a la hemoglobina y define las mismas categorías de riesgo. En la actualidad, está considerado como el más indicado para ser utilizado en la práctica clínica diaria.

Dynamic International Prognostic models Scoring System (DIPSS) of PMF

VARIABLES (1 punto cada una excepto Hb=2 puntos)	
• Edad > 65 años • Hb< 10 g/dL. • Leucocitosis > 25 x 10 (9)/L. • Blastos circulantes ≥ 1% • Síntomas constitucionales	
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO	
0	Bajo riesgo
1-2	Riesgo intermedio-1
3-4	Riesgo intermedio-2
5-6	Alto riesgo

Posteriores estudios han confirmado nuevas variables pronósticas que han modificado el DIPSS, denominándolo

DIPSS-plus, estratificando nuevamente los mismos cuatro grupos de riesgo. Para calcularlo, se utiliza la puntuación obtenida del DIPPS y se suma un punto por cualquiera de las tres variables añadidas (cifra de plaquetas, dependencia transfusional y cariotipo).

Dynamic International Prognostic models Scoring System (DIPSS-plus) en mielofibrosis primaria.

VARIABLES		
• Edad > 65 años • Hb< 10 g/dL. • Leucocitosis > 25 x 10 (9)/L. • Blastos circulantes ≥ 1% • Síntomas constitucionales • Plaquetas < 100 x 10 (9)/L. • Requerimientos transfusiones de CH • Cariotipo desfavorable*		
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO		
0	Bajo riesgo	(supervivencia media 15.4 años)
1	Riesgo intermedio-1	(supervivencia media 6.5 años)
2-3	Riesgo intermedio-2	(supervivencia media 2.9 años)
≥ 4	Alto riesgo	(supervivencia media 1.3 años)
*Cariotipo complejo, ó dos alteraciones que incluyan: +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q- 12p-, 11q23.		

En el ASH 2014 se presentaron los primeros resultados de un nuevo índice pronóstico. Es el denominado *Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System* (MIPSS) para mielofibrosis primaria.

En este índice se estudia el impacto de algunas mutaciones en el pronóstico, siendo una de las conclusiones preliminares que este índice pronóstico puede ayudar a hacer una medicina más personalizada para cada paciente con mielofibrosis primaria.

Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) para mielofibrosis primaria.

VARIABLES	***Puntuación***

• Edad > 65 años		1.5 puntos
• Hb < 10 g/dL		0.5 puntos
• Síntomas constitucionales		0.5 puntos
• Plaquetas < 200.000/mm^3		1 punto
• Triple negativo (JAK2, CALR, MPL)		1.5 puntos
• JAK2/MPL		0.5 puntos
• ASXL		0.5 puntos
• SRSF2		0.5 puntos
ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO		***Supervivencia global (años) ****
0-0.5	Bajo riesgo	26.4-17.6
1-1.5	Riesgo intermedio-1	9.7-7.8
2-3.5	Riesgo intermedio-2	6.4-4.3
≥ 4	Alto riesgo	1.9-1.6
*Los datos de supervivencia incluyen en primer lugar el del grupo de estudio y en segundo lugar el del grupo de validación.		

10.- SINTOMATOLOGÍA.-

En los pacientes con mielofibrosis, la sintomatología es uno de los factores limitantes para desarrollar una vida normal. El tratar de mejorar los mismos es un objetivo primordial del tratamiento. En este sentido, se han desarrollado diversos test y escalas para cuantificar los mismos, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento y valoración de la respuesta terapéutica. La escala más extendida y fácil de aplicar en nuestros pacientes es la MPN-SAF TSS, que consta de diez sencillas preguntas con una puntuación de 1 a 10 para cada una de ellas.

***Fatiga general-en las últimas 24h-, resto en los últimos 7 días*.**

Fatiga general
Dolor abdominal (y molestias)
Inactividad (capacidad de moverse y caminar)
Saciedad precoz
Sudoración nocturna
Prurito
Dolor óseo (dolor difuso no articular o artritis)
Fiebre
Pérdida de peso

Problemas de concentración

ANEMIA

	TRATAMIENTO	RECOMENDACIONES
Transfusiones	La anemia, según la OMS, corresponde a un valor de Hb inferior a 13 g/dL en varones o inferior a 12 g/dL en mujeres. Los porcentajes de pacientes con anemia al diagnóstico varían según la serie consultada, aunque de forma general se puede afirmar que aproximadamente el 50% de los pacientes con MF debutan con unos niveles de Hb< 10 gr/dl y el 20% con Hb<8 gr/dl.	a) Antes de empezar la terapia transfusional se debe tratar cualquier déficit de factores o circunstancia clínica que contribuya a la anemia. b) En los pacientes con MF, el soporte transfusional debe ser individualizado. c) Se deben evitar valores de Hb por debajo de 7 g/dL. Para ello es recomendable transfundir siempre que la Hb sea inferior a 8 g/dL. En los pacientes con comorbilidad o con afectación percibida de la calidad de vida, podría ser necesario subir este límite a 10 g/dL. d) Se recomienda el uso de 2 unidades de CH en cada transfusión, con fenotipo eritrocitario lo más ajustado posible al receptor. e) Debe valorarse el tratamiento quelante del hierro en pacientes sometidos a transfusiones periódicas.

Agentes estimuladores eritropoyesis	**EPOr**	La EPOr debería iniciarse a dosis de 10.000 UI tres veces en semana, escalando a 20.000 UI tres veces por semana si no hay respuesta. Si no hay una respuesta objetiva tras 3-4 meses de tratamiento, la EPOr debe suspenderse.
	Darbepoetina	Dosis semanal inicial de 150 mcg/semana , escalando a 300 mcg/semana tras 4–8 semanas en ausencia de respuesta. El tratamiento debería suspenderse tras 3-4 meses si no se objetiva respuesta
Otros:	**Anabolizantes (Danazol)**	Se debería considerar tratamiento con danazol en aquellos pacientes con MF con dependencia transfusional. La dosis depende del peso corporal (600 mg diarios para pacientes hasta 80 kg y 800 mg si >80 kg) y se deben mantener durante al menos 6 meses antes de evaluar la respuesta. Se suele empezar con 200 mg diario, escalando la dosis hasta la máxima si existe tolerancia. En aquellos pacientes que responden se puede disminuir la dosis a 400 mg diarios durante 6 meses más y si en este tiempo se mantiene la respuesta se puede bajar a 200 mg diarios Algunos pacientes pueden beneficiarse de añadir prednisona al tratamiento con anabolizantes (prednisona 30 mg/día). Tras el primer mes se procederá a su retirada gradual en los pacientes que respondan al tratamiento.
	Corticoides	Se recomiendan a dosis de 0.5-1mg/kg cada 24 horas vía oral y reducción en caso de respuesta a dosis de mantenimiento de ≈ 20 mg/24 horas. Es más efectivo en casos de hemólisis asociada o en aquellos pacientes con folículos linfoides a nivel medular.

IMIDs	**Talidomida** a bajas dosis (50mg/día) junto a prednisona (empezando con 0.5 mg/kg/día, con reducción gradual de la dosis tras el primer mes de tratamiento y suspensión a los tres meses) parecería la opción inicial más razonable, sobre todo en pacientes con citopenias (Leucocitos <3.000/mm^3ó plaquetas <100.000/mm^3). Debe realizarse profilaxis de trombosis. **Lenalidomida** se recomienda en presencia deleción 5q (10 mg/día en ciclos de 21 días con una semana de descanso si plaquetas >100.000/mm^3, o 5 mg/día en ciclos de 21 días con una semana de descanso si plaquetas <100.000/mm^3). Debe realizarse profilaxis de trombosis. **Pomalidomida** podría ser en un futuro próximo el IMID de elección en pacientes JAK2 V617F positivos, con esplenomegalia <10 cm. BRC y <5 % blastos circulantes, aunque hay que esperar a nuevos datos. Debe realizarse profilaxis de trombosis.
IFN	El interferón α-2a pegilado mejora los niveles de hemoglobina, especialmente en pacientes en fases iniciales de la enfermedad. Regular tolerancia. El interferónα-2b pegilado o no mejora las cifras de hemoglobina en pacientes seleccionados aunque su tolerancia es mala. El interferón es el tratamiento indicado en pacientes embarazadas.
Hidroxicarbamida	A dosis de 0.5 mg/24 horas via oral, puede mejorar los niveles de hemoglobina aunque en la mayoría de los pacientes la anemia se agrava con este tratamiento.

ESPLENOMEGALIA/SÍNTOMAS		
	TRATAMIENTO	**RECOMENDACIONES**

Inhibidores JAK	**Ruxolitinib**	Ruxolitinib es un nuevo fármaco indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial. La dosis inicial recomendada de 15 mg dos veces al día para pacientes con un recuento de plaquetas entre 100.000/mm^3 y 200.000/mm^3 y de 20 mg dos veces al día para pacientes con un recuento de plaquetas >200.000/mm^3. Existe información limitada para recomendar una dosis inicial en pacientes con recuentos de plaquetas entre 50.000-100-000/mm^3, si bien, la dosis inicial máxima recomendada en estos pacientes es de 5 mg dos veces al día, realizando un estrecho control de los mismos y ajustando la dosis cuidadosamente. Las dosis se pueden modificar en base a la seguridad y la eficacia. Se debe interrumpir el tratamiento cuando el recuento de plaquetas sea inferior a 50.000/mm^3 o el recuento absoluto de neutrófilos sea inferior a 500/mm^3.Tras la recuperación de los recuentos de plaquetas y neutrófilos por encima de estos niveles se puede reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg dos veces al día y aumentarlo gradualmente en base a un control cuidadoso del hemograma completo incluyendo un recuento diferencial de leucocitos. La dosis máxima no debe exceder los 25 mg/12 horas. Su administración es oral y se puede tomar con o sin alimentos. Consideramos adecuado el uso de ruxolitinib en primera línea para pacientes con MFP y secundaria no candidatos a alotransplante con esplenomegalia sintomática y/o sintomatología constitucional, por ser la terapia más eficaz en los mismos. La ausencia de esplenomegalia en pacientes sintomáticos no debe ser criterio de exclusión para el tratamiento con ruxolitinib. Su posible utilidad a la hora de reducir la esplenomegalia previa al trasplante alogénico está siendo evaluada.

Hidroxicarbamida Hidroxiurea	**Hydrea**	La hidroxicarbamida, a pesar de ser el tratamiento estándar citorreductor de primera línea en MF, muestra una eficacia limitada en el manejo de esplenomegalia sintomática, ya que requiere dosis elevadas, con efecto mielotóxico y tratamiento prolongado durante una media de 1 año (≈10-17% reducción en volumen esplénico ≥50%, criterio de respuesta IWG-MRT asociado a mejoría sintomática). En este sentido, debemos considerar que en estudio COMFORT II, ninguno de los pacientes en la rama de soporte con hidroxicarbamida, alcanzaron criterios de respuesta en reducción del volumen esplénico (IWG-MRT). La dosis inicial recomendada es de 500mg/24 horas vía oral, incrementando/reduciéndose la misma según tolerancia hematológica y respuesta.
Otros:	**Esplenectomía**	Se trata de una alternativa terapéutica paliativa con alto riesgo de complicaciones derivadas del propio procedimiento quirúrgico (mortalidad del 5-10%), aumento de riesgo de infecciones y de mayor progresión de la enfermedad, apareciendo en algunos casos gran hepatomegalia por metaplasia hepática. Las indicaciones de la esplenectomía son la refractariedad al tratamiento citorreductor, hipertensión portal sintomática, trombopenia y necesidad de soporte transfusional frecuente. Los principales beneficios son la probable independencia transfusional, mejoría de la trombopenia y síntomas constitucionales.
	Radioterapia	La irradiación esplénica debe considerarse como una alternativa terapéutica paliativa no exenta de riesgo. La radioterapia se administra en una dosis total de 100 cGy, repartida entre 5 y 10 fracciones Sin embargo, hay que tener en cuenta que la respuesta es transitoria (duración media de 3-6 meses) y se asocia a un 10% de mortalidad, secundaria a la frecuente pancitopenia severa, como efecto adverso.
	Busulfan	Efecto limitado. Citorreductor no exento de efectos secundarios como citopenias. Sueleutilizarse a dosis de 2-4 mg/24 horas vía oral.

IMIDs	Talidomida, Lenalidomida y Pomalidomida muestran una eficacia limitada en reducción de la esplenomegalia (Lenalidomida ≈20% y Pomalidomida 11%). Sin embargo el posible beneficio de la terapia con talidomida o lenalidomida, sola o asociada a prednisona, es cuestionado por muchos autores en ausencia de del(5q), debido a su efecto fuertemente mielosupresor y riesgo trombótico y recomiendan su uso en pacientes con MF y anemia sintomática asociando AAS si plaquetas >50.000.
Shunt porto-sistémicos (TPIS)	El abordaje terapéutico de la HTP, presente en un 10-17% de pacientes con MF, en determinados casos severos y refractarios a otras medidas conservadoras, actualmente incluye el abordaje endovascular vía transyugular y realización de shunt-portosistémico intrahepático**.** El mecanismo patogénico de la HTP asociada a MF es controvertido y considerado multifactorial, con un componente importante de aumento de resistencia intrahepática a nivel presinusoidal y aumento de flujo espleno-portal derivado de la esplenomegalia**.** Pacientes con HTP secundaria a MF se pueden beneficiar de esta modalidad terapéutica, si bien en casos con ascitis asociada a HTP, debemos descartar previamente la existencia de focos ectópicos de metaplasia mieloide en la cavidad peritoneal**.** Las Guías Británicas 2014 basadas en la evidencia recomiendan el tratamiento con ruxolitinib de la hepatomegalia e hipertensión portal debida a la mielofibrosis (evidencia grado 2B)

OTRAS CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

	TRATAMIENTO	RECOMENDACIONES
Prurito	**Antihistamínicos**	Utilizados en pacientes con prurito con escasa eficacia. El interferón α, la paroxetina o la fototerapia PUVA tampoco han mejorado los resultados de forma significativa. Ruxolitinib ha demostrado eficacia y rapidez a la hora de controlar el prurito.

Profilaxis antitrombótica	**Antiagregantes-anticoagulantes**	Presenta un perfil de riesgo similar a la trombocitemia esencial y menor a la policitemia vera. La trombosis arterial es más frecuente que la venosa. La mutación JAK2 V617F, sumada o no, según las series, a la leucocitosis aumentan el riesgo de trombosis arterial y venosa. Los factores de riesgo cardiovascular no están claramente establecidos en mielofibrosis como factores de riesgo. No está claramente establecido el uso de antiagregantes como el ácido acetilsalicílico aunque se recomienda en pacientes con factores de riesgo. En caso de utilizar inmunomoduladores es recomendable instaurar profilaxis con antiagregantes o heparina de bajo peso molecular.

TRASPLANTE

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Generalidades	El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento curativo en pacientes con mielofibrosis. Sin embargo, su papel es objeto de controversia dada la edad avanzada de los pacientes candidatos así como la elevada mortalidad en relación con el procedimiento (15-30%) y la morbilidad significativa en relación con la enfermedad injerto contra el huésped (EICH).
Indicaciones	El trasplante debe ser considerado en el grupo de pacientes con supervivencia estimada inferior a 5 años, es decir, pacientes incluidos en los grupos de riesgo intermedio-2 o alto riesgo y con edad inferior a 65 años. En los pacientes de bajo riesgo o de riesgo intermedio-1 podría considerarse el procedimiento si existiera dependencia transfusional o un riesgo de transformación leucémica superior al 35% a los 3 años.
Factores de mal pronóstico	Los principales factores adversos ante el trasplante son: la edad superior a 57 años, el deterioro del estado general, un elevado índice de comorbilidad, la esplenomegalia, la anemia con dependencia transfusional (y la sobrecarga férrica que ocasiona) y la trombocitopenia. Un estudio reciente en pacientes sometidos a trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida muestra menor supervivencia en pacientes sin la mutación V617F JAK2 y con sintomatología constitucional. La utilización de ruxolitinib para reducir el volumen esplénico previo al trasplante está siendo analizada en diversos ensayos clínicos.

Acondicionamiento	**Mieloablativo**	El trasplante mieloablativo en mielofibrosis se realiza habitualmente en pacientes menores de 45 años con elevado riesgo de transformación leucémica y se lleva a cabo con la utilización de busulfán y ciclofosfamida aunque también puede utilizarse irradiación corporal total con ciclofosfamida. En caso de donante no emparentado puede añadirse timogloblina o alemtuzumab.
	De intensidad reducida	El acondicionamiento de intensidad reducida incluyenfludarabina y ciclofosfamida con o sin tiotepa o fludarabina con busulfan/melfalán con la adición en casos de donantes no emparentados de timoglobulina o alemtuzumab.
Complicaciones **Supervivencia**	La enfermedad venooclusiva (0-35%), el fallo de injerto (5-25%) y la EICH (tasas más elevadas que en otras patologías) y las recaídas (hasta del 35%) son las principales complicaciones del procedimiento. La supervivencia a los 5 años es del 50-67% en aquéllos que reciben un acondicionamiento de intensidad reducida y del 31-61% entre los que reciben un trasplante mieloablativo.	

12.- CRITERIOS DE RESPUESTA.-

Los criterios de respuesta del International Working Group están especialmente desarrollados para ser utilizados en los ensayos clínicos, siendo difícilmente aplicables a la práctica clínica diaria. En este sentido, los criterios de respuesta deben ser individualizados en relación al objetivo planteado con cada paciente y con el tratamiento utilizado.

No obstante, el objetivo primordial debe ser eliminar los síntomas y signos derivados de la enfermedad,d, incluyendo la hepatoesplenomegalia, así como normalizar los recuentos hemoperiféricos, especialmente los niveles de hemoglobina, y evitar complicaciones trombóticas o infecciosas, para, en conjunto, tratar de aumentar la supervivencia global.

12.- BIBLIOGRAFIA

1.- Thiele J, Kvasnicka HM, Tefferi A, et al. Primary myelofibrosis. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, 2008.

2.- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-951.

3.- Vannucchi M. Management of myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013:222-230.

4.- Odile M, Metha J, Fryzec J, et al. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia an polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol* 2014;92:289-297

5.- Barosi G, Mesa RA, Thiele J, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia* 2008;22(2):437-438.

6.- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis base on a study of the Internacional Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009;113(13):2895-2901.

7.- Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al: A dynamic prognostic model for predict survival in primary myelofibrosis: a study by the Internacional Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Resarch and Treatment. *Blood* 2010;115(9):1703-1708.

8.- Hussein K, Pardanani AD, Van Dyke DL, Hanson CA, Tefferi A. International Prognostic Scoring System: independent cytogenetic risk categorization in primary myelofibrosis. *Blood* 2010;115(3):496-499.

9.- Caramazza D, Begna KH, Gangat N, et al. Refined cytogenetics risk categorization for overall and leukemia-free survival in primary myelofibrosis: a single center study of 433 patients. *Leukemia* 2011;25(1):82-88.

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

11.- Tefferi A. Primary myelofibrosis, 2014 update of diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol* 2014;89(9):915-25.

12.- Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: an international study of 570 patients. *Leukemia* 2014;28(7)**:**1494–1500.

13.- Gupta V, Hari P, Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *Blood* 2012;120(7):1367-1379.

14.- McLornan DP, Mead A.J, Jackson G, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2012. *British Journal of Haematology* 2012;157:413-425.

15.- Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, et al. Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis 2012. *British Journal of Haematology* 2014.

16.- Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007;109:68-76.

17.- Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2014;124(17):1635-42.

18.- Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood* 2013;122:1395-1398