MANUAL PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON

MIELOFIBROSIS

GAMFIN

Grupo Andaluz de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia negativa

MANUAL PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON

MIELOFIBROSIS

Coordinador

José Ramón Molina Hurtado

GAMFIN

Grupo Andaluz de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia negativa

AUTORES POR ORDEN ALFABÉTICO.-

Magdalena Anguita Arance
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital San Agustín. Linares.

Elisa Arbelo Granado
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen Macarena-Virgen del Rocío. Sevilla.

Ana Isabel Arribas Arnáiz
FEA Hematología y Hemoterapia
AGS Este de Málaga-Axarquía. Vélez-Málaga.

Isabel Caparrós Miranda
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Luisa Castellote Caballero
FEA Radiología
Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada.

María Soledad Duran Nieto
Directora UCG Hematología y Hemoterapia
Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

María del Carmen Fernández Valle
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Margarita Fernández de la Mata
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital Infanta Margarita. Cabra.

Carmen Ferrer Chaves
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda.

Gloria García Donas Gabaldón
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Ricarda García Sánchez
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Regina García Delgado
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Noelia González Carrasco
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital San Juan de Dios del Aljarafe. Sevilla.

Jesús González Oliveros
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital de la Inmaculada. Huércal-Overa.

Francisca Hernández Mohedo
FEA Hematología y Hemoterapia
Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada.

Francisco José Jiménez Gonzalo
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital de la Merced. Osuna.

Antonio Jiménez Velasco
FEA Hematología y Hemoterapia

Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

Pilar López Garrido
FEA Hematología y Hemoterapia
Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada.

Juan Antonio López López
FEA Hematología y Hemoterapia
Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Josefa Luis Navarro
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital Riotinto. Minas de Riotinto.

Inmaculada Marchante Cepillo
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

José Antonio Marcos Rodríguez
FEA Farmacia Hospitalaria
Responsable del área Onco-Hematología
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

María Isabel Mata Vázquez
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital Costa del Sol. Marbella.

África Mellado Gázquez
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital de Torrecárdenas. Almería.

José Ramón Molina Hurtado
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
Instituto Maimónides de Investigación Biomédica. Córdoba

María Isabel Montero Cuadrado
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen del Rocío-Virgen Macarena. Sevilla.

Eduardo Moreno Escobar
FEA Cardiología.
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

María Victoria Moreno Romero
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Noelia María Mulero Portilla
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera.

Antonio Paz Coll
Director UGC Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Puerto Real. Puerto Real.

María Ángeles Portero Frías
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen Macarena-Virgen del Rocío. Sevilla.

José Manuel Puerta Puerta
FEA Hematología y Hemoterapia
Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada.

María José Ramírez Sánchez
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital de Jerez. Jerez de la Frontera.

Marta Rivas Luque
Residente Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

José Joaquín Ruiz Arredondo
Jefe de Sección Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Antonio Jesús Ruiz Calderón
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital de Riotinto. Minas de Riotinto.

Concepción Ruiz Nuño
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga

José David Tallón Pérez
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital San Agustín. Linares.

María del Mar Urbano Ramos
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital Valle de los Pedroches. Pozoblanco.

Antonio Vicente Rueda
FEA Hematología y Hemoterapia
Hospital de Montilla. Montilla.
Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir.

José Luis Villar Rodríguez
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN.- Pilar López, José Manuel Puerta, María Soledad Durán.

2.- APROXIMACIÓN HISTÓRICA.- José Ramón Molina, José David Tallón, África Mellado.

3.- DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.- Antonio Jesús Ruiz, Antonio Vicente, María Isabel Mata.

4.- DIAGNÓSTICO.-

4.1.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.- Marta Rivas, Concepción Ruiz, Noelia González

4.2.- ASPECTOS CITOGENÉTICOS Y MOLECULARES.-

4.2.1.- Alteraciones citogenéticas en mielofibrosis.- María Isabel Mata, Inmaculada Marchante, María del Carmen Fernández

4.2.2.- JAK2 y mielofibrosis.- Concepción Ruiz, Antonio Jiménez, Antonio Paz.

4.2.3.- Calreticulina y mielofibrosis.- Antonio Paz, Noelia María Mulero, María José Ramírez

4.2.4.- MPL y mielofibrosis.- Gloria García Donas, Francisco José Jiménez, María del Mar Urbano

4.2.5.- Otras alteraciones moleculares con valor pronóstico en la mielofibrosis.- Antonio Jiménez, José Joaquín Ruiz, María Victoria Moreno

4.3.- ANATOMÍA PATOLÓGICA.- José Luis Villar, María Ángeles Portero, Antonio Jesús Ruiz

4.4.- HEMATOPOYESIS EXTRAMEDULAR NO ESPLÉNICA-HIPERTENSIÓN PULMONAR.- Eduardo Moreno, Francisca Hernández, Ana Arribas

4.5.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.- Marta Rivas, Concepción Ruiz, María Isabel Montero

4.6.- PRUEBAS AL DIAGNÓSTICO-ALGORITMO DIAGNÓSTICO.- Antonio Vicente, Josefa Luis, Noelia González

5.- PRONÓSTICO-ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO.- Carmen Ferrer, Ricarda García, Pilar López

6.- TRATAMIENTO.-

6.1.- TRASPLANTE ALOGÉNICO.- María Isabel Montero, José Manuel Puerta, José Ramón Molina.

6.2.- ANEMIA.- José Joaquín Ruiz, Ana Arribas, Ricarda García

6.3.- QUELACIÓN EN MIELOFIBROSIS.- Juan Antonio López, Jesús González, Noelia María Mulero

6.4.- ESPLENOMEGALIA SINTOMÁTICA.- Francisca Hernández, Carmen Ferrer, María Soledad Durán.

6.5.- SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES.- Margarita Fernández, Ricarda García, Regina García.

6.6.- TERAPIA ANTITROMBÓTICA.- Noelia González, Victoria Moreno, Isabel Caparrós

6.7.- INHIBIDORES DE JAK: RUXOLITINIB

6.7.1.- ASPECTOS FARMACOLÓGICOS.- José Antonio Marco, Noelia María Mulero, Magdalena Anguita

6.7.2.- MANEJO CLINICO.- José Ramón Molina, Francisca Hernández, Regina García

7.- VALORACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA.-

7.1.- CRITERIOS DE RESPUESTA.- Elisa Arbelo, José Manuel Puerta, Margarita Fernández

7.2.- ESTUDIO DE LA ESPLENOMEGALIA Y GRADO DE HTP.- Luisa Castellote, Francisca Hernández, María José Ramírez

7.3.- ESTUDIO DE LA SINTOMATOLOGÍA.- África Mellado, María del Carmen Fernández, Inmaculada Marchante

PREFACIO.-

ANTONIO FERNÁNDEZ JURADO

PRESIDENTE DE LA ASOCIACIÓN ANDALUZA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

1.- INTRODUCCIÓN.- Pilar López, José Manuel Puerta, María Soledad Durán.

Siguiendo la trayectoria de trabajo científico del Grupo Andaluz de Síndromes Mieloproliferativos Crónicos y tras la creación de la sección de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas (GAMFIN), en el seno de la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia (AAHH), nace como uno de los primeros objetivos de esta sección, un proyecto destinado al mejor conocimiento de la mielofibrosis, mediante el desarrollo de una Guía Andaluza y este monográfico dedicados a dicha patología, enmarcadas dentro del objetivo prioritario de impulsar la elaboración y el uso de guías de práctica clínica (GPC) vinculadas a las estrategias de salud, consolidando y extendiendo proyectos y formando a los profesionales, así como documentar y proponer iniciativas tendentes a disminuir la variabilidad no justificada de la práctica clínica.

En la medicina del siglo XXI existe una creciente demanda a la hora de garantizar y asegurar una mayor calidad al otorgar y recibir atención médica. Los servicios de salud se enfrentan a diferentes retos, como el progresivo envejecimiento de la población, la elevación de costes en la atención sanitaria, las variaciones frecuentes en la práctica y el rápido incremento en la generación de información relativos a métodos diagnósticos y terapéuticos. En este contexto, surge en el mundo una corriente de elaboración y uso de GPC basadas en la evidencia científica.

Las GPC se definen como "recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar al profesional de la salud y al paciente a tomar decisiones adecuadas en circunstancias clínicas específicas". Guardan una estrecha relación con el movimiento científico que hace énfasis en la medicina basada en evidencia, ya que sus recomendaciones toman los últimos resultados disponibles de investigaciones realizadas con rigor metodológico.

Entendiendo que la medicina basada en evidencia es "la integración de la mejor evidencia científica con la experiencia clínica y los valores de los pacientes" y no solo un resumen de la información, es importante tomar en cuenta las preferencias del paciente al elaborar las recomendaciones de las GPC, sobre todo cuando se deciden tratamientos a largo plazo o en condiciones asintomáticas.

En los casos de enfermedades crónicas, las GPC necesitan tener en cuenta el riesgo individual de un evento de interés, y el tiempo probable para poder desarrollarlo, ya sea con tratamiento o sin él. Deberían incluir un resumen final de las opciones de tratamiento existentes, con datos de resultados y efectos secundarios, además de costes en relación a los incrementos en los resultados de salud, lo que nos llevaría a hablar de intervenciones coste-efectivas.

Presentamos una guía y una monografía, en la que han participado en su redacción un gran número de profesionales andaluces relacionados con la patología, y que presenta los siguientes puntos clave:

- *Alcance y objetivo*: propósito general de la guía bien definido, con preguntas clínicas específicas y población de pacientes en quienes se va a aplicar.
- *Participación de los implicados*: el contenido representa los puntos de vista de los usuarios a los que la GPC está destinada.
- *Rigor en la elaboración*: se describe el proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular y actualizar las recomendaciones.
- *Claridad y presentación*: con un uso de lenguaje y formato claros.
- *Aplicabilidad:* en cuanto a las posibles implicaciones en aspectos organizativos, resultados en salud y costes al aplicar las recomendaciones de la guía.
- *Independencia editorial:* se especifica la independencia de las recomendaciones y posibles conflictos de interés por parte del grupo que ha desarrollado la guía.

La mielofibrosis, como enfermedad crónica encuadrada dentro del grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas de la OMS, constituye un reto diagnóstico y terapéutico hoy por hoy. La incorporación de nuevos marcadores inmunológicos y genéticos asociados a la enfermedad, requiere de un equipo multidisciplinar entrenado. Con frecuencia, los pacientes vienen derivados desde las Unidades de Medicina Interna por alteraciones hematimétricas y sintomatología florida, y juegan un papel fundamental en el diagnóstico, junto a los hematólogos, los patólogos, inmunólogos y biólogos moleculares.

La aparición de nuevas opciones terapéuticas como ruxolitinib, amparadas por los distintos ensayos clínicos que han dado su autorización por FDA y EMA (COMFORT I y II), abren en los pacientes con mielofibrosis una nueva etapa, con un mejor control de un marcado y heterogéneo cuadro

clínico, que merma francamente la calidad de vida de los pacientes diagnosticados de esta hemopatía.

BIBLIOGRAFÍA.-

1.-Rico R, Gutiérrez-Ibarluzea I, Asua J et al. Valoración de escalas y criterios para la evaluación de guías de práctica clínica. *Rev Esp Salud Pública* 2004;78:457-467

2.- Alonso P, Bonfill X. Guías de práctica clínica (I): elaboración, implantación y evaluación. *Radiología* 2007;49(1):19-22

3.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica

2.- APROXIMACIÓN HISTÓRICA.- José Ramón Molina, José David Tallón, África Mellado.

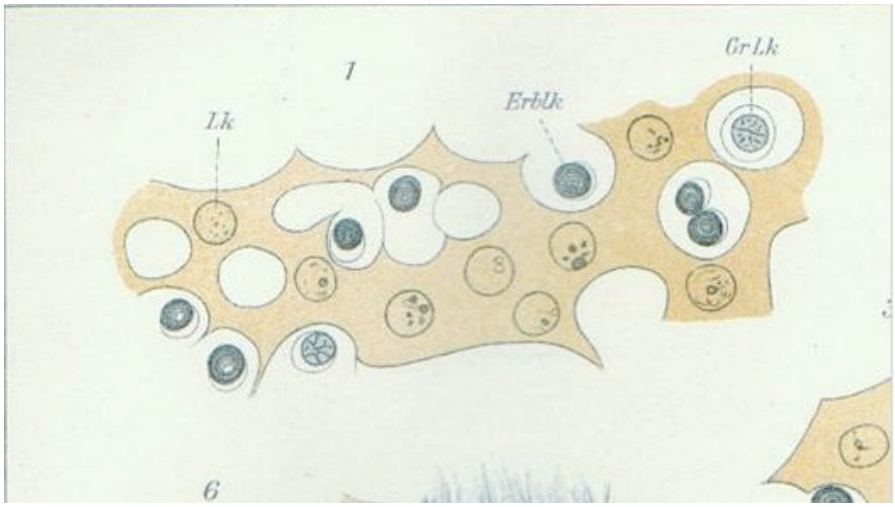
La velocidad a la que, en la actualidad, se desarrollan los acontecimientos médicos no debe servirnos de excusa para olvidar a aquéllos que nos precedieron en la fascinante aventura del conocimiento del cuerpo humano, el descubrimiento de sus múltiples patologías y el interés por solucionarlas.

El padre de la Medicina, Hipócrates de Cos (460-370 a.C. apx) desarrolló y divulgó la teoría de los cuatro humores, uno de los cuales era la sangre -junto con la flema, la bilis amarilla y la bilis negra-. El desequilibrio de los mismos era la causa de la enfermedad. Siglos después, Galeno de Pérgamo (130-200), cuyo nombre equivale a médico-, ratificó esta teoría que estuvo vigente durante toda la Edad Media, al ser aceptada, aunque levemente modificada, por la medicina árabe con Avicena y Maimónides a la cabeza.

Cuando la sangre predominaba sobre el resto de humores se hablaba de pletorismo, lo que ya incluye de forma indirecta una descripción, entre otros cuadros, de las neoplasias mieloproliferativas crónicas entre las que se incluye la mielofibrosis, y exigía tratamientos como las flebotomías que todavía hoy se utilizan y que han sido uno de los procedimientos terapéuticos más recurrentes de la historia.

La aparición en el siglo XVII de los microscopios, desarrollados entre otros por van Leeuwenhoek, permitió que el biólogo holandés Jan Swammerdam (1637-1680) y el anatomista francés Joseph Lieutaud (1703-1780) fueron los primeros en describir, respectivamente, las células rojas y blancas de la sangre, en 1668 y 1674, mientras que en 1842 el histólogo francés Alfred Donne (1801-1878) fue pionero en reconocer las plaquetas. Aunque la primera gran descripción de los componentes sanguíneos fue realizada por el inglés Paul Ehrlich (1854-1915) en 1877, gracias a la utilización de diversas tinciones.

Respecto a la función de la médula ósea la idea defendida por Hipócrates como elemento de nutriente del hueso predominó sobre la del basurero óseo de Aristóteles (384-322 a.C.). No fue hasta 1868 cuando Ernst Neumann (1834-1918) objetivó que la médula ósea era el lugar donde tenía lugar la eritropoyesis, publicando más tarde que la médula era también el origen de los leucocitos y que existía una célula madre común para todos los componentes sanguíneos. En 1912 representó gráficamente la hematopoyesis en un hígado embrionario asemejándolo a la médula ósea.



Neumann 1912. Primera descripción gráfica de la hematopoyesis a nivel de un hígado embrionario, indicando que es similar a la que ocurre en médula ósea.

Ese mismo año de 1868, de forma independiente, Giulio Bizzozero (1846-1901) describió también la médula como el lugar de formación de los elementos de las series roja y blanca. Finalmente, James Homer Wright (1869-1929) descubrió en 1906 que las plaquetas eran parte del citoplasma de los megacariocitos medulares.

No obstante, fue el cirujano alemán Gustav Heuck (1854-1940) el primero en describir la mielofibrosis cuando en 1879 publicó con el título "Dos casos de leucemia con hallazgos peculiares en la sangre y la médula ósea" el caso de dos paciente jóvenes con esplenomegalia masiva, eritrocitos nucleados circulantes y un elevado número de leucocitos morfológicamente anormales, diferenciándoles de la leucemia mieloide crónica por la fibrosis medular y la extensa hematopoyesis extramedular.

Ya a comienzos del siglo XX se publicaron nuevos casos de mielofibrosis, patología a la que se le dio numerosos nombres como pseudoleucemia mieloide, anemia osteoesclerótica, anemia leucoeritroblástica, mielofibrosis con metaplasia mieloide, metaplasia mieloide agnogénica, mielofibrosis idiopática…, hasta el actual de mielofibrosis primaria.

En 1935 Hirsch describió la mielofibrosis post-PV y en 1939 Vaughan y Harrison resaltaron la relación entre mielofibrosis, policitemia vera y trombocitemia esencial, mediante su origen en una célula ancestral común, lo que llevó a Dameshek, fundador de Blood, a definir formalmente en 1951 el concepto de trastornos mieloproliferativos.

En 1960 el cromosoma Filadelfia se asoció a la leucemia mieloide crónica, con lo que años después se encuadró la mielofibrosis dentro de las neoplasia mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas. Ya en la década de los 70, Philip Fialkow y su equipo fueron los que demostraron la naturaleza clonal de dichas neoplasias mieloproliferativas crónicas.

En 2005, cuatro grupos de investigación independientes liderados por Gary Gilliland, William Vainchenker, Radek Skoda y Anthony Green, observaron que un gran porcentaje de pacientes con mieloproliferativos Filadelfia negativos presentaban la mutación JAK2 V627F, lo que ha permitido que años después, ruxolitinib, un inhibidor de la vía JAK/STAT, haya sido aprobado para el tratamiento de la mielofibrosis.

En los últimos meses el descubrimiento de las mutaciones en el gen de la calreticulina, presentes en la mayoría de los pacientes sin la mutación JAK2, ha supuesto un nuevo paso en el conocimiento molecular de esta patología, hasta no hace mucho tiempo relegada a un segundo plano en el mundo de la hematología.

El futuro está asociado al mejor conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad con el objetivo de desarrollar terapias específicas que puedan modificar, de una forma definitiva, el curso natural de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA.-

1.- Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. *Leukemia* 2008;22:3-13.

2.- Cooper B. The origins of bone marrow as the seedbed of our blood: form antiquity to the time of Osler. *Proc (Bayl Univ Med Cen)* 2011;24(2):115-118.

3.- Heuck G. Zwei Falle von Leukamie mit eigenthumlichem Blut-resp. Knochenmarksbefund (Two cases of leukemia with peculiar blood and bone marrow findings, respectively). *Arch Pathol Anat Physiol Virchows* 1879;78:475–496.

3.- DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.- Antonio Jesús Ruiz, Antonio Vicente, María Isabel Mata.

La mielofibrosis primaria (MFP) es una neoplasia mieloproliferativa crónica que se caracteriza 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 del bazo.

La MFP (antes denominada mielofibrosis idiopática crónica, metaplasia mieloide agnogénica o mielofibrosis con metaplasia mieloide) forma parte, junto con la policitemia vera (PV) y la trombocitemia esencial (TE), de las NMP Filadelfia negativas (Ph-). Cursa con una fase inicial prefibrótica, que debe diferenciarse de la TE, 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 (dacriocitos) y leucoeritroblastosis.

La MFP, en ausencia de marcador clonal, debe diferenciarse de mielofibrosis secundarias a otras enfermedades hematológicas (PV, TE, síndromes mielodisplásicos, tricoleucemia…) o no hematológicas (infecciones, inflamaciones crónicas, trastornos autoinmunes, neoplasias con metástasis 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. 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 MFP pertenecientes a una misma familia.

Entre las causas de muerte se incluye la progresión a leucemia aguda, que puede ocurrir entre 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).

BIBLIOGRAFÍA.-

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

4.- DIAGNÓSTICO.-

4.1.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.- Marta Rivas, Concepción Ruiz, Noelia González

El diagnóstico actual de mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-PV y mielofibrosis post-TE, se realiza en función de la última revisión de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 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.

TABLA I. Criterios diagnósticos mielofibrosis primaria (OMS 2008).

CRITERIOS MAYORES (debe cumplir los tres)
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 OMS para policitemia vera, leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásico 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 (debe cumplir al menos dos de los cuatro)
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.

Tabla II. 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 tratamietocitorreductor.
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.

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

CRITERIOS REQUERIDOS (debe cumplir los dos)
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)
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.

BIBLIOGRAFÍA.-

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.- 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.

4.2.- ASPECTOS CITOGENÉTICOS Y MOLECULARES.-

4.2.1.- ALTERACIONES COTOGENÉTICAS EN MIELOFIBROSIS.-

María Isabel Mata, Inmaculada Marchante, María del Carmen Fernández

1) Cariotipo como factor pronóstico en la supervivencia global.

En una patología tan heterogénea en cuanto a la supervivencia, como la mielofibrosis, es de suma importancia delimitar los pacientes de peor pronóstico, es decir, aquellos que muy probablemente no van a responder al tratamiento convencional. En este sentido, se han desarrollado en los últimos años sistemas de puntuación que clasifican a los pacientes en diferentes grupos según su supervivencia estimada. De esto modo, aquellos clasificados como de alto riesgo, serían candidatos a un tratamiento más agresivo como el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) o bien, a su inclusión en ensayos clínicos.

El International Prognosis Score System (IPSS)[1], del International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment, estima la supervivencia de un determinado paciente en el momento en que es diagnosticado, mientras que el Dynamic Internacional Prognosis Score System (DIPSS)[2] se utiliza para medirla en cualquier momento durante el curso de la enfermedad. Ambas escalas emplean los mismos factores adversos: edad superior a 65 años, recuento de leucocitos superior a 25.000/mm^3, presencia de más de 1% de blastos en sangre periférica, síntomas constitucionales (fiebre no explicable, pérdida de peso mayor al 10% en 6 meses y sudación nocturna) y cifra de hemoglobina inferior a 10 g/dl, que puntúa doble en el caso de utilizar IPSS dinámico.

Posteriormente, se han descrito otras variables independientes del IPSS: necesidad transfusional, recuento de plaquetas inferior a 100.0000/mm^3 y el cariotipo desfavorable. Como este último se entiende cariotipo complejo (3 o más alteraciones) o aquel con una o dos de las siguientes alteraciones: +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3) o reordenamiento del 11q23[3-5]. Se ha visto así, que pacientes de bajo riesgo pero con cariotipo desfavorable tienen reducida su supervivencia en relación a los que carecen de él. En un estudio de 793 pacientes de la Clínica Mayo se observó que estos tres factores también eran DIPSS-independientes. Estos datos se han incluido

en el modelo IPSS dinámico, constituyendo el DIPSS-plus, con objeto de identificar aquellos pacientes de bajo riesgo para el IPSS o DIPSS, pero que muy probablemente tendrán mala evolución[6]. En el caso del DIPSS-plus la puntuación es diferente, ya que se utilización la puntuación previa del IPPS dinámico y se suma un punto si cumple cualquiera de las variables dependencia transfusional, menos de 200.000/mm^3 plaquetas y cariotipo de mal pronóstico.

2) Cariotipo como factor pronóstico en la supervivencia libre de leucemia.

Este mismo trabajo proporciona información con respecto a la supervivencia libre de transformación a leucemia aguda. Tras un análisis multivariable, se identificaron dos factores independientes: plaquetas <100.000/mm^3 y cariotipo desfavorable. Con estos se ha construido un modelo pronóstico con dos grupos de pacientes: los de bajo riesgo (sin ninguno de ellos) y los de alto riesgo (con al menos uno). El índice de transformación a los 5 y 10 años para este último grupo es del 18 y 31% respectivamente, siendo del 6 y 12% para el grupo de bajo riesgo[6]. El efecto del cariotipo desfavorable sobre la supervivencia libre de leucemia ha sido puesto en evidencia también por otros investigadores. De este modo, en un estudio retrospectivo de 202 pacientes, los que presentaban alteraciones citogenéticas diferentes a 13q- o 20q- tenían una supervivencia inferior y un mayor riesgo de transformación leucémica[7].

En un trabajo del MD Anderson Cancer Center, con 256 pacientes se demostró que el estado citogenético al diagnóstico tenía valor pronóstico en cuanto a la supervivencia. Así, pacientes con cariotipo favorable (delección en 13q, 20q o trisomía 9 asociadas o no a otras alteraciones) presentaban una supervivencia media similar a aquellos con cariotipo diploide normal (63 y 46 meses respectivamente). Pacientes con cariotipo desfavorable (reordenamiento en el cromosoma 5 o 7 o bien 3 o más alteraciones) tenían un mal pronóstico con supervivencias de 15 meses, y de sólo 5 para aquellos con anormalidades del cromosoma 17. Se observó también que la adquisición de las alteraciones durante la evolución de la enfermedad confería mal pronóstico, lo que sugería el papel de la citogenética como factor de riesgo aplicable en cualquier momento durante el curso de la enfermedad[5]. Estos hallazgos son consistentes con el trabajo de Caramazza, que da valor pronóstico a los estudios citogenéticos en los pacientes de nuevo diagnóstico. Según este, la transformación leucémica a los 5 años para aquellos con cariotipo desfavorable *vs* favorable fue 46% y 7% [4].

3) Cariotipo monosómico.

Al igual que se ha descrito en la leucemia mieloblástica aguda y en los síndromes mielodisplásicos, el cariotipo monosómico (dos o más monosomías o una monosomía asociada a al menos una alteración estructural), se ha relacionado con un acortamiento de la supervivencia, tanto global como libre de progresión a leucemia aguda[8].

En un análisis de 884 pacientes de la Clínica Mayo, se ha identificado un grupo de pacientes de muy alto riesgo, con una supervivencia media de 9 meses y una mortalidad a los dos años del 83%. Estos pacientes tenían como factor adverso: cariotipo monosómico, inv(3)/i(17q) o dos de los siguientes: más de 9% de blastos en sangre periférica, recuento de leucocitos igual o superior a 40.000/mm^3 u otro cariotipo desfavorable. Esta diferencia de supervivencia se explica en parte por el riesgo de transformación leucémica, con una incidencia a los dos años del 31% para este grupo de muy alto riesgo, siendo del 7% para el grupo de alto riesgo[10].

BIBLIOGRAFÍA.-

1.- 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.

2.- 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.

3.- 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.

4.- 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.

5.- Tam CS, Abruzzo LV, Lin KI, et al. The role of cytogenetics abnormalities as a prognostic marker in primary myelofibrosis:

Applicability at the time of diagnosis and later during disease course. *Blood* 2009;113(18):4171-4178.

6.- Gangat N, Pardani A, Hanson CA, et al. DIPSS-Plus: A refined dynamic international prognostic scoring system (DIPSS) for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29:392-397.

7.- Hidaka TL, Shide K, Shimoda H, et al. The impact of cytogenetic abnormalities on the prognosis of primary myelofibrosis: a prospective survey of 202 cases in Japan. *Eur J Hematol* 2009;83(4):328-33.

8.- Vaidya R, Caramazza D, Begna KH, et al. Monosomal Karyotype in primary myelofibrosis is detrimental to both overall and leukemia-free survival. *Blood* 2011;117(21):5612-5615.

9.- Tefferi A, Jimma T, Gangat N, et al. Predictors of greater than 80% 2-year mortality in primary myelofibrosis: a Mayo Clinic study of 884 karyotypically annotated patients. *Blood* 2011;118:4595-4598

4.2.2.- JAK2 Y MIELOFIBROSIS.- Concepción Ruiz, Antonio Jiménez, Antonio Paz.

1) Introducción.

La mutación V617F de JAK2 (janus kinasa 2; 9p24) es la mutación adquirida más prevalente en las neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas. Fue descrita en 2005 por varios grupos y resulta de la sustitución de un aminoácido tipo valina por una 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 96% de los casos de policitemia vera (PV), 55% de los de trombocitemia esencial (TE) y 65% de los de mielofibrosis primarias (MFP). Su aparición de novo induce la aparición de este tipo de procesos hematológicos en ratones manipulados genéticamente.

2) Técnica a usar y muestra.

Puede realizarse su estudio en muestras de sangre periférica, en aspirados de médula ósea (frescas o de archivos) o muestras de biopsias de médula siempre que estas no hayan sido tratadas con reactivos mercuriales (que desnaturaliza los ácidos nucleicos) y sobre colonias eritroides o megacariocíticas obtenidas en cultivos in vitro. Se pueden utilizar diferentes técnicas con una sensibilidad muy variada pero actualmente, la más aceptada y con una sensibilidad mayor es la PCR alelo específica cuantitativa o en tiempo real (Aso qPCR TaqMan; S: 0,01%). El resultado se expresa como positivo o negativo para la mutación seguido del porcentaje encontrado de alelo mutado sobre el no mutado (wild type).

3) Utilidad diagnóstica y pronóstica.

Su descubrimiento ha revolucionado el panorama de las neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas de manera que actualmente se considera un criterio mayor para su diagnóstico dentro de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Pero no solo parece ser importante en su diagnóstico, si no que muchos estudios se están preocupando por su papel en el pronóstico y supervivencia de estos pacientes, así como en su implicación como diana terapéutica con el desarrollo de fármacos inhibidores de la vía JAK/STAT.

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 PV y MFP que en la TE. 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 MF de PV o TE de inicio. Algunos autores preconizan la monitorización de la carga alélica como método para prever esta transformación.

Su presencia se ha asociado en las neoplasias mieloproliferativas crónicas, en general, a edad más avanzada, mayores niveles de hemoglobina y leucocitos y una menor cifra de plaquetas.

En cuanto al riesgo trombótico parece que está incrementado en estos pacientes aunque los resultados no son del todo concluyentes, como se refleja en un metaanálisis realizado con 6 estudios en MFP. Aunque no parece afectar a la supervivencia de manera general o al riesgo de transformación leucémica, si parece que niveles bajos de alelo mutado (<25%) se pueden asociar a menor supervivencia en MFP.

A pesar de estos datos no existe suficiente evidencia para incluir a la mutación en los diferentes *scores* existentes actualmente para valorar el pronóstico de la enfermedad (IPSS, DIPSS, DIPSS-plus).

Con la aparición de nuevas mutaciones (MPL, ASLX1, CARL), parece que el estado mutacional JAK2/CARL/MPL si puede aportar información pronóstica. Los pacientes triples negativos tendrían mayor riesgo de transformación leucémica y peor supervivencia global, quedando los JAK2+ en un grupo de pronóstico intermedio.

Otras mutaciones en el dominio de JAK2 como son las del exón 12, parecen ser casi exclusivas de los casos de PV claros con negatividad para la V617F por lo que no trataremos sobre ellas.

En cuanto a su papel como diana terapéutica se está avanzando mucho en los últimos años, con aparición de varios fármacos en esta línea, entre ellos ruxolitinib, indicado especialemente en pacientes con esplenomegalia y/o síntomas constitucionales importantes, aunque también ha demostrado ser efectivo en pacientes negativos para la mutación, por la unión del fármaco a un dominio diferente a donde se encuentra la mutación y por su acción a través de otras vías como JAK1.

BIBLIOGRAFIA.-

1.- Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, esential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol* 2011;29(5):573-82.

2.- Guglielmelli P, Barosi G, Specchia G, et al. Identification of patients with poorer survival in primary myelofibrosis base don the burden of JAK2V617F mutated allele. *Blood* 2009;114:1477-1483.

3.- Tefferi A, Lasho TL, Huang J, et al. Low Jak2V617F allele burden in primary myelofibrosis, compared to either a higuer allele burden on unmutated status, is associated with inferior overall and leukaemia-free survival. *Leukemia* 2008;22:756-761.

4.- Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. A prospective study of 338 patients wiht polycythemia vera: the impacto f JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia* 2010;24:1574-1579.

5.- Lussana F, Caberlon S, Pagani C, et al. Association of V617FJAK2 mutation with the risk of thrombosis among patients with ET or idiopathic myelofibrosis: A systematic review. *Thrombosis Research* 2009;124:409-417.

6.- Alvarez-Larran A, Bellosillo B, Pereira A, et al. JAK2 V617F monitoring in polycythemia vera and essential thrombocythemia: clinical usefulness for predicting myelofibrotic transformation and thrombotic events. *Am J Hematol* 2014;89(5):517-523.

7.- Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CARL vs JAK2 vs MPL-mutated or triple negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia* 2014;28(7):1472-7.

8.- Rumi E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CARL or MPL in primary myelofibrosis. *Blood* 2014;124(7):1062-9.

9.- 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.

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

4.2.3.- CALRETICULINA Y MIELOFIBROSIS.- Antonio Paz, Noelia María Mulero, María José Ramírez.

1) Aspectos básicos.

Simultáneamente, Thorten Klampf y cols. (Austria, Italia) y Jyotti Nangalia y cols. (Inglaterra, Italia) presentaban en ASH 2013 y publicaban simultáneamente [1,2] la relación entre el gen CALR (calreticulina) y las neoplasias mieloides crónicas al describir mutaciones somáticas de este gen (exón 9) en pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis JAK2 y MPL negativos no evidenciándose en otros tipos de neoplasias ni en sujetos normales a excepción de un 8% de síndromes mielodisplásicos. Estas mutaciones aparecían en el 67% de las trombocitemias esenciales negativas a JAK2 y MPL y en el 88% de las mielofibrosis de iguales características [1] y si se separaban los pacientes con mielofibrosis primaria de la secundaria a trombocitemia esencial, la incidencia era del 56% y 86%, respectivamente [2].

2) Tipos de mutaciones.

Las mutaciones en el gen CALR son múltiples por delecciónes, inserciones o complejas si bien dos de ellas constituyen el 84.7% [1]:

- Tipo 1: delección 52 Bp (53%)
- Tipo 2: inserción 5 Bp (31.7%)
- Resto: hasta 36 variantes (3.7%)

3) Funciones de la calreticulina.

La calreticulina (calregulina, CRP55, CaBP3) descrita en 1974, es una proteína multifuncional omnipresente en las células eucariotas (excepto eritrocitos y levaduras) cuya actividad varía en función de su localización:

a) Dentro del retículo endoplásmico:

1.- Es un **regulador biológico** de los iones de Calcio (Ca++) al ser capaz de unirse a ellos por múltiples puntos. El Ca++ actúa como segundo mensajero en la transducción de señales por lo que su adecuada gestión es imprescindible para el normal funcionamiento. El calcio se une con baja afinidad, pero alta capacidad, y puede ser liberado ante una señal.

2.- **Función Chaperona**: CONTROL DE CALIDAD. Se une con proteínas plegadas de forma errónea y evita que sean exportadas desde el retículo endoplásmico hacia el aparato de Golgi. Tiene la función de unirse a los oligosacáridos que poseen residuos terminales de glucosa, blanco para la degradación. Durante el funcionamiento normal de la célula, el correcto posicionamiento de los residuos de glucosa en el núcleo del oligosacárido añadido durante la N-glicosilación es parte del procesamiento de la proteína. Si las enzimas del control de calidad detectan que los residuos están plegados de forma errónea, las proteínas en el interior del retículo añadirán nuevos residuos de glucosa de modo que calreticulina pueda enlazarse a estas proteínas y prevenir que se exporten al Golgi. Estas proteínas con plegado aberrante serían degradadas a continuación.

Como chaperona es importante destacar el papel de calreticulina en combinación con calnexina -una proteína similar que también actúa como una chaperona-, a la que tras un primer paso con calnexina, sustituye para el plegado de la cadena alfa de MHC clase I, en la membrana del retículo para su adecuado ensamblaje y posterior liberación a membrana.

b) Fuera del retículo endoplásmico:

Se encuentra en el compartimento celular, membrana y a nivel extracelular estando implicada en diversos procesos de proliferación y muerte celular mediada inmunológicamente (mecanismo mediado por células presentadoras-fagocitosis).

4) Consecuencia de las mutaciones: CALRETICULINA.

La calreticulina está constituida por 3 Dominios:

- Dominio N-Terminal ligando de Lectina.
- Dominio P rico en Prolina.
- Dominio C terminal ácido con múltiples puntos de unión a iones Ca++.

Las diferentes mutaciones de CALR inducen la pérdida de una parte importante del Dominio C terminal que incluye reducción de las cargas ácidas y **la pérdida de la denominada señal KDEL**, común en varias proteínas residentes del retículo endoplásmico y que permite el flujo de estas proteínas al Golgi y volver nuevamente al retículo. La pérdida de esta

señal podría "secuestrar" la calreticulina en el interior del retículo o impedir su recuperación. El desequilibrio de esta proteína jugaría un papel muy importante en la homeostasis proteica. El aumento de la señal JAK-STAT y la expresión de MHC I así como la actividad extracelular en la mediación de la fagocitosis inmune son acciones que estarían implicadas en el control de la carcinogénesis o actividad celular y proliferación.

5) Calreticulina y mielofibrosis: consideraciones particulares.

- La mutación tipo 1 se da en el 69% de los casos de mielofibrosis primaria CALR posititva. La tipo 2 se da en el 21% [1].
- La trombocitemia esencial CALR positiva presenta una mayor evolución a mielofibrosis [1] .
- Las mutaciones de CALR presentan mejor supervivencia global en la mielofibrosis primaria [2, 3].
- La mutación tipo 1 aparece como la de mejor pronóstico [3].
- El perfil de la mutación tipo 1 es [3]:
    - Edad menor (18% >65a)
    - Recuento de plaquetas más alto (<100.000 en 6,6%)
    - Recuento leucocitos más bajo (>25.000 en 3.9%)
    - Bajo índice pronóstico DIPSS-plus.
    - Infrecuencia de mutación de genes asociados a la vía del spliceosoma: U2AF1/SRSF2/SF3B1.
- La asociación de mutación CALR y ASLX1 (factor pronóstico independiente de DIPSS) reduce el especial mal pronóstico de esta última[4] si bien la asociación no es frecuente (8%).

Nota de Laboratorio: El el artículo de Nangalia y colb (2) obtenido desde la versión web desde PMC free, en PubMed se puede extraer el **suplemento** en el que se desarrolla la parte técnica con las secuencias de "primers" y los estudios para reproducir el estudio de secuenciación.

BIBLIOGRAFÍA.-

1.- Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013; 369: 2379–2390.

2.- Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369:2391–2405.

3.- Tefferi A, Lasho TL, Finke C, et al. Type 1 vs type 2 calreticulin mutations in primary myelofibrosis: differences in phenotype and prognostic impact. *Leukemia* 2014;28(7):1568–1570.

4.- 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.

4.2.4.- MPL Y MIELOFIBROSIS.- Gloria García Donas, Francisco José Jiménez, María del Mar Urbano

1) Introducción.

La mutación genética adquirida en el gen MPL (*myloproliferative leukemia virus*) fue descrita por primera vez en el año 2006 [1] y supuso junto con la mutación en JAK2 un cambio en la aproximación diagnóstica de los pacientes con sospecha de neoplasias mieloproliferativas Filadelfia negativas incluyéndose como criterio mayor en el diagnóstico de mielofibrosis primaria (MFP) en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2008, dado su carácter clonal y evidencia de patogenicidad en modelos animales. La importancia de las alteraciones genéticas modificó por tanto el clásico algoritmo diagnóstico que, hasta ese momento, se realizaba básicamente por criterios clínicos, biológicos e histológicos. Más recientemente se ha incorporado la mutación CALR en el estudio de esta patología.

A diferencia de la mutación puntual JAK2 V617F las mutaciones en MPL son múltiples lo que dificulta su estudio por PCR.

2) Tipos de mutaciones MPL.

Respecto a las diversas mutaciones descritas en el exon 10 del gen **MPL** que codifica el receptor de la trombopoyetina (TPO) al menos 5 son las que se han demostrado más relevantes: aquellas que afectan al aminoácido 515 y en menor frecuencia al 505 (W515L, W515K, W515R, W515A, S505N), [1,-5]. Estos forman parte de una región anfipática localizada en el dominio yuxtamembrana que impide la dimerización del receptor de TPO en ausencia del ligando. Las alteraciones descritas en esta región provocan una ganancia de función mediante la dimerización del receptor de TPO en ausencia del ligando y la activación constitutiva de la vía de transducción de señales dependientes de este receptor. Se han señalado otras mutaciones MPL pero de dudoso significado clínico.

Las mutaciones W515L/K suponen cerca del 75% de todas las mutaciones MPL y son las que se suelen analizar actualmente por PCR alelo específica en tiempo real con una sensibilidad elevada del 0.1%, la limitación con esta técnica es que no detectamos el resto de mutaciones MPL. Técnicas de secuenciación, HRM (high resolution melt) y análisis de curvas de melting son útiles para estudiar todas las mutaciones aunque más costosas,

complejas y menos sensibles (2- 5%) que la PCR alelo específica, por lo que no detectan porcentajes bajos de clonas mutadas[6].

3) Prevalencia.

La mutación en MPL llega a estar presente en el 4-8% de MFP y 3-5% de trombocitemia esencial (TE), aunque si tenemos en cuenta sólo los casos de MFP JAK2 negativos esta cifra asciende al 11-19% [7,8]. No se detectan sin embargo en casos de policitemia vera, lo que parece indicar que estas mutaciones favorecerían el desarrollo de la línea megacarocítica más que la eritroide [1]. Es por ello que el valor diagnóstico de mutaciones en exon 10 de MPL es esencial en el screening de pacientes con sospecha de TE y MFP especialmente si se acompaña de trombocitosis inexplicada una vez se haya descartado la presencia de las mutaciones JAK2 y CALR. Recordar que estas mutaciones son excluyentes por lo que no procede solicitar o ampliar el estudio cuando tenemos una de ellas presente, si bien se ha descrito algún caso con dobles mutaciones, esto es algo excepcional.

4) Pronóstico.

Varios estudios han analizado el valor pronóstico de las diversas mutaciones JAK2, CALR o MPL en la mielofibrosis primaria [7,8]. Aunque coinciden en el valor pronóstico de las distintas mutaciones, el grupo italiano refiere medianas de supervivencias globales (OS) en cada grupo superiores a las descritas por la Clínica Mayo. Los pacientes triple negativos son los que presentan un curso clínico más desfavorable (mayor transformación leucémica y una mediana de supervivencia global de 2.5 vs 3.2 años). Los pacientes con mutación CALR son los que tienen un curso clínico más indolente si bien la OS descrita es muy variable (8.2 vs 17.7 años). Los JAK2 o MPL positivos están en un grupo intermedio con similar pronóstico, OS 4.3 vs 9.2 años para la mutación JAK-2, OS 4.1 vs 9.1 años para la mutación MPL.

Aunque es necesario estudios más amplios que confirmen estos datos, sí parece obvio que los distintos subtipos genéticos confieren un valor indudable para la estratificación del riesgo en la MFP y deben servirnos como herramienta útil a la hora de tomar decisiones terapéuticas.

Bibliografía.-

1.- Pardanini AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 2006;108:3472-6.

2.- Beer PA, Campbell PJ, Scott LM, et al. MPL mutations in myeloproliferative disorders: analysis of the PT-1 Cohort. *Blood* 2008;112:141-9.

3.- Chaligné R, Tonetti C, Besancenot R, et al. New mutations of MPL in primitive myelofibrosis: only the MPL W515 mutations promote a G1/S-phase transition. *Leukemia* 2008;22:1557-66.

4.- Schnittger S, Bacer U, Haferlach C, et al. Characterization of 35 new cases with four different MPLW515 mutations and essential thrombocytosis or primary myelofibrosis. *Haematologica* 2009;94:141-4.

5.- Boyd EM, Bench AJ, Goday-Fernández A, et al. Clinical utility of routine MPL exon 10 analysis in the diagnosis of essential trombocythaemia and primary myelofibrosis. *British Journal of Haemathology* 2010;149: 250-7.

6.- Bench A, White H,Moroni L, et al. Molecular diagnosis of the myeloproliferative neoplasms: UK guidelines for the detection ok JAK2 V1617F and other relevant mutations. *British Journal of Haemathology* 2013; 160: 25-34.

7.- Rumi E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CARL or MPL in primary myelofibrosis. *Blood* 2014;124(7):1062-9.

8.- Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, et al. CARL vs JAK2 vs MPL-mutated or triple negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia* 2014;28(7):1472-7.

4.2.5.- OTRAS ALTERACIONES MOLECULARES CON VALOR PRONÓSTICO EN MIELOFIBROSIS.- Antonio Jiménez, José Joaquín Ruiz, María Victoria Moreno.

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 solo en la fase de transformación a leucemia aguda [(1)]. En la tabla 1 se describen las principales mutaciones detectadas y su frecuencia [(2)].

Vannucchi y cols. han estudiado recientemente el valor pronóstico de estas mutaciones en pacientes con mielofibrosis, encontrando que tan solo las mutaciones en ASXL1 (Hazard Ratio: 2.02; P<0.001) mantenían significación estadística en la supervivencia global tras la estratificación de los pacientes según el "International Prognostic Scoring System" (IPSS) [(3)].

Tras el descubrimiento de las mutaciones en el gen CALR, Tefferi y cols. han descrito un nuevo modelo pronóstico, independiente del establecido mediante el DIPSS-plus, basado en el perfil mutacional de CALR y ASXL1. El análisis multivariante identificó el estado mutacional CALR negativo/ASXL1 positivo (CALR-/ASXL1+) como el factor pronostico más desfavorable en la supervivencia de los pacientes con mielofibrosis. Así, en los pacientes con un DIPSS-plus de bajo riesgo o intermedio-1 y alto riesgo molecular (CALR-/ASXL1+) la supervivencia no fue superior que la de aquellos con un DIPSS-plus de alto riesgo [(4)].

En la tabla 2 se propone un nuevo algoritmo terapéutico basado en el DIPSS-plus y el perfil mutacional de CALR y ASXL1 [(2)]. En éste el empleo de terapias más agresivas, como el trasplante alogénico, podría estar justificado no sólo en los pacientes con un DIPSS-plus de alto riesgo o intermedio-2, sino también en aquellos con el perfil molecular CALR-/ASXL1+.

Tabla 1. *Principales mutaciones somáticas (excluyendo las mutaciones de JAK2, CALR y MPL) detectadas en pacientes con mielofibrosis primaria (adaptado de Tefferi A. Am. J. Hematol. 2014;89:915–925.)*

Mutación	Frecuencia
TET2 (mutaciones en distintos exones del gen)	MFP ≈ 17% NMP-CB ≈ 17%
ASXL1 (mutaciones en el exón 12)	MFP ≈ 13% NMP-CB ≈ 18%
IDH1/IDH2 (mutaciones en el exón 4)	MFP ≈ 4% NMP-CB ≈ 20%
EZH2 (mutaciones en distintos exones del gen)	MFP ≈ 7% NMP-CB ≈ 6%
DNMT3A (la mutación más frecuente afecta al aa R882)	MFP ≈ 7% NMP-CB ≈ 14%
IKZF1 (lo más común son deleciones intragénicas)	MFP ≈ infrecuente NMP-CB ≈ 19%
TP53 (mutaciones desde el exón 4 hasta el 9)	MFP ≈ 4% NMP-CB ≈ 27%
SF3B1 (la mayoría en el exón 14 y 15)	MFP ≈ 7%
SRSF2 (mutaciones en el exón 2)	MFP ≈ 17%
U2AF1	MFP ≈ 16%

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

Tabla 2. *Algoritmo de tratamiento en mielofibrosis primaria en función del DIPSS-plus y el riesgo molecular (estado mutacional de los genes CALR y ASXL1)* [2].

	Riesgo Molecular		
	Alto **CALR-/ASXL1+**	**Intermedio** **CALR+/ASXL1+**	**Bajo** **CALR+/ASXL1-**

			CALR-/ASXL1-	
Riesgo DIPSS-plus	**Alto**	Alo-TPH o Terapias en investigación	Alo-TPH o Terapias en investigación	Alo-TPH o Terapias en investigación
	Interm -2	Alo-TPH o Terapias en investigación	Alo-TPH o Terapias en investigación	Terapias en investigación
	Interm -1	Alo-TPH o Terapias en investigación	Observación o Terapias en investigación	Observación
	Bajo	Alo-TPH o Terapias en investigación	Observación	Observación

Bibliografía.-

1.- Abdel-Wahab O, Manshouri T, Patel J, et al. Genetic analysis of transforming events that convert chronic myeloproliferative neoplasms to leukemias. *Cancer Res.* 2010;70:447–452.

2.- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2014;89:915–925.

3.- Vannucchi a M, Lasho TL, Guglielmelli P, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27(9):1861–9.

4.- 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;28:1494–500.

4.3.- ANATOMÍA PATOLÓGICA.- José Luis Villar, María Ángeles Portero, Antonio Jesús Ruiz.

Mielofibrosis es el incremento de fibras en la médula ósea, sin especificación del tipo (de reticulina o de colágena) ni de su cuantía o extensión (focal o difusa). Las causas de mielofibrosis son muchas y muy diversas: enfermedades autoinmunes (LES, esclerodermia…), infecciones (TBC…), enfermedades endocrinas (hipotiroidismo…), metabólicas (deficiencia de vitamina D…) y neoplasias (linfomas, metástasis de carcinomas, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mieloproliferativas…).

La mielofibrosis primaria (MFP) es una neoplasia mieloproliferativa (NMP), con unas características histopatológicas específicas en la biopsia de médula ósea (MO) que constituyen el primero de los criterios mayores enunciados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2008 para su diagnóstico.

1) La biopsia de médula ósea.

Es conveniente que el cilindro de MO mida al menos 1.5 cm e incluya diez espacios intertrabeculares. La biopsia debe estar tomada en ángulo recto con respecto a la cortical del hueso, y hay que fijarla adecuadamente y con prontitud. La descalcificación es un paso crítico que exige la optimización del líquido descalcificante y un control estrecho del proceso.

Los cortes histológicos no deben tener más de 3-4µ y las tinciones que se realizan de rutina son: hematoxilina-eosina (HE), Giemsa (proporciona mejor detalle nuclear que la HE), PAS (que al teñir sus citoplasmas ayuda a identificar megacariocitos de pequeño tamaño), una técnica de impregnación argéntica para valorar la fibrosis y la tinción de Perls para la demostración de los depósitos férricos.

El examen histopatológico debe comenzar con una valoración de la calidad de la biopsia en su conjunto y la estimación, en función de la edad del paciente, de si es normo, hipo o hipercelular.

2.- Características histopatológicas de la mielofibrosis primaria.

Los rasgos histopatológicos a considerar son: las líneas celulares que participan en la proliferación clonal, el número, morfología y distribución de los megacariocitos, y los cambios en el estroma (grado y tipo de fibrosis, proliferación vascular y osteosclerosis).

Estadio prefibrótico. La MO es hipercelular, con aumento de las series granulocítica (predominio de elementos maduros) y megacariocítica, y disminución de la eritropoyesis. Los megacariocitos, que se disponen en agregados densos próximos a los senos y a las trabéculas óseas, son de tamaño variable, pero todos tienen escaso citoplasma (relación núcleo/citoplasma aumentada) como signo de defecto madurativo. El núcleo es hipercromático e hipolobulado, con un contorno globuloso que se ha comparado con la morfología de una "nube densa". No son infrecuentes los megacariocitos desnudos (sin citoplasma). En general, son los megacariocitos más atípicos de todas las NMP. Por definición, no hay fibrosis reticulínica (grado 0) o es mínima (grado 1).

Estadio fibrótico. La fibrosis, de grado 2 o 3, y los megacariocitos atípicos dominan el cuadro histológico, junto con la proliferación de senos vasculares tortuosos y dilatados. La MO es normo o hipocelular, y no es difícil reconocer focos de células inmaduras (CD34+). Los megacariocitos, con los rasgos citológicos ya comentados, se disponen, alineados por la fibrosis, como si fluyeran ("stream") por una corriente a lo largo de la biopsia, o en la luz de los senos dilatados; éste último es un rasgo morfológico muy característico, aunque no patognomónico, de MFP. La fase avanzada de este estadio fibrótico se denomina *osteosclerótica* y se caracteriza por el ensanchamiento irregular de las trabéculas óseas, que reducen ostensiblemente los espacios intertrabeculares.

3) Valoración del grado de fibrosis.

Una valoración correcta del grado de fibrosis de la MO es quizá la aportación más importante del patólogo al diagnóstico de las NMP. Para ello es esencial contar con una biopsia adecuada (ver punto 1) y seguir algunas recomendaciones básicas: a) se debe evaluar la calidad de la tinción de plata observando las paredes vasculares a modo de control interno; b) solo se deben valorar las áreas hematopoyéticas, sin considerar las áreas adiposas, las paredes vasculares ni los folículos linfoides, y c) se

deben incluir las áreas de escleredema y las zonas cicatriciales en la estimación global.

Para la valoración semicuantitativa de la fibrosis medular se emplean los criterios europeos consensuados, que establecen los siguientes grados:

MF 0. Ausencia de fibrosis (el patrón de patrón de reticulina es el normal de la MO).

MF 1. Patrón de reticulina ligeramente aumentado, con algunas intersecciones entre las fibras, especialmente en las áreas perivasculares.

MF 2. Patrón de reticulina denso y difuso, con frecuentes intersecciones entre las fibras de reticulina, ocasionales bandas de colágeno y/o osteoesclerosis focal.

MF 3. Patrón de reticulina denso y difuso, con numerosas intersecciones entre las fibras de reticulina, gruesas bandas de colágeno y, a menudo, con osteoesclerosis

4) Diagnóstico diferencial histopatológico.

Dentro de las NMP, el diagnóstico diferencial entre MFP en estadio prefibrótico, la trombocitemia esencial (TE) y la policitemia vera (PV) se realiza gracias a la integración de los datos clínicos, analíticos, histopatológicos y genéticos. Sin embargo, cada una de estas neoplasias tiene rasgos morfológicos propios, incluidos por la OMS en su versión de 2008 entre los criterios diagnósticos necesarios, que el patólogo debe reconocer y aportar en su informe para contribuir al diagnóstico final integrado.

En la TE la médula ósea es, a diferencia de la MFP, normocelular o ligeramente hipercelular, pero sin aumento de la serie granulocítica. Sólo los megacariocitos están aumentados en número. Éstos son grandes, incluso gigantes (tienen un citoplasma muy amplio) y se disponen en agregados poco cohesivos. Tienen un núcleo hiperlobulado que se ha comparado con las astas de un alce. No hay fibrosis reticulínica o es mínima (grado 1). En los momentos iniciales de la enfermedad, una mielofibrosis de grado 2-3 excluye el diagnóstico de TE. Muy pocos pacientes, y sólo después de largos años de evolución, desarrollan una mielofibrosis de grado 2-3. A esta situación clínica se denomina mielofibrosis post-trombocitemia

esencial y para su aceptación es requisito imprescindible el diagnóstico previo de TE.

La PV es una panmielosis que se caracteriza por una médula ósea hipercelular a expensas sobre todo de precursores eritroides y los megacariocitos. Estos últimos son de diferentes tamaños, se disponen en agregados laxos, generalmente cerca de las trabéculas óseas, y carecen del defecto madurativo y la atipia propios de los megacariocitos de la MFP. En el 80% de los pacientes no hay fibrosis reticulínica, pero en el resto sí, habitualmente de grado 2. La progresión de la enfermedad hacia una mielofibrosis con metaplasia mieloide se denomina mielofibrosis post-policitemia vera y, al igual que en el caso anterior, es requisito imprescindible un diagnóstico previo de PV.

5) Estudio inmunohistoquímico.

El estudio inmunohistoquímico de la biopsia de MO tiene poca relevancia en el diagnóstico de MFP, aunque la tinción con CD61 puede facilitar la identificación de megacariocitos de pequeño tamaño. Con CD34 se detecta un ligero incremento de progenitores en las fases iniciales de la MFP, mucho antes de su aparición en sangre periférica, un rasgo este último exclusivo de MFP bien establecidas.

Recientemente Ponce y cols, encontraron diferencias significativas en la expresión del anticuerpo policlonal c-MPL contra el receptor de la trombopoyetina en biopsias de pacientes con MFP en estadio prefibrótico y TE, un hallazgo que podría ser útil en el diagnóstico diferencial de ambas entidades

6) Criterio para el diagnóstico histopatológico de la fase acelerada de la mielofibrosis primaria.

En pacientes ya diagnosticados de MFP, la demostración en la biopsia de MO de un incremento significativo de células CD34+ formando agregados y/o con una distribución anormal es indicativa de la fase acelerada de la enfermedad. La transformación aguda o fase blástica de la MFP se define por la presencia de al menos un 20% de blastos en sangre periférica.

Bibliografía.-

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.- Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005;90:1128-1132.

4.- Gianelli U, Vener C, Bossi A et al. The European consensus on grading of bone marrow fibrosis allows a better prognostication of patients with primary myelofibrosis. *Mod Pathol* 2012;25:1193-1202.

5.- Ponce CC, Chauffaille MdeL, Ihara SS, et al. MPL immunohistochemical expression as a novel marker for essential thrombocythemia and primary myelofibrosis differential diagnosis. *Leuk Res* 2012;36(1):93-97.

4.4.- HEMATOPOYESIS EXTRAMEDULAR NO ESPLÉNICA-HIPERTENSIÓN PULMONAR.- Eduardo Moreno, Francisca Hernández, Ana Isabel Arribas

El lugar más frecuente de hematopoyesis extramedular no esplénica en pacientes con mielofibrosis es la columna vertebral (compresión canal medular), aunque puede darse en otros lugares como nódulos linfáticos, pulmón, pleura, intestino delgado, peritoneo, tracto genitourinario y corazón. Cuando es sintomática, es efectiva la radioterapia a bajas dosis: 0.1-1 Gy repartidos en 5-10 fracciones.

1) Mielofibrosis e hipertensión pulmonar.

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad vascular pulmonar progresiva que puede complicar la evolución clínica de los pacientes con mielofibrosis, llegando a estar presente hasta en un 30% de los pacientes en algunas series [1-2]. Aunque su verdadera prevalencia es desconocida, su aparición tiene un marcado impacto pronóstico. Se ha descrito una supervivencia media de 18 meses desde su diagnóstico, estando la mortalidad fundamentalmente relacionada con insuficiencia cardiopulmonar [3].

De acuerdo con la clasificación de la HP de la Organización Mundial de la Salud ésta se divide en 5 subtipos clínicos, quedando la asociada a síndromes mieloproliferativos encuadrada en el tipo V: causas multifactoriales no aclaradas. Esta asociación ha sido sugerida por "case reports" y series pequeñas sin que estén del todo aclarados los mecanismos. Dingli y cols. [3] y Guilpain y cols. [4] publicaron series de casos de HP asociada a síndromes mieloproliferativos describiendo dos formas de HP: HP tromboembólica crónica, principalmente en estadios iniciales de la enfermedad e HP arterial más tardía y asociada principalmente a metaplasia mieloide.

Se han implicado múltiples mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo de la HP en mielofibrosis, incluyendo metaplasia mieloide pulmonar (hematopoyesis extramedular y ocupación del lecho vascular pulmonar por tejido mieloide), obstrucción de vasos pulmonares por megacariocitos o plaquetas, hiperplasia muscular por incremento de factor de crecimiento derivado de las plaquetas, fibrosis en la íntima vascular, oclusión trombótica vascular pulmonar y la liberación de citoquinas vasoactivas. Se ha descrito también en mielofibrosis la presencia de HP asociada a cuadros

de alto gasto cardiaco secundarios a la presencia de microfístulas en territorio infradiafragmático, sin elevación importante de las resistencias pulmonares en la mayoría de los casos [5].

En la última década se han realizado importantes avances en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (Grupo I), con beneficios en la clase funcional y en algunas circunstancias en la supervivencia. Sin embargo, la experiencia con los fármacos específicos para el tratamiento de HP (principalmente con prostaglandinas y bosentan) en las formas asociadas a síndromes mieloproliferativos es limitada.

Alteraciones en la regulación de las cinasas de la familia JAK, implicadas en la patogénesis de la mielofibrosis, se han relacionado también con otras enfermedades no hematológicas como las conectivopatías o la hipertensión arterial pulmonar idiopática [6]. El ruxolitinib, un inhibidor JAK1/JAK2, ha sido aprobado para el tratamiento de la mielofibrosis con beneficio en los síntomas relacionados con la esplenomegalia y mediados por citokinas y probablemente en la supervivencia. Dada la asociación entre HP y mielofibrosis y la conexión fisiopatológica descrita, se ha sugerido que el ruxolitinib pudiera tener beneficio en la evolución de la HP asociada a la dicha patología [7].

2) Manejo diagnóstico de la hipertensión pulmonar.

La hipertensión pulmonar se define como un incremento en la presión arterial media (PAPm) >25 mmHg en reposo medida con cateterismo cardiaco. Por tanto el diagnóstico de HP es un diagnóstico hemodinámico y requiere cateterismo cardiaco para su confirmación. De acuerdo a los valores de variables hemodinámicas como la presión capilar pulmonar (PCP), resistencias vasculares pulmonares (RVP) y gasto cardiaco (GC) se describen diferentes patrones hemodinámicos que se correlacionan con diferentes grupos clínicos (Tabla 1).

Definición	Características (valores medidos en reposo)	Grupos clínicos [a]
Hipertensión pulmonar (HP)	PAP media ≥25 mmHg	Todos
HP pre-capilar	PAP media ≥25 mmHg PEP ≤15 mmHg	1.- HP arterial. 3.- HP secundaria a patología pulmonar.

	GC normal o bajo[b]	4.- HP por tromboembolismo crónico. 5.- HP de causa incierta y/o de origen multifactorial.
HP post-capilar	PAP media ≥25 mmHg PWP >15 mmHg GC normal o bajo	2.- HP secundaria a patología cardiaca izquierda
Pasiva	GPT ≤12 mmHg	
Reactiva	GPT >12	

GC: gasto cardiaco. PAP: presión arterial pulmonar. PEP: presión de enclavamiento pulmonar. GPT: gradiente de presión transplumonar (PAP media – PEP media).

Tabla 1.- Clasificación de patrones hemodinámicos de HP.

El proceso de evaluación de un paciente con sospecha de HP requiere de una serie de pruebas dirigidas a confirmar el diagnóstico, clarificar el grupo clínico y la etiología específica así como su repercusión funcional y hemodinámica. Recientemente se ha propuesto una actualización del algoritmo diagnóstico integrado en el 5º Simposium Internacional de HP celebrado en Niza en 2013 [(8)].

Presentación clínica. Con frecuencia, la HP se manifiesta inicialmente con síntomas no específicos como disnea o dolor torácico de esfuerzo o fatigabilidad. La disnea es un síntoma frecuente en los pacientes con mielofibrosis y normalmente se relaciona con la anemia y distensión abdominal. Otros síntomas de HP como palpitaciones, síncopes o edemas periféricos son igualmente inespecíficos y con frecuencia el diagnóstico se hace tardíamente cuando ya aparecen signos de insuficiencia cardiaca derecha.

Los signos físicos incluyen refuerzo del componente pulmonar del 2º ruido, soplo sistólico de insuficiencia tricúspide y tercer ruido derecho, signos que en fases iniciales pueden pasar desapercibidos. La auscultación pulmonar con frecuencia es normal.

El **electrocardiograma** puede revelar signos de HP mostrando hipertrofia de ventrículo derecho y dilatación de aurícula derecha en un alto porcentaje de casos, aunque sus modestas sensibilidad (55%) y especificidad (70%) hacen que no sea una herramienta recomendada de "screening" para detectar HP.

La **radiografía de tórax** es anormal en el 90% de los pacientes en el momento del diagnóstico, sin embargo, en estadios iniciales los hallazgos pueden pasar desapercibidos y el grado de HP no se correlaciona con los hallazgos radiográficos.

Los **biomarcadores** pueden ser de utilidad habiéndose propuesto distintos puntos de corte de pro-BNP (>100-300) para el "screening" de HP en poblaciones de riesgo con adecuadas sensibilidad y especificidad. Por tanto, se recomienda como medida útil para el seguimiento de pacientes en riesgo de HP o con sospecha clínica de HP.

Sin duda la herramienta no invasiva de mayor valor para la detección de HP es la **ecocardiografía** y debe realizarse precozmente ante la sospecha clínica para su detección precoz especialmente en poblaciones de riesgo de HP y para descartar causas cardiacas de HP. La estimación de la PAP por ecocardiografía se basa en la velocidad pico del flujo de insuficiencia tricúspide.

La correlación de la presión sistólica pulmonar medida por ecocardiografía con la hemodinámica es muy buena en la mayoría de los casos, existiendo circunstancias que conllevan a sobre e infra-estimación; se aconseja tener en cuenta otras variables ecocardiográficas como la dilatación de cámaras derechas y arteria pulmonar, velocidad de insuficiencia pulmonar, movimiento del tabique interventricular… **(tabla 2).**

En el algoritmo diagnóstico se incluyen además **otras exploraciones** a realizar de forma selectiva como las pruebas de función respiratoria, TAC pulmonar, gammagrafía pulmonar, ecografía abdominal o RMN.

Finalmente el **cateterismo cardiaco** es imprescindible para la confirmación de la HP detectada por ecocardiografía, su clasificación, la evaluación de la repercusión hemodinámica y, en casos seleccionados, para valorar la vasorreactividad de la circulación pulmonar. Realizado en centros con experiencia es un procedimiento invasivo con baja morbilidad (1.1%) y mortalidad (0.055%).

El cateterismo cardiaco es especialmente importante en pacientes con múltiples mecanismos de HP como los pacientes con síndromes mieloproliferativos en los que puede estar presente hipertensión arterial pulmonar del grupo I pero también otras como la asociada a cardiopatía

izquierda o a síndromes de alto gasto cardiaco; esto tiene especial relevancia ya que la presencia de estas últimas contraindica el uso de fármacos vasodilatadores pulmonares, que pueden agravar la situación hemodinámica. Por tanto, es necesario realizar cateterismo cardiaco siempre antes de indicar tratamiento de HP con fármacos vasodilatadores pulmonares.

	Clase	**Nivel**
Diagnóstico ecocardiográfico: HP improbable.	I	B
Velocidad de regurgitación tricuspídea ≤ 2.8 m/s		
Presión sistólica en AP ≤ 36 mmHg		
No otras variables ecocardiográficas sugestivas de HP		
Diagnóstico ecocardiográfico: HP posible.	IIa	C
Velocidad de regurgitación tricuspídea ≤ 2.8 m/s	IIa	C
Presión sistólica en AP ≤ 36 mmHg		
Presencia de variables ecocardiográficas adicionales sugestivas de HP		
Velocidad de regurgitación tricuspídea 2.9-3.4 m/s		
Presión sistólica en AP 37-50 mmHg		
Con o sin variables ecocardiográficas adicionales sugestivas de HP		
Diagnóstico ecocardiográfico: HP probable.	I	B
Velocidad de regurgitación tricuspídea > 3.4 m/s		
Presión sistólica en AP > 36 mmHg		
Con o sin variables ecocardiográficas adicionales sugestivas de HP		
Doppler ecocardiográfico recomendado para screening de HP	III	C

HP: hipertensión pulmonar. AP: arteria pulmonar.

Tabla 2.- Criterios para la estimación de la presencia de hipertensión pulmonar basada en la velocidad pico de la insuficiencia tricúspide y variables adicionales sugestivas de hipertensión pulmonar

3) Conclusión.

La hipertensión pulmonar se asocia con síndromes mieloproliferativos crónicos, especialmente con la mielofibrosis; el mecanismo etiológico no es bien conocido y puede ser múltiple. Su aparición tiene un importante impacto pronóstico y con los recientes avances puede tener implicaciones terapéuticas, por lo que es de gran importancia su diagnóstico precoz. Ante la sospecha clínica, la realización de ecocardiografía es imprescindible para su detección ante la falta de adecuada sensibilidad y especificidad de los tests más básicos, aunque los biomarcadores como pro-BNP pueden jugar un papel importante. El cateterismo cardiaco es necesario para confirmar la HP detectada por ecocardiografía, para su clasificación y valoración pronóstica y es paso obligado antes de tomar decisiones terapéuticas.

Bibliografía.-

1- Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2012;87:25–33.

2- Cortelezzi A, Gritti G, Del Papa N, et al. Pulmonary arterial hypertension in primary myelofibrosis is common and associated with an altered angiogenic status. *Leukemia* 2008;22:646–649.

3- Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, el al. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest* 2001;120:801–808

4- Guilpain P, Montani D, Damaj G, et al. Pulmonary hypertension associated with myeloproliferative disorders: a retrospective study of ten cases. *Respiration* 2008;76:295–302.

5- Javier Segovia-Cubero, Manuel Gómez-Bueno, Patricia Avellana, et al. Insuficiencia cardiaca de alto gasto e hipertensión pulmonar en pacientes con mielofibrosis: descripción de una nueva entidad. *Rev Esp Cardiol* 2012;65 Supl 3:165.

6- Masri FA, Xu W, Comhair SA, et al. Hyperproliferative apoptosis-resistant endothelial cells in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:548–554.

7- A Tabarroki, DJ Lindner, V Visconte, et al. Ruxolitinib leads to improvement of pulmonary hypertension in patients with myelofibrosis. *Leukemia* 2014;28(7):1486–93.

8- Galiè N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D1-3.

9- Guidelines for the diagnosis and treatment de pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology and European Respiratory Society. *European Heart Journal* 2009;30:2493-2537.

4.5.- DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.- Marta Rivas, Concepción Ruiz, María Isabel Montero.

El diagnóstico diferencial de la mielofibrosis debe hacerse, fundamentalmente, con el resto de neoplasias mieloproliferativas crónicas, los síndromes mielodisplásicos (SMD), la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y la mielofibrosis aguda.

La OMS aconseja realizar siempre la determinación de BCR/ABL1 para descartar leucemia mieloide crónica (LMC) Los pacientes que cumplan todos los criterios de policitemia vera (PV), deben ser catalogados dentro de este diagnóstico, incluso aunque exista fibrosis de médula ósea (tabla I).

La fase prefibrótica de la mielofibrosis y la trombocitemia esencial (TE) son muy parecidas, y para distinguirlas es necesario un examen morfológico cuidadoso. En la TE existe hiperplasia megacariocítica, sin displasia, mientras que en la mielofibrosis encontraremos displasia nuclear (Tablas II y III).

Tabla I. Criterios diagnósticos de policitemia vera (OMS 2008).*

CRITERIOS MAYORES
1. Hb >18.5 g/dL en hombres o >16.5 g/dL en mujeres; o Hb >17 g/dL (hombres) o Hgb >15 g/dL (mujeres) si se asocia a un incremento mantenido de >2 g/dL por encima del valor basal que no puede atribuirse a la corrección de una deficiencia de hierro; o Hb o hematocrito >percentil 99 para el rango de referencia según la edad, sexo o altitud; o masa o volumen eritrocitario >25% de la media normal.
2. Presencia de la mutación JAK2 V617F o JAK2 exón 12.
CRITERIOS MENORES
1. Panmielosis en MO.
2. Disminución del nivel sérico de EPO.
3. Crecimiento endógeno de colonias eritroides.

*El diagnóstico requiere la presencia de dos criterios mayores y uno menor, o un criterio mayor junto a dos criterios menores.

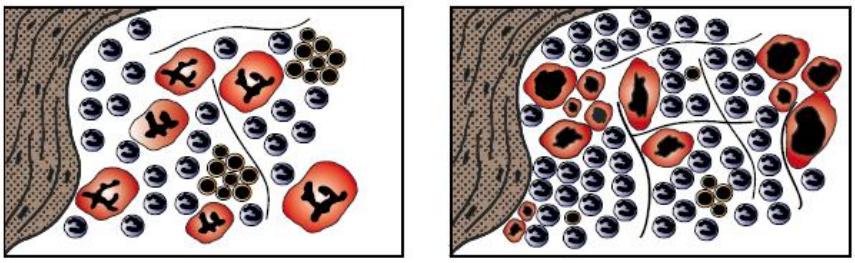
Tabla II. Criterios diagnósticos de trombocitemia esencial (OMS 2008).*

CRITERIOS MAYORES
1. Recuento de plaquetas ≥450.000/mm^3.
2. Proliferación de megacariocitos maduros, de tamaño grande.
3. No cumplir criterios de la OMS para leucemia mieloide crónica, policitemia vera, mielofibrosis primaria, síndrome mielodisplásico ni otras neoplasias mieloides.
4. Demostración de JAK2V617F u otro marcador clonal, o no evidencia de trombocitosis secundaria a otra causa.

*El diagnóstico requiere la presencia de los cuatro criterios mayores.

Tabla III. Principales datos en el diagnóstico diferencial entre trombocitema esencial y fase prefibrótica de mielofibrosis primaria en la biopsia ósea.

Trombocitemia esencial	***Mielofibrosis primaria en estadío prefibrótico***
No incremento, o incremento muy leve de la maduración celular	Marcado incremento de la maduración celular.
No incremento significativo de granulopoyesis ni eritropoyesis.	Proliferación marcada de la granulopoyesis, con disminución de los precursores eritroides.
Hiperplasia megacariocítica, con megacariocitos de tamaño grande y maduro, hiperlobulados o profundamente plegados, dispersos en médula ósea.	Megacariocitos de pequeño a gran tamaño, asincronía madurativa núcleo/citoplasma, y atipias nucleares (núcleos hipercromáticos, hipolobulación, núcleos dispersos).
No incremento significativo de fibras de reticulina.	No incremento significativo de fibras de reticulina.



Megakaryopoiesis; Granulopoiesis; Erythropoiesis; Reticulin fibers

El diagnóstico diferencial con los SMD se hará en presencia de diseritropoyesis o disgranulopoyesis. La LMMC es una posibilidad a descartar en caso de recuentos en sangre periférica de monocitosis $\geq 1.000/mm^3$. Los pacientes con mielofibrosis aguda presentan normalmente síntomas constitucionales severos y pancitopenia, sin esplenomegalia o con esplenomegalia leve, y un incremento de los blastos circulantes.

Bibliografía.-

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-. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon. IARC; Lyon: 2008.

3.- Tefferi A, Thiele J, Orazi A, 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;110(4):1092–7

4.- Buhr T, Hebeda K, Kaloutsi V, et al. European Bone Marrow Working Group trial on repdoducibility or World Health Organization criteria to discriminate Essentials thrombocythemia from prefibrotic primary myelofibrosis. *Haematologica* 2012;97(3):360-5.

5.- Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, et al. European Bone Marrow Working Group trial on repdoducibility or World Health Organization criteria to discriminate Essentials thrombocythemia from prefibrotic primary myelofibrosis. *Haematologica* 2012;97(3):360-5—comment. *Haematologica* 2012;97(3):e5-6.

4.6.- PRUEBAS AL DIAGNÓSTICO - ALGORITMO DIAGNÓSTICO.-

Antonio Vicente, Josefa Luis, Noelia González.

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

Anamnesis y exploración física: esplenomegalia en el 80% de los pacientes, alcanzando los 16 cms por debajo del margen costal izquierdo en casi la cuarta parte de los casos en algunas series [(1)]. La hepatomegalia palpable está presente en el 40-70% de los pacientes.

Hemograma: anemia normocítica, inferior a 10 gr/dL y 8 gr/dL en un 50% y un 20%, respectivamente, de los casos [(2)]. Las cifras de plaquetas y leucocitos pueden ser muy variables de un paciente a otro, observándose leucocitosis y trombocitosis superiores a 30.000/mm^3 y 500.000/mm^3 en aproximadamente un 11% y 13% de pacientes, respectivamente, mientras que leucopenia y trombopenia se constatan en un 8% y 26%, respectivamente [(1,2)].

Reticulocitos: reducción porcentual y cuantitativa, con índice de producción reticulocitaria de carácter arregenerativo.

Frotis de sangre periférica: el hallazgo de un cuadro leucoeritroblástico, con presencia de elementos inmaduros de la serie granulocítica y eritroblastos circulantes, es uno de los paradigmas de la enfermedad, presente hasta en un 75% de los casos, no siendo excepcionales los pacientes con práctica normalidad citomorfológica en sangre periférica. Con frecuencia se observan blastos circulantes, usualmente en un porcentaje inferior al 5%. En relación a la serie roja los hallazgos característicos son la anisopoiquilocitosis, dacriocitosis, eritroblastos circulantes y grados variables de policromasia.

Pruebas básicas de coagulación: habitualmente normales, aunque es posible constatar un moderado alargamiento de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial en algunos pacientes, motivado por un descenso en los niveles de los factores V y VIII.

Bioquímica: se suelen observar alteraciones no específicas en varios test de laboratorio, como son el incremento de las concentraciones séricas de

lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, vitamina B12 y ácido úrico, con un incremento característico en la fosfatasa alcalina leucocitaria [3,4]. Es aconsejable también solicitar niveles de ferritina sérica con el fin de realizar despistaje de un estado ferrodeficitario asociado.

Estudio de la mutación V617F del gen JAK2 en sangre periférica: numerosos estudios estiman la presencia de la mutación entre un 43 a 63% de los pacientes.

Estudio de la mutación del exón 9 del gen de la calreticulina: solo se debe solicitar en aquellos casos con sospecha de mielofibrosis primaria y ausencia de la mutación V617F del gen JAK2. Es posible constatar mutaciones del gen de la calreticulina en un 25-35% de los pacientes.

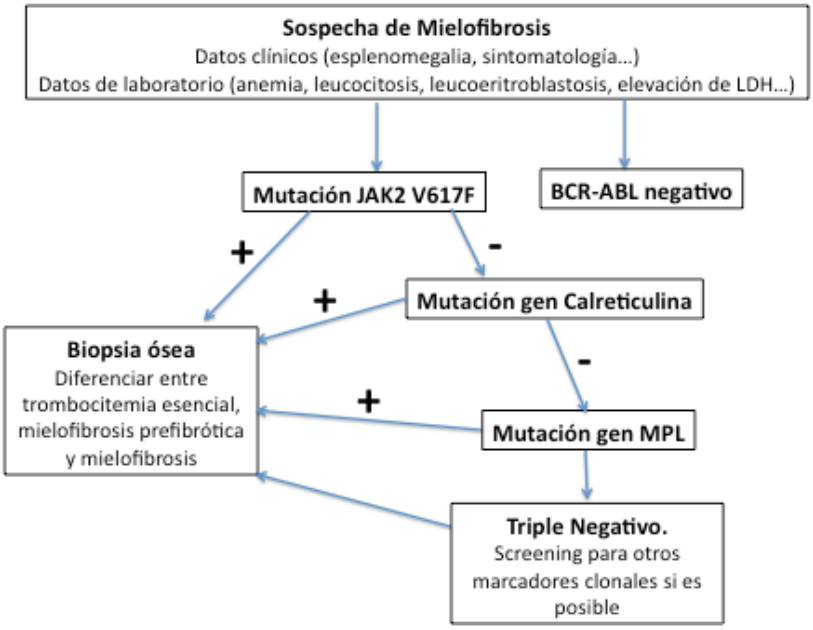
Estudio de mutaciones en el exón 10 del gen codificador del receptor de la trombopoyetina (MPL): en aquellos pacientes con negatividad de la mutación V617F del gen JAK2 y del gen de la calreticulina. Aproximadamente un 5-10% de los casos de mielofibrosis primaria muestran mutaciones en MPL.

Mielograma y estudio citogenético de médula ósea: el aspirado medular suele ser dificultoso y en ocasiones imposible (punción "seca"). Cuando es posible obtener material este nunca es diagnóstico, observándose la presencia de una hiperplasia neutrofílica y megacariocítica, con displasias características del tipo de micro-macro megacariocitos e hipersegmentación granulocitaria. Las alteraciones citogenéticas más tipicamente observadas son 13q-, 20q- y +8.

Biopsia de médula ósea: estudio fundamental para realizar el diagnóstico. Nos permite valorar la celularidad, la presencia y grados 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.

Ecografía abdominal: se trata de una exploración deseable a fin de disponer de un tamaño más objetivo del bazo y facilitar la comparación con exploraciones ulteriores.

Algoritmo diagnóstico básico ante un paciente con sospecha de mielofibrosis.-



Bibliografía

1.-Visani G, Finelli C, Castelli U, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol* 1990; 75:4.

2.-Dupriez B, Morel P, Demory JL, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 1996; 88: 1013.

3.-Thiele J, Kvasnicka HM, Werden C, et al. Idiopathic primary osteo-myelofibrosis: a clinico-pathological study on 208 patients with special emphasis on evolution of disease features, differentiation from essential thrombocythemia and variables of prognostic impact. *Leuk Lymphoma* 1996; 22: 303.

4.-Beer PA, Campbell PJ, Green AR. Comparison of different criteria for the diagnosis of primary myelofibrosis reveals limited clinical utility for measurement of serum lactate dehydrogenase. *Haematologica* 2010; 95: 1960.

5.-Tefferi A. Clinical manifestations and diagnosis of primary myelofibrosis. *UpToDate*, 2014.

5.- PRONÓSTICO-ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO.- Carmen Ferrer, Ricarda García, Pilar López.

1) Indices pronósticos.

El índice pronóstico más utilizado es el IPSS (Internacional Prognostic Scoring System). Fue desarrollado en 2009 para valoración de pacientes con mielofibrosis primaria (MFP) al diagnóstico y evalúa cinco parámetros: edad, cifra de hemoglobina, grado de leucocitosis, presencia de blastos circulantes y síntomas constitucionales. Así, en función de la presencia o no de estos factores, se definen cuatro categorías de riesgo: bajo, intermedio-1, intermedio-2 y alto riesgo, con una supervivencia media de 11.3, 7.9, 4 y 2.3 años, respectivamente (Tabla I) [1,2].

Tabla I. International Prognostic Scoring System (IPSS) of PMF

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		***Supervivencia global (años)***
0	Bajo riesgo	11,3
1	Riesgo intermedio-1	7,9
2	Riesgo intermedio-2	4
≥ 3	Alto riesgo	2,3

Posteriormente el IWG-MRT desarrolló un modelo pronóstico dinámico DIPSS (dynamic pronostic models scoring system), que utiliza las mismas variables y categorías de riesgo que el IPSS, pero a diferencia de este, puede ser aplicado no sólo al diagnóstico, sino en cualquier momento

evolutivo de la enfermedad. Este modelo otorga mayor *score* de puntuación a la hemoglobina y define las categorías de riesgo en: bajo riesgo, intermedio-1, intermedio-2 y alto riesgo (Tabla II).

Tabla II. Dynamic International Prognostic models Scoring System (DIPSS) de mielofibrosis primaria.

VARIABLES (1 punto cada una, excepto Hb: 2 puntos)	
• Edad > 65 años • Hb < 10 g/dL. • Leucocitosis > 25.000/mm^3 • 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 pronosticas, demostrado que los requerimientos transfusionales de concentrados de hematíes, en el primer año desde el diagnóstico, alteraciones citogenéticas desfavorables [4,5,6] y cifra de plaquetas, identifican pacientes con medianas de supervivencia de 5 años, por lo que el modelo dinámico fue modificado. Así se ha desarrollado el DIPSS-plus, estratificando niveles de riesgo en: bajo riesgo, intermedio-1, intermedio-2 y alto riesgo, dónde la puntuación es diferente, ya que se utiliza DIPPS y a la puntuación obtenida en este se suma un punto por cualquiera de las tres nuevas variables que presente: dependencia transfusional, menos de 100.000/mm^3 plaquetas y cariotipo de mal pronostico. Además, aquí el impacto en la supervivencia es de 15.4, 6.5, 2.9 y 1.3 años respectivamente (Tabla III).

Tabla III. Dynamic International Prognostic models Scoring System (DIPSS-plus) de mielofibrosis primaria.

VARIABLES .

• Edad > 65 años • Hb < 10 g/dL. • Leucocitosis > 25.000/mm^3 • Blastos circulantes ≥ 1% • Síntomas constitucionales	- - - - Interm 1 según DIPSS 1 punto - Interm 2 según DIPSS 2 puntos - Alto riesgo según DIPSS 3 puntos
• Plaquetas < 100.000/mm^3 • Requerimientos transfusiones de concentrados de hematíes. • Cariotipo desfavorable*	A la puntuación que viene de DIPSS se le sumaria un punto por cualquiera de estas variables que presente.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO		***Supervivencia global (años)***
0	Bajo riesgo	15.4
1	Riesgo intermedio-1	6.5
2-3	Riesgo intermedio-2	2.9
≥ 4	Alto riesgo	1.3
*Cariotipo complejo, ó dos alteraciones que incluyan: +8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-12p-, 11q23.		

Zarate Rivero, Gonzalo 6/2/15 16:40
Con formato: Párrafo de lista,Izquierda, Con viñetas + Nivel: 1 + Alineación: 0,11 cm + Sangría: 0,74 cm

Zarate Rivero, Gonzalo 6/2/15 16:44
Con formato: Sangría: Izquierda: 0,74 cm, Sin viñetas ni numeración

En el ASH 2014 se presentaron los primeros resultados de un nuevo índice pronóstico que, no obstante, deberá ser validado en un futuro para conocer su verdadero alcance. Es el denominado *Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System* (MIPSS), que ha sido presentado como proyecto del grupo Italiano y del IWG-MRT y valido para mielofibrosis primarias

En este índice se estudia el impacto de algunas mutaciones en el pronóstico de la MFP. Una de las conclusiones preliminares del grupo es que este índice pronóstico puede ayudar a hacer una medicina más personalizada para cada paciente con MF primaria.

Tabla IV. Mutation-Enhanced Internacional 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.		

2.- Comorbilidades.

La comorbilidad define las circunstancias patológicas observadas en un sujeto que no tienen relación con la causa de la enfermedad principal. Los pacientes con mielofibrosis suelen tener comorbilidades asociadas en grado variable y su presencia tiene impacto pronóstico tanto en forma de mortalidad no relacionada con la enfermedad como en términos de supervivencia global (SG).

La aplicación de tests que valoren de forma objetiva la comorbilidad es especialmente relevante en los pacientes con mielofibrosis de riesgo bajo, ya que permite identificar un subgrupo de pacientes en los que la probabilidad de transformación es muy baja, sin embargo su esperanza de vida está acortada por la presencia de comorbilidades. Este subgrupo de pacientes no se benefician de un tratamiento curativo como el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, pero si podrían beneficiarse del tratamiento de sus comorbilidades.

La aplicación de medidas terapéuticas adaptadas al contexto está muy influenciada por las expectativas vitales del paciente que pertenece a un segmento de edad avanzada. En la práctica diaria, el clínico se enfrenta a la toma de decisiones basadas no sólo en criterios clínicos, sino también en un

conjunto complejo de variables interrelacionadas, que influyen tanto en la decisión subjetiva de tratar o no, como en la alternativa a emplear nuevos fármacos que modifican la calidad de vida.

Es importante pues en la valoración de los pacientes, incluir escalas subjetivas de valoración de comorbilidades que nos permitan identificar pacientes cuyo adecuado manejo sintomático puede tener especial impacto en la morbi/mortalidad no relacionada con la enfermedad.

A pesar de no disponer de puntos de corte para categorizar la carga de enfermedad, probablemente el CIRS (Cumulative Illnes Rating Scale), sea actualmente la mejor herramienta para evaluar comorbilidad en ancianos.

El CIRS fue descrito en 1968 por Linn et al, y revisado posteriormente por Miller et al en 1992, renombrándolo como CIRS-G (Cumulative Illnes Rating Scale Geriatric) al recoger los principales problemas de senilidad [8]. Ha sido validado en atención primaria, en medio residencial, en nonagenarios y en ancianos hospitalizados, y se ha demostrado su capacidad predictiva de mortalidad y hospitalización, lo cual es especialmente útil a la hora de valorar el inicio de tratamiento en pacientes con gran comorbilidad. Esta escala puede predecir el riesgo de hospitalización y por lo tanto la imposibilidad de acudir a una consulta o la adherencia al tratamiento. Pero dada la variabilidad en los resultados comunicada en diversos estudios, resulta controvertido predecir la aparición de efectos adversos en función de la comorbilidad.

Lo que si parece claro es la importancia de identificar a pacientes con altas puntuaciones ya que requerirán seguimientos más estrechos y en ocasiones ajustes de dosis.

Recientemente, se ha publicado una guía de puntuación de esta escala, con una reproducibilidad intra-observador de 0,83 e inter-observador de 0,81, presentando buena correlación con datos clínicos, estancia hospitalaria, uso de fármacos, discapacidad, depresión y estado cognitivo. Es un índice de sencilla utilización, porque su estructura se ajusta a la práctica clínica habitual, aunque necesita de la historia clínica, exploración y pruebas de laboratorio para una correcta aplicación. Evalúa 14 sistemas corporales e identifica la severidad de cada uno de ellos del 0 al 4 utilizando una descripción pormenorizada de cada una de las categorías (Tabla IV).

Tabla IV. Escala de puntuación acumulativa de enfermedad en geriatría (CIRS-G) [8].

VARIABLES:

0: Sin problema

1: Problema actual leve o en el pasado problema significativo

2: Discapacidad moderada, o morbilidad que requiere tratamiento de primera línea

3: Discapacidad constante/severa o problemas crónicos de difícil control

4: Problema extremadamente severo que requiere de atención inmediata o insuficiencia orgánica terminal, o severa alteración en la función.

SISTEMAS:

- Cardiaco
- Vascular
- Hematopoyético
- Respiratorio
- Ojos, oídos, nariz, garganta y laringe
- Gastrointestinal superior
- Gastrointestinal inferior
- Hígado
- Renal
- Genitourinario
- Musculoesquelético
- Neurológico
- Endocrino/metabólico y mamario
- Enfermedad psiquiátrica

CLASIFICACIÓN

Índice de severidad valora:

-Puntuación total/total de categorías endosadas,

-Número de categorías en el nivel tres de severidad

-Número de categorías en el nivel cuatro de severidad

Clase I	≥ 1 condición de enfermedad con un grado de severidad de Greenfield* de uno o menor.

Clase II	≥ 1 condición
Clase III	1 condición de enfermedad con severidad grado tres.
Clase IV	≥ 2 condiciones de enfermedad con severidad grado tres o ≥ 1 condiciones de enfermedad con severidad grado cuatro.

Grado de severidad de Greenfield:

1. Enfermedad cardiaca de origen isquémico u orgánico
2. Arritmias primarias
3. Enfermedad cardiaca de otra etiología que no sea orgánica o isquémica
4. Hipertensión
5. Enfermedad vascular cerebral
6. Enfermedad vascular periférica
7. Diabetes mellitus
8. Anemia
9. Enfermedad gastrointestinal
10. Enfermedad renal
11. Enfermedad respiratoria
12. Enfermedad hepatobiliar
13. Parkinsonismo y enfermedades neurológicas no vasculares
14. Enfermedades músculo- esqueléticas
15. Cáncer

Bibliografía.-

1.- Barbui T, Barisi G, Bigegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2011;29:761-70.

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

3.- Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: A study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010;115:1703-08.

4.- Tefferi A, Siragusa S, Hussein K, et al. Transfusion-dependency at presentation and its acquisition in the first year of diagnosis are both equally detrimental for survival in primary myelofibrosis: Prognostic relevance is independent of IPSS or karyotype. *Am J Hematol* 2010;85:14-17.

5.- Hussein K, Pardanani AD, Van Dyke DL, et al. International Prognostic Scoring System-independent cytogenetic risk categorization in primary myelofibrosis. *Blood* 2010;115:496-99.

6.- Tefferi, A. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011;117:3494-3504.

7.- Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al: DIPSS Plus: A refined dynamic international prognostic scoring system for primary myelofbrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet cont, and transfusion status. J Clin Oncol 2011;29(4):392-7.

8.- Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. Psychiatry Res 1992;41(3):237-43.

6.- TRATAMIENTO.-

6.1.- TRASPLANTE ALOGÉNICO.- María Isabel Montero, José Manuel Puerta, José Ramón Molina.

1) Introducción.

La mielofibrosis primaria (MFP) es una enfermedad mieloproliferativa que se origina a nivel de la célula madre leucémica y que se caracteriza por citopenias, hematopoyesis extramedular, hiperplasia megacariocítica, fibrosis reactiva en la médula ósea y síntomas sistémicos resultantes de elevados niveles de citoquinas inflamatorias y proangiogénicas. Una forma de mielofibrosis indistinguible desde el punto de vista clínico de la MFP puede aparecer durante la evolución de otros síndromes mieloproliferativos crónicos tipo Policitemia Vera o Trombocitemia Esencial. La mediana de edad al diagnóstico es de 67 años y sólo un 13% de los pacientes son menores de 50 años en el momento del diagnóstico. El descubrimiento de la mutación V617F JAK2 impulsó la investigación en mielofibrosis, tratada hasta entonces con éxito limitado con fármacos antiproliferativos tipo hidroxiurea o interferón, antiangiogénicos como talidomida o lenalidomida, andrógenos o esteroides así como soporte transfusional en el caso de anemia concomitante, teniendo como objetivo terapéutico sus manifestaciones clínicas, pero no la patología en sí. En noviembre de 2011, fue aprobado el primer inhibidor JAK 1/2 (ruxolitinib), que resultó muy eficaz para el control de la esplenomegalia y la sintomatología constitucional y único tratamiento farmacológico, que a dia de hoy, ha demostrado aumento de la supervivencia global El trasplante alogénico es la única opción curativa para la mielofibrosis en la actualidad. La eficacia terapeútica es debida parcialmente al efecto antineoplásico del tratamiento de acondicionamiento y al efecto aloinmune injerto contra leucemia. Sin embargo, su papel es objeto de controversia dada la edad avanzada de los pacientes así como la elevada mortalidad en relación con el procedimiento (15-30%) y la morbilidad significativa en relación con la enfermedad injerto. Los avances en los cuidados de soporte, regímenes de acondicionamiento, profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y en la selección del donante no relacionado a través del tipaje HLA de alta resolución han mejorado la seguridad y el pronóstico de los pacientes.

2) Pacientes candidatos a trasplante.

El Sistema Pronóstico Internacional (IPSS) divide a los pacientes en cuatro categorías de riesgo asociadas a distinta supervivencia según la presencia de los siguientes factores: porcentaje de blastos, leucocitosis, anemia, edad y presencia de sintomatología constitucional. Otro índice dinámico pronóstico (DIPSS plus), explicado anteriormente en el capítulo 5 incorpora otras variables a lo largo del desarrollo de la enfermedad: dependencia transfusional, alteraciones citogenéticas y trombocitopenia. Los pacientes de bajo riesgo presentan una mediana de supervivencia de 15.4 años, los de riesgo intermedio-1 de 6.5 años, los de riesgo intermedio-2 de 2,9 años y los de alto riesgo de 1,3 años.

Según la propuesta de la Red Europea de Leucemia, 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 anteriormente denominados como intermedio-2 o de alto riesgo y con edad inferior a 65 años en los que se plantea una estrategia terapéutica curativa. 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. Además, a falta de más evidencia, nuevos enfoques evalúan la posibilidad del trasplante en pacientes de riesgo Intermedio 1 o bajo riesgo, pero con mutaciones de alto riesgo como ASXL.

3) Pronóstico del paciente con mielofibrosis sometido a trasplante.

Está determinado por una serie de factores [(1)]:

1.-Factores relacionados con el paciente.

La edad superior a 57 años, el deterioro del estado general así como un elevado índice de comorbilidad constituyen factores pronósticos adversos.

2.-Factores relacionados con la mielofibrosis.

La anemia con dependencia transfusional y la trombocitopenia parecen relacionarse con peor supervivencia tras el trasplante [(2)]. Los resultados son contradictorios para los otros parámetros contenidos en los índices pronósticos [(3)] o para otras características de la enfermedad (estado mutacional V617F JAK2 y grado de fibrosis medular) aunque 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. En los pacientes con edad avanzada [(4)], se consideran factores adversos para el trasplante una historia transfusional en la que el

paciente haya recibido más de 20 unidades de hematíes así como el tamaño del bazo superior a 22 cm.

Si bien la esplenectomía previa al trasplante se asocia con una recuperación hematológica más rápida en el periodo postrasplante, la alta tasa de complicaciones perioperatorias, su interferencia en la reconstitución inmune del paciente trasplantado y el mayor riesgo de transformación leucémica observado no la hacen recomendable en la práctica clínica rutinaria en pacientes candidatos a trasplante alogénico.

4) Factores relacionados con el trasplante.

- Donante. Se han comunicado resultados similares para donantes hermanos HLA idénticos y para aquéllos no relacionados con compatibilidad en antígenos HLA superior a 10/10 [5,6]. La utilidad de los trasplantes de cordón umbilical o de donante haploidéntico no está bien establecida aunque los resultados son esperanzadores [7].

- Tratamiento de acondicionamiento. 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 (niveles entre 800-900 ng/ml) y ciclofosfamida aunque la mediana de edad de los pacientes con mielofibrosis excluye a la mayoría para este procedimiento. El acondicionamiento de intensidad reducida extiende la probabilidad de trasplante a un grupo de pacientes con elevada edad al diagnóstico y significativa comorbilidad. Los regímenes incluyen fludarabina y ciclofosfamida con o sin tiotepa o fludarabina y melfalán con la adición en casos de donantes no relacionados de linfoglobulina antitimocítica o alemtuzumab .

Los pacientes con mielofibrosis tienen más de desarrollar enfermedad venooclusiva por daño endotelial sinusoidal hepático [8] ya que por su enfermedad pueden presentar una función hepática deteriorada debido a infiltración extramedular hepática y a toxicidad relacionada con el tratamiento. La frecuencia de síndrome de obstrucción sinusoidal hepático oscila entre el 0 y el 35% según las series. Es necesario realizar una evaluación cuidadosa hepática pretrasplante y asegurar profilaxis para dicha enfermedad.

- Fallo de injerto. La incidencia comunicada de fallo de injerto oscila entre el 5 y el 25% y parece relacionarse con niveles aumentados en plasma de TNF alfa. La dificultad en la recuperación de cifras hematimétricas en el periodo postrasplante es más frecuente en pacientes con gran esplenomegalia.

- EICH. El elevado nivel de citoquinas inflamatorias que presenta esta enfermedad podría afectar a la interacción entre células dendríticas y linfocitos T promoviendo EICH. Si bien los datos publicados son variables y dependen del tipo de acondicionamiento utilizado y de la estrategia inmunoprofiláctica, los pacientes con mielofibrosis presentan tasas más elevadas de EICH tanto aguda como crónica.

5) Monitorización de enfermedad mínima residual tras el trasplante.

La mutación V617F JAK2 está presente en aproximadamente el 45-68% de los casos. Dicha mutación podría emplearse como marcador de enfermedad mínima residual tras el trasplante con objeto de instaurar inmunoterapia (infusión de linfocitos del donante) anticipándonos a una posible recaída [(9)]. Los pacientes que alcanzan negatividad para la PCR en los primeros 6 meses postrasplante tienen un riesgo de recaída del 5% mientras que los que permanecen con PCR positiva recaen en un 35%. La infusión de linfocitos del donante puede plantearse en estos casos de forma preventiva, con tasas de respuesta molecular completa de hasta el 68%.

Existe escasa información acerca de la posibilidad de un segundo trasplante en pacientes en recaída. Si bien los datos son alentadores, no hay que subestimar la toxicidad de un segundo procedimiento teniendo en cuenta además la edad mediana avanzada de estos enfermos.

6) Posible impacto de la terapia con inhibidores JAK1/2 en el trasplante alogénico.

La utilización de inhibidores JAK1/JAK2 podría incidir favorablemente en la selección del paciente para trasplante, ya que producen una reducción de la esplenomegalia, un incremento ponderal y una mejoría del estado general [(10)]. Por otro lado, su uso provoca que se difiera el momento del trasplante y, dado que no mejoran la dependencia transfusional, provocaría que los pacientes alcanzaran el procedimiento con mayor sobrecarga férrica. De momento esta práctica se lleva a cabo dentro de los ensayos clínicos siendo todavia desconocida la influencia de estos fármacos sobre la toxicidad del tratamiento de acondicionamiento y en el prendimiento del injerto aunque podría ser beneficioso al disminuir el nivel de citoquinas inflamatorias. Su empleo postrasplante podría reducir la tasa de enfermedad injerto contra huésped y de recaídas pero lamentablemente podría interferir con la reconstitución linfoide e incrementar la frecuencia de infecciones

7) Conclusiones.

La decisión de trasplantar a un paciente con mielofibrosis debe valorarse de forma individualizada en enfermos con supervivencia inferior a 5 años teniendo en cuenta factores como la edad, el índice de comorbilidad, el estado de la enfermedad, el riesgo de transformación leucémica, la dependencia transfusional y su sobrecarga férrica secundaria así como las características del donante. Todo ello debe realizarse de forma conjunta con el paciente que debe asumir los posibles riesgos y beneficios. El tipo de acondicionamiento y la inmunoprofilaxis deben ser seleccionados adecuadamente teniendo en cuenta el mayor riesgo de enfermedad venooclusiva, de fallo de injerto y de enfermedad injerto contra huésped. La utilización de inhibidores JAK1/2 podría tener un papel en la estrategia trasplantadora tanto en la fase previa como en el periodo postrasplante aunque se requieren estudios más amplios.

Bibliografía.-

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

2.- 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.

3.- Scott BL, Gooley TA, Sorror ML, et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119(11):2657-2664.

4.- Samuelson S, Sandmaier BM, Heslop HE, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis in 30 patients 60-78 years of age. *British Journal of Haematology*;153(1):76-82.

5.- Kröger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2009;114(26):5264-5270.

6.- Kerbauy DM, Gooley TA, Sale GE, et al. Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced

polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(3):355-365

7.- Liu H, Rich ES, Godley L, et al. Reduced intensity-conditioning with combined haploidentical and cord blood transplantation results in rapid engraftment, low GVHD, and durable remissions. *Blood* 2011;118(24):6438-6445.

8.- Wong KM, Atenafu EG, Kim D, et al. Risk factors for early hepatotoxicity and its impact on survival in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2011 (ASH Annual Meeting Abstracts);118:Abstract 1951.

9.- Kröger N, Klyuchnikov E, Wolf D, et al. Donor lymphocyte infusion and second transplantation as salvage treatment for relapsed myelofibrosis after reduced-intensity allografting. *Blood* 2011(ASH Annual Meeting Abstracts); 116:Abstract 1300.

10.- Stübig T, Alchalby H, Ditschkowski M, et al. Jak inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis. *Leukemia* 2014;28:1736-1764.

6.2.- ANEMIA.- José Joaquín Ruiz, Ana Isabel Arribas, Ricarda García.

La mayoría de los datos mencionados se basan en estudios con series cortas de pacientes, muchos de ellos observacionales y retrospectivos, por lo que la evidencia disponible se debe considerar de grado C (GRADE) a no ser que el texto se mencione un grado superior.

1) Soporte transfusional

La anemia, según la OMS, corresponde a un valor de hemoglobina (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 mielofibrosis debutan con unos niveles de Hb <10 gr/dL y el 20% presentan una Hb <8 gr/dL.

- Los efectos de la anemia crónica se han estudiado mejor en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) que en pacientes con mielofibrosis (MF), aunque las conclusiones podrían ser en principio extrapolables: deterioro significativo del estado funcional de los pacientes con edad avanzada y peor pronóstico en aquellos que además asocian comorbilidad cardiaca, ya que la anemia incrementa el gasto cardiaco, conduce a una hipertrofia ventricular y empeora los síndromes coronarios. Varios estudios que han evaluado la calidad de vida de pacientes con anemia crónica han concluido que los pacientes con anemia significativa presentan también una reducción global en la calidad de vida en comparación con controles sanos de la misma edad y sexo.
- Las causas de la anemia en la MF son múltiples e incluyen: reducción de la eritropoyesis medular, eritropoyesis inefectiva (incluyendo las alteraciones en el microambiente medular y las alteraciones en el metabolismo férrico mediadas por la hepcidina), hiperesplenismo, sangrado (disfunción plaquetaria e hipertensión portal), hemólisis autoinmune, anemia dilucional por hiperplasmemia y efectos de las mutaciones del gen MPL.
- El frotis de sangre periférica, en lo que se refiere a serie roja, es bastante característico: anisocitosis, poiquilocitosis, dacriocitosis, eritroblastosis y policromasia.
- La transfusión de concentrados de hematíes (CH), como en la mayor parte de los escenarios clínicos donde se utiliza, no ha demostrado su

eficacia en ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo su uso es estándar en pacientes con MF y síndrome anémico y debe ser individualizado para cada paciente.

- La transfusión de CH, probablemente, esté indicada en todos los pacientes con Hb <7 gr/dL y no indicada en niveles de Hb >10 gr/dL. Este umbral se debe modular en función de la calidad de vida percibida por el paciente y de la existencia o no de comorbilidad cardiaca, respiratoria, vascular periférica o neurológica, que podría hacer necesario mantener una concentración de Hb pretransfusional próxima a 10 g/dL.
- Una de las complicaciones de las transfusiones de CH crónicas es la alosensibilización eritrocitaria, que puede dificultar la selección de unidades compatibles. Por ello, al igual que en cualquier paciente que requiera transfusiones crónicas de CH, sería interesante realizar una selección de unidades con la mayor compatibilidad posible en los antígenos eritrocitarios más inmunogénicos (D, C, E, c, e, Kell).
- Tras la aparición de la anemia la mayoría de los pacientes sufren una progresiva disminución de la concentración de hemoglobina. Un adulto de peso medio sin eritropoyesis efectiva suele requerir la transfusión de 4 a 6 unidades de CH mensuales.
- Como en cualquier paciente con anemia crónica se debe realizar una evaluación inicial de la misma donde se determinen posibles causas concomitantes y tratables dicha anemia: perfil férrico, B12, folatos, perfil tiroideo, función renal, despistaje de hemólisis autoinmune mediante prueba de Coombs, etc.
- Se debe tener especial precaución en las ferropenias detectadas en pacientes con mielofibrosis post-policitémicas, ya que un tratamiento agresivo de las mismas podría elevar el hematocrito del paciente a límites peligrosos para el desarrollo de un evento tromboembólico. En estos casos podría ser prudente realizar profilaxis antitrombótica (siempre que no esté contraindicada por la coexistencia de fenómenos hemorrágicos) con heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante la terapia férrica.
- En pacientes con ferropenia podría ser más efectiva la ferroterapia intravenosa, ya que la coexistencia de la elevación de la hepcidina por el trastorno inflamatorio crónico inhibe la absorción oral de hierro. El uso en estos casos de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) será discutido en el punto correspondiente.

Recomendaciones:

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 (Nivel de evidencia 2, Grado B).[1]

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.

2) Agentes estimulantes de la eritropoyesis.

La eficacia de los AEEs parece limitarse al subgrupo de pacientes con mala producción endógena de eritropoyetina en el contexto de una anemia moderada (Hb <10 gr/dl sin dependencia transfusional).

La experiencia con AEEs es limitada. Se han publicado pequeñas series cuya interpretación está dificultada por la heterogeneidad en la comunicación de resultados (distintos regimenes de AEEs, a menudo en combinación con otros tratamientos). El análisis multivariante de las series publicadas mostró que los niveles basales bajos de eritropoyetina endógena (<125 U/L) se asociaban a una respuesta favorable.

- En ausencia de esplenomegalia, el uso de AEEs (eritropoyetina, darbepoetina) podría ser una opción razonable en pacientes con Hb <10 mg/dL y niveles de eritropoyetina endógenos menores de 125 U/L. En pacientes con anemia sintomática y esplenomegalia los inmunomoduladores (IMIDs) podrían ser la opción más adecuada, ya que hay datos que alertan del riesgo de aumento del tamaño del bazo en el contexto del tratamiento con AEEs.
- La experiencia publicada con darbopoetina, se limita a una sola serie (Cervantes et al, 2006) de 20 pacientes que recibieron darbepoetina con una dosis semanal inicial de 150 mcg, escalando a 300 mcg tras 4–8 semanas en ausencia de respuesta. Se detectó respuesta en el 40%, con un 30% de respuestas completas. Las respuestas fueron observadas tanto en pacientes dependientes como en independientes de transfusión, pero solo en aquellos con niveles de eritropoyetina endógenos menores de 125 U/L. De todas formas la mediana de mantenimiento de la respuesta fue corta (12 meses).
- También existen datos acerca del uso concomitante de los AEEs con ruxolitinib. En un análisis de los 13 pacientes del COMFORT-II, con

tratamiento con AEEs, se encontró con que el tratamiento fue bien tolerado, con un perfil de seguridad similar al de ruxolitinib sin combinar. Además la combinación no afectó a la eficacia del ruxolitinib para reducir la esplenomegalia.[2]

- Los AEEs también podría utilizarse en caso de enfermedad renal previa del paciente (GFR <60 ml/min/1.72 m^2) a dosis más bajas (Darbepoetina 0.45 mcg/kg/semanal) en los escasos pacientes en lo que se sospechara que la enfermedad renal de base pudiera jugar un papel determinante en el desarrollo de la anemia. En estos casos podría estar indicado un tratamiento de prueba de al menos un mes de duración a las dosis ya mencionadas antes de pasar a las dosis más altas propias del tratamiento específico de la MF.

Recomendaciones:

a) Con los datos disponibles se podría considerar un tratamiento de prueba con AEEs en pacientes anémicos con niveles de eritropoyetina endógenos menores de 125 U/L en ausencia de esplenomegalia significativa, <5 cm bajo reborde costal. (Nivel de evidencia 2, grado B).

b) La EPOr debería iniciarse a dosis de 10.000 U tres veces en semana (o darbepoetina 150 mcg semanal), escalando a 20.000 U tres veces en semana (o darbepoetina 300 mcg semanal) si no hay respuesta. El tratamiento debería suspenderse tras 3-4 meses si no se objetiva respuesta (Nivel de evidencia 2, grado B).

c) El uso de los AEEs se desaconseja en presencia de esplenomegalia mayor de 5 cm. bajo el reborde costal debido al riesgo de exacerbación de la misma.

3. Andrógenos

Los efectos de los andrógenos (esteroides anabolizantes) sobre la eritropoyesis se conocen desde hace más de medio siglo. Los andrógenos serían los fármacos de elección para el tratamiento de la anemia de la MF en caso de que el paciente presente niveles adecuados de Epo endógena y/o esplenomegalia acompañante (>5 cm bajo el reborde costal) y/o fallo del tratamiento inicial con AEEs. También podrían utilizarse en primera línea en caso de que los requerimientos transfusionales sean mayores de 2-3 U de CH mensuales. La tasa de respuesta está en torno al 33% (del 29% al 57% según las series).

- En una serie de 23 pacientes, la tasa de respuesta fue del 92% en los casos con cariotipo normal, comparada con el 22% cuando coexistían anomalías cromosómicas y, en general, responden mejor los pacientes que no tienen comprometida severamente la eritropoyesis.
- En nuestro medio el anabolizante más utilizado es el danazol, un andrógeno sintético atenuado, que ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes anémicos con MF, incluyendo el beneficio adicional de disminuir la esplenomegalia y mejorar la cifra de plaquetas en algunos pacientes.
- Aunque los efectos secundarios de los anabolizantes son bien conocidos (retención de fluidos, aumento de la libido, hirsutismo, alteración de la bioquímica hepática, tumores hepáticos…), el tratamiento con danazol suele ser muy bien tolerado (en el estudio de Cervantes et al, 2005 en el que se basan estas observaciones solo dos pacientes abandonaron el estudio por toxicidad, uno por colestasis hepática y otro por adenocarcinoma prostático).
- Se recomienda una monitorización mensual de la bioquímica hepática al menos durante los 6 primeros meses de tratamiento (incluyendo ecografía hepática semestral) y un despistaje de cáncer de próstata en pacientes varones (que incluya al menos tacto rectal y niveles de PSA).
- Además del danazol se han publicado datos sobre la actividad de otros andrógenos, incluyendo nandrolona, enantato de testosterona, (400–600 mg IM semanal), fluoximesterona (10 mg/8-12h), oximetalona y etiocolanolona, con tasa de respuesta similares en eficacia (15-25%) y en duración (1-2 años) aunque con mayores efectos secundarios. Los andrógenos no presentan resistencia cruzada entre ellos, pudiendo plantearse cambio de fármaco en los pacientes con buena tolerancia que no hayan respondido al danazol.
- La combinación con prednisona ha sido estudiada sobre todo con fluoximesterona (prednisona 30 mg/día manteniéndolo 1 mes con retirada a partir de entonces en los respondedores manteniendo el andrógeno).
- Se debe advertir de los efectos virilizantes de los fármacos en los casos en que se utilicen en mujeres.
- Existen escasos datos de la asociación de andrógenos con ruxolitinib, aunque la experiencia anecdótica que se tiene es buena.

Recomendaciones:

a) Se debería considerar tratamiento con danazol en aquellos pacientes con MF con dependencia transfusional. La dosis dependen 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. (Nivel de evidencia 2, Grado B).

b) En estos pacientes se debe monitorizar la función hepática mensualmente durante el período inicial. La monitorización debe incluir ecografía hepática semestral para detectar la posible aparición de tumores hepáticos. (Nivel de evidencia 2, Grado C).

c) Los pacientes varones deben ser sometidos a despistaje de cáncer de próstata antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, mediante tacto rectal y monitorización de niveles de PSA (Nivel de evidencia 2, Grado B).

d) Las pacientes de sexo femenino deben ser adecuadamente informadas de los efectos virilizantes del tratamiento.

e) Si no existe respuesta en los primeros seis meses se puede plantear cambio de anabolizante, p ej. Fluoximesterona 10 mg/oral dos veces al día.

f) 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.

4. IMIDs

Los fármacos inmunomoduladores, (talidomida, lenalidomida y pomalidomida), antagonizan *in vitro* la angiogenesis y la expresión del TNF e IL-6, facilitando la acción de IL-2 y de IFN-γ y aumentando la proliferación y la actividad de linfocitos T y NK. De todas formas aún no se conoce de forma precisa su mecanismo de acción *in vivo.* Las tres drogas han sido utilizadas en pacientes con MF y todas han mostrado (en mayor o menor grado) un efecto beneficioso, sobre todo en lo referente a mejoría en los niveles de hemoglobina y consecución de independencia transfusional.

- La talidomida como agente único a dosis convencionales ha sido evaluada principalmente en pacientes que ya habían recibido tratamientos previos para su patología. En esta serie de estudios del 20 al 50% de los pacientes obtuvieron algún tipo de beneficio de

dicho tratamiento que incluían mejoría de los niveles de hemoglobina, independencia transfusional, mejoría de los síntomas constitucionales, reducción del tamaño del bazo y mejoría en la cifra de leucocitos y/o plaquetas. En estos estudios poco pacientes toleraron dosis más altas de 400 mg/día (dosis media tolerada de 100 mg/día en el estudio más amplio), debido a los efectos secundarios habituales de la talidomida. Además se constató una alta tasa de abandono del tratamiento (hasta del 51% en los primeros 3 meses, con una mediana de duración del tratamiento de sólo 16 semanas). En algunos pacientes se constató aumento extremo de las cifras de plaquetas y leucocitos.

- Con objeto de mejorar la tolerancia a la talidomida un estudio prospectivo utilizó dosis bajas de talidomida (50 mg/día) en pacientes con MF sintomática combinada con 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). La mayoría de los pacientes fueron capaces de completar al menos 3 meses de tratamiento, debido a una mejor tolerancia al mismo. Se constató mejoría de la anemia en el 62% de los casos e independencia transfusional en el 40% de los pacientes transfusión-dependientes. También hubo mejoría en otros parámetros (contaje plaquetario, mejoría de la esplenomegalia). Además con una mediana de seguimiento de 25 meses la respuesta hematológica la mantenía el 28% de los pacientes.
- La lenalidomida (usualmente 10 mg/día), combinada o no con prednisona, ha conseguido unos resultados equiparables a los obtenidos con talidomida (20-30% de mejoría en niveles de Hb) con mejor tolerancia. La mielosupresión (sobre todo neutropenia) ha sido el efecto adverso más descrito y limitante con el uso de la lenalidomida en todos los ensayos revisados. La mayor respuesta se consiguió en los pacientes que toleraron tratamientos mayores a 6 meses, algunos de los cuales fueron capaces de mantener la respuesta varios meses después de la suspensión de la lenalidomida. También es interesante mencionar que algunos pacientes que no mostraron respuesta a la talidomida sí la mostraron con el cambio a lenalidomida.
- Se han comunicado casos de MF con deleción 5q tratados con lenalidomida (10 mg/día) que han alcanzado remisión hematológica completa. Sería por tanto conveniente determinar la presencia de dicha anomalía citogenética en todos los casos de MF.

- Tanto con talidomida como con lenalidomida se han comunicado casos de enfermedad tromboembólica venosa, de forma similar a cuando estos fármacos han sido utilizados en otras indicaciones.
- La pomalidomida, con o sin un curso corto de prednisona, ha mostrado actividad en el control de la anemia, en varios ensayos en fase II, con respuestas del 53% en pacientes JAK2 V617F positivos, con esplenomegalia <10 cm bao el reborde costal y <5% blastos circulantes, siendo del 0% en pacientes sin mutación del JAK2 o esplenomegalia ≥10 cm bajo el reborde costal o ≥5% blastos circulantes. De forma llamativa, la presencia de basofilia inducida por polamidomida predecía la respuesta (38% vs 6%). Estos resultados están pendientes de confirmar en el ensayo de fase III RESUME. A diferencia de talidomida o lenalidomida los efectos adversos relacionados con mielosupresión o neuropatía son raros. No obstante, las dosis altas de pomalidomida (2 mg/día) se asociaron con inmunosupresión y en 4 de 30 pacientes que recibieron tratamiento por un año o más desarrollaron neuropatía sensorial grado I.

Recomendaciones:

a) Con los datos existentes se podría plantear tratamiento con IMIDs en pacientes con anemia sintomática que no hayan respondido o en los que no esté indicado el tratamiento con AEEs o andrógenos.

b) El uso de talidomida a bajas dosis (50 mg/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^3 ó plaquetas <100.000/mm^3).

c) Si el paciente presenta neuropatía previa o no tolera talidomida se podría utilizar lenalidomida (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).

d) En presencia de deleción 5q se debería utilizar de elección lenalidomida. Sería interesante realizar FISH para detectar presencia de dicha alteración en todos los casos de MF primaria o secundaria.

e) La pomalidomida podría ser en un futuro próximo el IMID de elección en pacientes JAK2 V617F positivos, con esplenomegalia <10 cm. bajo el reborde costal y <5 % blastos circulantes.

f) Concomitantemente al uso de cualquier IMID se debería utilizar ácido acetilsalicílico 100 mg/día/oral en pacientes con plaquetas >50.000/mm^3, para prevenir episodios de enfermedad tromboembólica venosa, siempre que no coexistieran fenómenos hemorrágicos clínicamente significativos. Podría considerarse prevención antitrombótica con HBPM en casos con riesgo trombótico especialmente alto.

g) Algunos autores recomiendan asociar IMIDs a los pacientes en tratamiento con ruxolitinib y anemia persistente.

5) Interferón.

El Interferón alfa (IFN-α) tiene múltiples efectos reguladores sobre la hematopoyesis, incluyendo la reducción de la proliferación de fibroblastos y de progenitores hematopoyéticos, incluyendo un descenso de la densidad y tamaño de los megacariocitos, de la señalización intracelular mediada por la trombopoyetina, y la reducción de los niveles de PDGF, todos los cuales desempeñan un importante papel en la patogenia de la MF. Además su uso es eficaz y habitual en el tratamiento de otras neoplasias mieloproliferativas crónicas (LMC, PV, TE). Sin embargo la exploración de su papel en el tratamiento de la MF se abandonó precozmente debido a la aparición de toxicidades no aceptables en los ensayos iniciales junto a una eficacia muy escasa. En la última década, la aparición del IFN-α pegilado (Peg-INF-α), que se asocia a un mejor perfil de tolerabilidad, ha reavivado el interés por su uso. El Peg-IFN-α tiene un grupo polietilenglicol (Peg) añadido a la molécula lo que implica una vida media plasmática prolongada, permitiendo la administración semanal de la medicación, reduciendo su toxicidad e incrementando la estabilidad y la solubilidad del fármaco.

- El intergrupo francés publicó recientemente su experiencia en 62 pacientes tratados con Peg-IFN-α2a, 29 mielofibrosis primarias, 19 MF post-PV y 14 MF post-TE. Los resultados fueron muy prometedores: la anemia mejoró en el 64% de los pacientes (con un 91% de RC), la reducción del tamaño del bazo se observó en un 46% (con un 50% de RC), los síntomas constitucionales en un 82%, las alteraciones leucocitarias en 73% (100% de RC) y las alteraciones plaquetarias en un 78% (90% de RC). En algunos pacientes el efecto beneficioso se mantuvo durante años.
- El grupo de Nueva York (Silver y cols) ha explorado el uso del IFN-α en pacientes con MF prefibrótica con resultados muy prometedores, aunque en el grupo de pacientes estudiados la mediana de la Hb era 11.5 gr/dL, por lo que no se pueden extraer conclusiones de este estudio en cuanto a la respuesta de la anemia.

- Existe cierta polémica entre el uso del Peg-IFN-α2a y Peg-IFN-α2b. Ambos han sido utilizados durante años en el tratamiento de neoplasias mieloproliferativas, sin que existan estudios controlados que definan adecuadamente su perfil de tolerancia y eficacia. Existen datos de un meta-análisis sobre su uso en pacientes con hepatopatía por virus C que muestra una mayor eficacia (en términos de respuestas virológicas más sostenidas) del Peg-IFN-α2a. En dicho meta-análisis no se ha demostrado diferencias en cuanto a su perfil de seguridad, aunque parece existir un consenso entre los clínicos con más experiencia en el uso de estos fármacos acerca de la mejor tolerancia del Peg-IFN-α2a frente al Peg-IFN-α2b. El hecho de que estas diferencias se deban a que la molécula Peg-IFN-α2b tenga un enlace uretano más inestable entre el Peg y el IFN, y que ello lo haga más propenso a la hidrólisis tras la administración subcutánea, con más rápida liberación y menor vida media, y que ello implique una eficacia menos prolongada y mayor toxicidad, es actualmente objeto de debate. De todas formas la Guía Clínica británica recomienda usar preferentemente Peg-IFN-α2a con un nivel de evidencia 2, grado B.

Recomendaciones:

a) La evidencia disponible podría sugerir que el uso de IFN-α podría ser beneficioso en pacientes con esplenomegalia ≤10 cm. bajo el reborde costal, ausencia de leucopenia o trombocitopenia marcada, y poca fibrosis medular (grado 1-2) En estos pacientes, se podría considerar IFN-a a dosis bajas y con una duración de tratamiento al menos ≥12 meses. (Nivel de evidencia 2, Grado C).

b) Se recomienda el uso de Peg-IFN-α2a a dosis iniciales de 90 mcg/semana que se pueden aumentar hasta 180 mcg/semana si poca respuesta y buena tolerancia. Una vez conseguida la mayor respuesta se puede disminuir la dosis hasta 45 mcg/semana.

- En general: estudio de anemia y reponer los factores deficitarios: hierro (preferentemente iv). B12, fólico, hormonas tiroideas, eritropoyetina si IRC previa, etc...
- La transfusión de CH debe tener como objetivo procurar al paciente una buena calidad de vida, evitar que la Hb baje de 8 gr/dL, en muchas ocasiones los pacientes precisan niveles de Hb cercanos a 10 gr/dL.

Bibliografía.-

1.- 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. *Br J Haematol* 2014;167(3);418-20.

2.- Mascarenhas JO, Orazi A, Bhalla KN, et al. Advances in myelofibrosis: a clinical case approach. *Haematologica* 2013;98(10): 1499–1509.

3.- Gregory SA, Mesa RA, Hoffman R, et al. Clinical roundtable monograph. 2011. http://www.hematologyandoncology.net/files/2013/04/ho0911_sup221.pdf.

4.- Holle N, de Witte T, Mandigers C, et al. Thalidomide and lenalidomide in primary myelofibrosis. *Neth J Med* 2010;68(1): 293–98.

5.- Komrokji RS, Verstovsek S, Padron E, et al. Advances in the management of myelofibrosis. *Cancer Control* 2012;19(4 suppl):4-15.

6.- Mesa RA. The evolving treatment paradigm in myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* 2013: 54(2):242–51.

7.- Nguyen HM, Kiladjian JJ. Is there a role for the use of IFN-A in primary myelofibrosis?. *ASH Education Program Book* 2012:567–70.

8.- Pardanani A, Finje C, Abdelrahman RA, et al. Associations and prognostic interactions between circulating levels of hepcidin, ferritin and inflammatory cytokines in primary myelofibrosis. *Am J Hematol* 2014;88(4):312-16.

9.- Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011;117(13):3494–3504.

10.- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2013;88(2):141–50.

11.- Silver RT, Kiladjian JJ, Hasselbalch HC. Interferon and the treatment of polycithemia vera, Essentials thrombocythemia and myelofibrosis. *Expert Rev Hematol* 2013;6(1);49-58.

12.- Gowin K, Thapaliya P, Samuelson J, et al. Experience with pegylated interferon -2a in advanced myeloproliferative neoplasms in an international cohort of 118 patients. *Haematologica* 2012;97(10): 1570–

6.3.- SOBRECARGA FÉRRICA Y QUELACIÓN EN MIELOFIBROSIS.- Juan Antonio López, Jesús González, Noelia María Mulero

1) Introducción.

Los pacientes con mielofibrosis, con bastante frecuencia desarrollan anemia, en algún momento a lo largo de su evolución. Esto es debido principalmente a la disminución de la reserva medular, eritropoyesis ineficaz, secuestro esplénico (esplenomegalia en ocasiones gigante) y a los fármacos inmunosupresores.

Debido al síndrome anémico, muchos de esos pacientes requerirán transfusiones de concentrados de hematíes, como tratamiento de soporte que indefectiblemente, conducirán a una sobrecarga férrica derivada del régimen transfusional y de la absorción incrementada de hierro. De forma similar a lo que ocurre en los síndromes mielodisplásicos, la sobrecarga férrica más significativa suele acontecer a partir de las veinte unidades de concentrados de hematíes.

Se ha descrito que los pacientes dependientes de transfusión pueden desarrollar disfunción cardíaca, hepática y endrocrinológica. Se tienen evidencias que relacionan el daño orgánico secundario a la dependencia transfusional, como un factor negativo para la supervivencia de pacientes con mielofibrosis primaria, y tanto es así, que por sí solo presenta relevancia independientemente de los factores incluidos en el International Prognostics Scoring System IPSS (edad >65, leucocitosis superior a 25.000/mm^3, hemoglobina inferior a 10 g/dl, blastosis periférica superior a 1% y síntomas constitucionales).

En última instancia, la sobrecarga férrica representa un factor de hepatotoxicidad precoz, y tiene impacto en la superviviencia de los pacientes que son sometidos a trasplante alogénico.

2) Mecanismos de daño orgánico

El daño orgánico relacionado con la sobrecarga férrica está mediado en gran parte por el depósito de hierro en órganos y tejidos y, en parte, por la

exposición crónica a hierro no unido a transferrina que, en última instancia da lugar a la formación de hierro plasmático lábil (LPI) y especias reactivas de oxígeno (radicales libres), que son capaces de dañar lípidos de membrana, proteínas y ácidos nucleicos, provocando apoptosis y mutagénesis. En particular, este LPI representa la fracción más tóxica del hierro no unido a transferrina, con capacidad de oxidación-reducción y es quelable. A lo largo del tiempo, estos niveles persistentemente altos de hierro plasmático lábil pueden comprometer la función orgánica y la supervivencia global.

El LPI es incorporado a las células, aumentando el pool de hierro lábil, generándose rápidamente radicales libres. De hecho, se conoce que el pool de hierro es uno de los principales reguladores de la producción de especies reactivas de oxígeno en las células.

Este stress oxidativo provoca la oxidación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, suprimiendo la capacidad de autorenovación de las células stem hematopoyéticas, disminuyendo éstas en número e incrementando su tasa apoptótica.

Al igual que otras neoplasias hematológicas, como los síndromes mielodisplásicos, la sobrecarga férrica secundaria a transfusiones es un problema frecuente que los especialistas en Hematología deben afrontar.

Muchos estudios recientes, de sobra conocidos, demuestran que pacientes con síndromes mielodisplásicos y dependencia transfusional, tienen una menor tasa de supervivencia, que aquellos independientes de transfusiones, que es directamente proporcional a grado de dicha dependencia transfusional.

Para limitar la toxicidad derivada del exceso de hierro, los pacientes suelen recibir terapia quelante de hierro. Los beneficios de dicha terapia quelante en pacientes con talasemia mayor y sobrecarga férrica están bien establecidos, de hecho, la terapia quelante ha demostrado una reducción de los niveles de hierro plasmático lábil y stress oxidativo en pacientes transfusión dependientes. También se han reportado estudios que sugieren que la administración de terapia quelante mejora la superviviencia.

3) Tratamiento quelante

Las opciones de tratamiento quelante para la sobrecarga férrica secundaria a transfusiones en pacientes con mielofibrosis, son extrapoladas desde otras patologías, como la anemia de células falciformes, talasemia y síndromes mielodisplásicos, donde su uso tiene bastante más de recorrido, sobre todo

en las dos primeras.

Actualmente no hay suficientes estudios que hayan examinado la efectividad en términos de respuesta hematológica, particularmente respuesta eritroide, junto con el perfil de seguridad en pacientes con mielofibrosis primaria. Los estudios existentes se basan en análisis retrospectivos o casos aislados, donde se ha visto que los pacientes con tratamiento quelante tienen una superviviencia superior a aquellos no quelados, sugiriendo beneficio clínico. Como factor limitante principal acusan la falta de potencia estadística al no ser ensayos prospectivos aleatorizados.

Propiedades	**Deferoxamina**	**Deferiprona**	**Deferasirox**
Unión Quelante:Hierro	1 a 1	3 a 1	2 a 1
Vía de administración	Subcutánea o intravenosa	Oral	Oral
Dosis habitual	20-50 mg/kg/día	25 mg/kg/8 horas	20-30 mg/kg/día
Pauta	Administrada entre 8-24 horas, de 5-7 días a la semana	Diaria, tres veces al día	Diaria, una vez al día
Efectos secundarios	Reacciones locales Alt. oftalmologicas Alt. auditivas Infecciones Pulmonares Neurológicas	Agranulocitosis / neutropenia Artralgias / artritis	Alteraciones gastrointestinales Insuficiencia renal
Ventajas	Experiencia de uso muy elevada. Resultados científicos disponibles	Datos que sugieren una mejor quelación de hierro en miocardio	Administración una vez al día. Adherencia al tratamiento.
Desventajas	Problemas de cumplimiento Toxicidad	Vigilancia hematimétrica frecuente Administración tres veces al día	Faltan estudios prospectivos. No hay datos de toxicidad a largo plazo.
Precio	€	€€	€€€

Tabla 1.- Comparación entre los diversos quelantes comercializados (adaptado de Kwiatkowski

JL et al. 2008)

Los datos actuales indican que el deferasirox es la principal opción disponible para la quelación oral de hierro. Se ha demostrado que esta molécula desciende el hierro no unido a transferrina, permitiendo un buen control de los niveles de ferritina, y tiene un perfil de tolerabilidad bastante aceptable, sin efectos adversos graves en pacientes con síndromes mielodisplásicos. Igualmente se ha visto que en este tipo de pacientes, que la terapia quelante induce una mejoría hematológica que conduce a una reducción signficativa de las transfusiones y en algunos casos a la independiencia transfusional. También se ha visto cierta mejoría en los recuentos de plaquetas y leucocitos en este marco de pacientes. Los mecanismos exactos de este tipo de respuesta no se conocen con exactitud, y están pendientes de ser aclarados. Se piensa que el deferasirox tiene un efecto sobre el microambiente medular y contra el clon patologico. La actividad inhibitoria de la via NF-kB le confiere capacidad de incrementar el glutation en las células de la serie roja, protegiéndolas frente al stress oxidativo.

La falta de evidencia científica actual, limita la recomendación de efectuar tratamiento quelante oral de rutina a todos los pacientes con mielofibrosis (nivel de evidencia 2, grado B), tal y como se recoge en la Guía de actuación clínica para el diagnóstico y manejo de la mielofibrosis (Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis) publicada en el British Journal of Hematology en el año 2012. Si bien, hay que considerar la particularidad de valorar el tratamiento quelante en aquellos pacientes que:

- Vayan a ser sometidos a trasplante alogénico. El nivel de ferritina séricos pretrasplante ha sido descritos por diversos grupos como una variable con impacto en la supervivencia, lo que indicaría quelación pretrasplante en aquéllos con niveles de ferritina elevados.

- Aquéllos que durante la evolución de la enfermedad presentan:

  - Número de transfusiones superior a 20 concentrados de hematíes.
  - Niveles persistentemente elevados de ferritina.
  - Datos de incrmento del hierro tisular en hígado o miocardio, medido por resonancia magnética.

Bibliografía.-

1.- Gattermann N, Finelli C, Della Porta M, et al. Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica* 2012;97(9):1364-71.

2.- Messa E, Carturan S, Maffè C, et al. Deferasirox is a powerful NF-kappa B inhibitor in myelodysplastic cells and in leukemia cell lines acting independently from cell iron deprivation by chelation and reactive oxygen species scavenging. *Haematologica* 2010;95(8):1308-16.

3.- Leitch HA, Chase JM, Goodman TA, et al. Improved survival in red blood cell transfusion dependent patients with primary myelofibrosis (PMF) receiving iron chelation therapy. *Hematol Oncol* 2010;28(1):40-8.

4.- Di Tucci AA, Murru R, Alberti D, et al. Correction of anemia in a transfusion-dependent patient with primary myelofibrosis receiving iron chelation therapy with deferasirox (Exjade, ICL670). *Eur J Haematol* 2007;78(6):540-2.

5.- Messa E, Cilloni D, Messa F, et al. Deferasirox treatment improved the hemoglobin level and decreased transfusion requirements in four patients with the myelodysplastic syndrome and primary myelofibrosis. *Acta Haematol* 2008;120(2):70-4.

6.- Elli EM, Belotti A, Aroldi A, et al. Iron Chelation Therapy with Deferasirox in the Management of Iron Overload in Primary Myelofibrosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6(1):e2014042.

7.- 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.

9.- Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007;109(10):4586-8.

6.4.- ESPLENOMEGALIA SINTOMÁTICA.- Francisca Hernández, Carmen Ferrer, María Soledad Durán.

La revisión actualizada en 2014 de la guía británica de estándares en terapia hematológica (BCSH) de pacientes con mielofibrosis primaria (MFP) o secundaria, recomienda la terapia con ruxolitinib en primera línea en pacientes no candidatos a alotransplante con esplenomegalia sintomática (grado de evidencia 1A) o síntomas constitucionales relacionados con mielofibrosis que deterioran la calidad de vida del paciente (grado de evidencia 1B), con independencia del estado mutacional JAK-2, adicionalmente, ruxolitinib estaría indicado para mejorar la hepatomegalia e hipertensión portal (HTP) secundaria a mielofibrosis (grado de evidencia 2B) [(1)]. Lo que modifica sustancialmente la edición previa de 2012, que recomendaba la terapia inicial con hidroxicarbamida , quedando ruxolitinib relegado a una segunda línea en pacientes con mielofibrosis refractarias [(2)].

1) Tratamiento citorreductor.

- Hidroxicarbamida.

La hidroxicarbamida, a pesar de ser el tratamiento citorreductor de clásico utilizado en mielofibrosis, muestra una eficacia muy limitada en el manejo de la 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).**Algo hay mal en esta frase, yo creo que es 10-17% en longitud, 50% en volumen del bazo**. En este sentido, debemos considerar que en el estudio CONFORT 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 500 mg/día/oral, incrementando la dosis según tolerancia hematológica [(3)].

Zarate Rivero, Gonzalo 6/2/15 17:45
Con formato: Fuente:Negrita, Color de fuente: Rojo, Español

- IMIDS.

Talidomida, lenalidomida y pomalidomida muestran también una eficacia muy limitada en reducción de la esplenomegalia (lenalidomida ≈20% y pomalidomida 11%). En este sentido, 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 sólo recomiendan su uso en pacientes con mielofibrosis y anemia sintomática y asociando AAS si plaquetas >50.000/mm^3 [3].

- Otros Agentes

Otras opciones que pueden plantearse en pacientes refractarios a hidroxiurea incluyen cladribina intravenosa (5mg/m2/día en infusión de 2h, durante 5 días consecutivos cada mes hasta un total de 4 a 6 ciclos), melfalán oral (2.5mg tres veces en semana) y busulfán oral (2-6 mg/día, con estricto control de cifras hematológicas). El interferón en cambio no es bien tolerado y tiene una eficacia limitada en la reducción de la esplenomegalia [3].

2. Radioterapia.

La irradiación esplénica debe considerarse como una alternativa terapéutica paliativa no exenta de riesgo, en los pacientes refractarios a hidroxiurea y no candidatos a esplenectomía y con pobres expectativas de supervivencia. La radioterapia se administra a 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 [3].

3. Esplenectomía.

Al igual que la irradiación esplénica, se trata de una alternativa terapéutica paliativa con alto riesgo de complicaciones derivadas del propio procedimiento quirúrgico, aumento de riesgo de infecciones y de mayor progresión de la enfermedad.

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 independencia transfusional, mejoría de la trombopenia y síntomas constitucionales.

La mortalidad perioperatoria es del 5-10%. Las complicaciones perioperatorias ocurren en el 25% de los casos, y se asocian a infecciones, trombosis venosas abdominales y hemorragias. En el 50% de los casos, hay complicaciones postoperatorias, que incluyen hemorragia en la zona

quirúrgica, trombosis, abcesos subfrénicos, hepatomegalia progresiva, trombocitosis y leucocitosis con exceso de blastos. La supervivencia media post-esplenectomía es de 12 a 24 meses [3]. No recomendamos la embolización arterial esplénica en pacientes con mielofibrosis por la falta de evidencia sobre seguridad y eficacia [3].

La trombopenia en los pacientes con mielofibrosis se asocia a un incremento del riesgo de transformación leucémica. Se ha visto que la mejora de esta trombopenia por la esplenectomía no influye en el riesgo previo a la intervención.

Antes de la esplenectomía se recomienda anticoagulación profiláctica y tratamiento citorreductor, recomendándose un recuento de plaquetas entre 200.000-400.000/mm^3. Tras la esplenectomía debemos mantener anticoagulación profiláctica durante primer mes para reducir el riesgo de complicaciones trombóticas en territorio esplácnico [3].

Existe controversia sobre el aumento en riesgo de progresión clínica tras la esplenectomía, ya que si bien se suele observar un aumento en el porcentaje de blastos circulantes, este parece ser más bien secundario a una redistribución de la hemopoyesis extramedular y la progresión leucémica parece estar mas asociada al propio curso evolutivo de la enfermedad. En este sentido, debemos manejar el cuadro leucoeritroblástico postesplenectomia con agentes citorreductores [3].

4) Shunt porto-sistémico.

El abordaje terapéutico de la hipertensión portal (HTP), presente en un 10-17% de pacientes con mielofibrosis, en determinados casos severos y refractarios a otras medidas conservadoras, actualmente incluye el abordaje endovascular vía transyugular y realización de shunt-portosistémico intrahepático (TPIS) [4]. El mecanismo patogénico de la HTP asociada a mielofibrosis 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 [4-5].

Pacientes con HTP secundaria a mielofibrosis se pueden beneficiar de esta modalidad terapéutica menos invasiva, si bien en casos con ascitis asociada a HTP, debemos descartar previamente la existencia de focos ectópicos de metaplasia mieloide a nivel de cavidad peritoneal [5].

5) Ruxolitinib.

Basándonos en los resultados obtenidos con ruxolitinib en los estudios en fase 3, CONFORT I y II, pacientes con MFP y mielofibrosis postpolicitémica y postrombocitémica no candidatos a transplante alogénico de riesgo intermedio-2 y alto IPSS y esplenomegalia palpable ≥5 cm, cumplirían criterios de tratabilidad si recuento de plaquetas es ≥100.000/mm^3, aunque existe evidencia de su uso por encima de 50.000/mm^3 plaquetas y asi lo indica la ficha técnica. Ademas neutrófilos ≥1.000/mm^3 [(1)].

Sin embargo, la eficacia de ruxolitinib, como se muestra en subanálisis de casos (CONFORT II), no se relaciona con estado mutacional JAK2, subgrupos de riesgo IPSS o subtipo de MF (MFP vs secundaria) en su capacidad de reducir la esplenomegalia y sintomatología y por tanto es esperable igual eficacia en todos los grupos de riesgo, como se muestra en estudio NCT00509899, que incluye pacientes de riesgo intermedio-1 [(1)].

El panel de expertos del Nacional Institute for Health and Care Excellence, considera no relacionados el grado de severidad de la sintomatología con grado de esplenomegalia en pacientes con MF, de modo que pacientes con esplenomegalia moderada (<5 cm) pueden ser muy sintomáticos y con esplenomegalia marcada escasamente sintomáticos, por lo que un grado leve de esplenomegalia o la ausencia de esta, no deben ser un criterio de exclusión en la terapia con ruxolitinib [(1)]. Dentro de los aspectos relativos a mejoría sintomática de síndrome constitucional secundario la mielofibrosis, se recomienda una valoración objetiva del *score* basal sintomático (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF) [(2)], los dos síntomas que experimentan mayor grado de mejora son prurito y fatiga, con una reducción global en el *score* sintomático ≥50% [(1)].

La revisión actualizada en 2014 de la guía de consenso "Ruxolitinib for disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis" del British Committee of Standards in Hematology.[(1-2)] recomienda la terapia con ruxolitinib en primera línea en pacientes con esplenomegalia sintomática, con independencia del estado mutacional JAK-2 (grado de evidencia 1A), dado que no existe ninguna terapia disponible en la actualidad eficaz en el control de la esplenomegalia sintomática y que este es uno de los síntomas más problemáticos e intratables de pacientes con mielofibrosis, por lo que recomiendan el uso de ruxolitinib en primera línea en este subgrupo de pacientes. Por otro lado la mejoría sintomática en la fatiga y síntomas constitucionales relacionados con mielofibrosis, experimentada en pacientes con mielofibrosis tratados con ruxolitinib, que no guarda correlación con los niveles de anemia y es derivado de una reducción en los niveles de citoquinas proinflamatorias debe ser

considerado también un criterio de tratabilidad con ruxolitinib, ya que esta mejoría sintomática determina la calidad de vida del paciente (grado de evidencia 1B) [1-2].

En pacientes con MFP y esplenomegalia masiva las alternativas terapéuticas disponibles son sintomáticas y poco eficaces y el manejo de la esplenomegalia sintomática suele ser complicado. En este sentido, ruxolitinb ha mostrado mejorar la hepatomegalia e hipertensión portal (HTP) secundaria a mielofibrosis (grado de evidencia 2B) y emerge como un nuevo fármaco prometedor en el manejo de estos pacientes con una tasa de respuestas dependiente de dosis, siendo superior en pacientes con dosis superiores[2-6].

Recomendaciones:

- Recomendamos el tratamiento con ruxolitinib en primera línea en pacientes con MFP o secundaria no candidatos a alotransplante con esplenomegalia sintomática en todos los grupo de riesgo IPSS y con independencia del estado mutacional JAK-2 (grado de evidencia 1A).

- Recomendamos la terapia con ruxolitinib en primera línea en pacientes con MFP o secundaria con hepatomegalia y/o hipertensión portal (HTP) secundaria a mielofibrosis (grado de evidencia 2B)

- La ausencia de esplenomegalia no debe ser criterio de exclusión para el tratamiento con ruxolitinib, ya que la mejoría de los síntomas constitucionales asociados a mielofibrosis, determinan la calidad de vida del paciente (grado de evidencia 1B).

- No recomendamos hidroxiurea en primera línea como tratamiento citorreductor de la esplenomegalia asociada a MFP o secundaria, por su inferior eficacia en la reducción de la esplenomegalia frente a ruxolitinib y tiempo medio de respuesta de un año.

- Los agentes inmunomoduladores ofrecen limitada eficacia en el manejo de pacientes con mielofibrosis y esplenomegalia y sólo deben ensayarse en pacientes con anemia sintomática.

- La irradiación esplénica y esplenectomía sólo se recomiendan en pacientes refractarios a terapia citorreductora, con esplenomegalia masiva sintomática, y exclusivamente con una finalidad paliativa.

Bibliografía.-

1- 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. *Br J Haematol* 2014;167(3):418–20.

2.- National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination-Ruxolitinib for disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis. Issue date: April 2013. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13687/63722/63722.pdf

3.- Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011;117(13):3494-3504.

4- Alvarez-Larran A, Abraldes JG, Cervantes F, et al. Portal Hypertension secondary to mielofibrosis: A study of three cases. *Am J Gastroenterol* 2005;100(10):2355-8.

5- Wiest R, Strauch U, Wagner H, et al. A patient with myelofibrosis complicated by refractory ascites and portal hypertension: to tips or not to tips? A case report with discussion of the mechanism of ascites formation. *Scand J. Gastroenterol* 2004;39(4):389-94.

6- Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with mielofibrosis. *Blood* 2009;113(22):5394-5400.

6.5.- SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES.- Margarita Fernández, Ricarda García, Regina García.

El cuadro clínico de la mielofibrosis primaria (MFP) comprende una serie de manifestaciones derivadas de la mieloproliferación clonal:

- Por un lado, la *fibrosis medular* conduce a eritropoyesis ineficaz, dando lugar a la aparición de **anemia severa** (y posteriormente otras citopenias), con el cuadro clínico característico de ella: astenia, debilidad muscular, cefalea, mareos, zumbidos de oídos, disnea de esfuerzo, taquicardia, palpitaciones e incluso dolor precordial.

- Por otro lado la fibrosis medular conduce de forma reactiva a la aparición de *focos de hematopoyesis extramedular (HEM),* que fundamentalmente se localizan a nivel del bazo, dando lugar a **esplenomegalia sintomática** que puede llegar a ser masiva con el consiguiente cuadro clínico derivado de la misma: pesadez postprandial, distensión abdominal y dolor por la posible aparición de infartos esplénicos, dando lugar también a cuadros de hiperesplenismo con secuestro esplénico que agrava aún más las citopenias.

La HEM también se puede localizar en otros órganos como el hígado, con aparición de hepatomegalia que unida a la esplenomegalia puede dar lugar a hipertensión portal sintomática con la posible aparición de varices esofágicas sangrantes y ascitis.

Otros focos de HEM se pueden localizar a nivel de columna vertebral, pleura, peritoneo y huesos largos, dando lugar a cuadros de compresión medular, derrame pleural, hipertensión pulmonar, ascitis y dolores óseos difusos a nivel de extremidades.

- Finalmente la proliferación clonal da lugar a la *expresión anormal de citoquinas* que se han implicado, entre otras cosas, en la patogenia de los **síntomas constitucionales:** fiebre, fatiga, perdida de peso, sudores noctunos, prurito y dolores óseos, que aparecen con mucha frecuencia y que tienen un impacto importante sobre la calidad de vida del paciente.

Aunque pueda existir cierto solapamiento entre los síntomas derivados de una u otra causa, en general el tratamiento de los síntomas derivados de la

anemia y de la esplenomegalia va ligado al tratamiento de la causa de los mismos y será abordado en otros capítulos de este manual.
La carga de síntomas constitucionales de esta enfermedad fue valorada mediante una encuesta realizada a 456 pacientes con MFP [1].

Tabla 1.- Síntomas constitucionales al diagnostico en pacientes con mielofibrosis primaria.

SINTOMAS	MFP (N:456)
Fatiga	84%
Prurito	50%
Sudores nocturnos	56%
Dolores oseos	47%
Fiebre	18%
Pérdida de peso	20%

En este estudio se demostró que la fatiga es el síntoma más frecuente y que está presente a lo largo de todo el espectro de severidad de la enfermedad, de forma que aunque con frecuencia su presencia se asociaba a otros datos que claramente pueden contribuir a ella (como la anemia), la gran mayoría de los pacientes incluso asintomáticos referían la presencia de fatiga.

El NCCN define la fatiga como una persistente y subjetiva sensación de cansancio relacionada con el cáncer o su tratamiento y que interfiere con la actividad habitual. En la MFP, aparte de los mecanismos habituales contribuyentes a la fatiga en los pacientes con cáncer (anemia, toxicidad del tratamiento, carga tumoral, caquexia relacionada con el tumor y la acción de ciertas citoquinas), existe un factor asociado que es el estado hipermetabólico asociado a los síndromes mieloproliferativos [1].

Entre las citoquinas proinflamatorias implicadas en la aparición de la fatiga se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleukina-1 e interleukina-6, y el grado de alteración de la regulación de estas citoquinas puede explicar la amplia variabilidad encontrada en cuanto a la severidad de la fatiga y otros síntomas constitucionales presentes en estos pacientes y no fácilmente explicables por el estadio de la enfermedad [1].

Además la presencia de síntomas constitucionales significativos no es solo molesto para el paciente, sino que se ha demostrado que empeora el pronóstico y se incluye como un factor adverso en el *score* pronóstico de la MFP del International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) [2].

Los tratamientos empleados para la mielofibrosis: hidroxiurea, interferón, talidomida, corticoides, andrógenos y agentes estimulantes de la

eritropoyesis, tienen muy poco impacto sobre la carga sintomática de los pacientes.

El descubrimiento de la mutación JAK2-V617 ha dado lugar al comienzo de una era de tratamientos diana dirigidos frente a esta mutación, los inhibidores del JAK, en concreto el ruxolitinib, que tiene eficacia tanto en JAK mutado como no mutado, ha demostrado una importante capacidad de disminuir tanto la esplenomegalia como los síntomas constitucionales asociados con esta enfermedad, y están surgiendo evidencias de un potencial beneficio también en la supervivencia global con este fármaco [(3)].

En un subanálisis del estudio COMFORT-I se analizó la eficacia del ruxolitinib sobre la carga sintomática y la calidad de vida de los pacientes con mielofibrosis [(4)], y se comprobó que aunque había una tendencia hacia una mejoría más marcada de los síntomas cuando la reducción del tamaño del bazo era mayor, también pacientes con mínimos cambios en el tamaño del bazo, experimentaron mejoría en la carga sintomática y en la calidad de vida.

Por tanto, aunque los síntomas constitucionales pueden responder al menos parcialmente, al tratamiento de la esplenomegalia, no parece haber relación entre la severidad de la sintomatología y el grado de esplenomegalia, por lo que ambos datos deben ser considerados de forma independiente a la hora de decidir el inicio del tratamiento.

Sería conveniente disponer de una escala validada, tanto para valorar la severidad de los síntomas (de cara a establecer el índice pronóstico y decidir la necesidad o no de tratamiento), como para valorar la eficacia del mismo. En este sentido, la escala recomendada es la MPN-SAF.

Recomendaciones. Basado en escala MPN-SAF (capítulo 7.3)

No existe demasiada evidencia en relación al tratamiento basado en la sintomatología clínica. Las siguientes recomendaciones están adaptadas de los trabajos de Rubén Mesa y la escuela norteamericana -utilizando la escala de valoración de riesgo DIPSS-plus-, si bien a nivel europeo la síntomas no constituyen el punto básico sobre el que elegir tratamiento.

- En pacientes de bajo riesgo (Score 0), recomendamos observación.
- En pacientes de riesgo intermedio-1 (Score 1):
    - Si el paciente está asintomático recomendamos también observación.

- Si el paciente presenta exclusivamente síntomas derivados de la anemia en ausencia de síntomas constitucionales, aconsejamos tratamiento de la anemia (capítulo 6.2).
- Si el paciente presenta síntomas constitucionales, recomendamos la valoración del tipo e intensidad de los mismos mediante una escala validada y en caso de ser significativos y que produzcan deterioro importante en la calidad de vida del paciente, recomendamos tratamiento de primera línea con ruxolitinib.
- En caso de que el paciente presente prurito aislado como único síntoma podría plantearse el ensayo terapéutico con otros fármacos previos al empleo de ruxolitinib (capítulo 6.7.2).

- En pacientes de riesgo intermedio-2 (*score* 2-3) y alto riesgo (*score* ≥ 4), los síntomas constitucionales generalmente serán más intensos y necesariamente irán asociados a otros datos de mal pronóstico por lo que en estos casos recomendamos:
  - Menores de 65 años: AloTPH
  - Mayores de 65 años: Tratamiento de primera línea con ruxolitinib.

Tratamiento del prurito.

En general se desencadena con el contacto con el agua a cualquier temperatura, aunque puede haber otros desencadenantes como los cambios bruscos de temperatura, el sudor y el alcohol. No suele asociarse a lesiones visibles en la piel. Puede llegar a afectar de forma importante a la calidad de vida del paciente por lo que puede ser necesario su tratamiento.

El control de los parámetros hematológicos no siempre se asocia a la desaparición de este síntoma.

Los antihistamínicos en general son de escasa eficacia. Se ha usado la ciproheptadina (4-16 mg/día) y la cimetidina (200 mg/día).

El interferón ha demostrado ser bastante efectivo después de 2-8 semanas de tratamiento a dosis variables: IFN-α 3.0 $x10^6$ U subcutáneo, 3 veces/semana, o INF pegilado 0.5-1 µg/kg/semana.

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina como la paroxetina (20 mg/día) son efectivos en algunos pacientes especialmente a corto plazo.

La fototerapia tipo PUVA puede ser útil en pacientes con prurito resistente a las medidas anteriores.

Ruxolitinib ha demostrado gran eficacia y rapidez de acción en el tratamiento de este síntoma.

Bibliografía.-

1.- 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.

2.- Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment. *Blood* 2012;115(9):1703-1708.

3.- Mascarenhas J, Hoffman R. A comprehensive review and analysis of the effect of ruxolitinib therapy on the survival of patients with myelofibrosis. *Blood* 2013;121(24):4832-4837.

4.- Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, et al. Effect of Ruxolitinib Therapy on Myelofibrosis-Related Symptoms and Other Patient-Reported Outcomes in COMFORT-I: A randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(10):1285-1292.

5.- Gangat N, Caramazza D, Vaydia R, el al. DIPPS plus: A refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from kariotype, platelet count and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011;29:392-397.

6.6.- TERAPIA ANTITROMBÓTICA.- Noelia González, Victoria Moreno, Isabel Caparrós.

Las neoplasias mieloproliferativas Filadelfia negativo (NMP) son consideradas estados trombofílicos adquiridos, en los que la patogénesis de la trombosis resulta de una compleja interrelación de factores clínicos y factores relacionados con la enfermedad. En estos pacientes la trombosis puede manifestarse desde alteraciones microcirculatorias leves a trombosis arteriales y venosas graves.

En NMP la trombosis es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Los eventos trombóticos son más frecuentes en policitemia vera (PV) que en trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP). En MFP la frecuencia de eventos trombóticos ha sido menos estudiada, pero actualmente se considera similar a la observada en TE.

En MFP la mayoría de los estudios que han calculado incidencia de trombosis y sus factores de riesgo tienen limitaciones por tratarse de series sencillas, con pocos pacientes y con diseño retrospectivo.

La incidencia de trombosis en MFP calculada en el estudio con mayor número de pacientes (707 pacientes, Barbui y cols.) fue de 1.75 por 100 pacientes-año. La trombosis arterial fue más frecuente que la venosa con una incidencia de 1.7 y 0.6 por 100 pacientes-año, respectivamente.

Por tanto, parece que la incidencia de trombosis en MFP es superior a lo que tradicionalmente se creía, y su perfil de riesgo cardiovascular sería comparable al de la TE. Probablemente el riesgo trombótico en MFP podría haber estado infravalorado por su curso clínico progresivo y mayor riesgo de complicaciones, que han llevado a unas expectativas de vida inferiores a las de la PV y TE.

En la MFP, el ictus es la trombosis arterial con mayor incidencia, frente al infarto de miocardio y la trombosis arterial periférica.

La trombosis venosa ocurre con una incidencia superior a la de la población general y abarca desde la enfermedad tromboembólica venosa (TVP y TEP) a la trombosis en la circulación esplácnica, como es la trombosis de venas cava inferior y/o suprahepáticas (Síndrome de Budd-Chiari), vena porta o vena esplénica.

En ese mismo estudio (Barbui y cols.) se encontraron como factores de riesgo trombótico la edad >60 años (al igual que se ha demostrado en TE y

PV) y el estado mutacional de JAK2 V617F, mientras que la cifra de leucocitos (>15.000/mm^3) tuvo una significación estadística intermedia.

El estado mutacional de JAK-2 V617F se ha asociado en diferentes estudios de manera variable con el riesgo de trombosis. Parece que el estado mutacional de JAK2V617F como factor de riesgo trombótico adquiere más valor en presencia de leucocitosis, de manera que una cifra de leucocitos >15.000/mm^3 junto con la presencia de la mutación implicaría un riesgo aumentado de trombosis arterial y venosa en MFP.

La presencia de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, tabaquismo, hipercolesterolemia y diabetes) y la historia previa de trombosis actualmente tienen un papel incierto en la trombosis en MFP, ya que no han demostrado que impliquen un mayor riesgo en todos los estudios donde se han analizado.

Tampoco han demostrado tener valor pronóstico la cifra de plaquetas (lo cual no es sorprendente dado que la ausencia de correlación entre este dato y trombosis ha sido confirmada en varios estudios, tanto en TE como en PV), la esplenomegalia, la esplenectomía previa ni el uso de tratamiento citorreductor.

En relación a lo comentado, se pueden extraer unas ideas básicas y recomendaciones:

- La evidencia en la que apoyarse para el manejo anticoagulante y antitrombótico en pacientes con MFP es débil.
- Los pacientes con NMP ven incrementado considerablemente el riesgo de recurrencia trombótica después de un primer evento.
- La trombosis de localización atípica, la TVP y el TEP se deben tratar con el protocolo habitual de anticoagulación.
- Después de un evento trombótico la duración óptima de anticoagulación no está completamente establecida. Actualmente se aconseja que el riesgo retrombótico sea sopesado frente al riesgo hemorrágico, que también puede estar aumentado en estos pacientes, por coexistencia de trombopenia o patología del área esplácnica (varices gástricas, varices esofágicas por hipertensión portal, etc)
- En general, las trombosis en territorio esplácnico suelen tener indicación de anticoagulación oral indefinida con INR entre 2 y 3. En el resto de eventos trombóticos deben considerarse otros factores de riesgo adicionales para decidir la duración del tratamiento anticoagulante.
- La mayor parte de eventos trombóticos venosos acontecen en presencia de otros factores de riesgo extrínsecos como la cirugía, reposo u hospitalización, por lo que debe tenerse precaución en estas

circunstancias y emplear profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM).

- En PV, la administración de aspirina a dosis de 100 mg/día ha demostrado reducir el riesgo de trombosis sin aumentar el de sangrado. La evidencia para el uso de AAS en TE proviene en gran medida de la extrapolación de los datos conseguidos en PV. No hay datos respecto a MFP, por tanto, a pesar de que la incidencia de trombosis está aumentada, el uso de AAS no está claramente recomendado como profilaxis primaria en MFP.
- No hay datos con el uso de antiagregantes diferentes a AAS ni con los nuevos anticoagulantes orales.
- La contribución de los factores de riesgo cardiovascular no está firmemente establecida. No obstante, al igual que en la población general, deberían intentar corregirse estos factores de riesgo modificables.
- Actualmente las guías no recomiendan el despistaje sistemático de estados de trombofilia.
- Debido al riesgo trombótico en MFP debe tenerse precaución a la hora de emplear inmunomoduladores, como la talidomida o pomalidomida, que se asocian a complicaciones vasculares.

Bibliografía.-

1.- Barbui T, Carobbio A, Cervantes F, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E, Álvarez –Larrán A, Rambaldi A, Finazzi G, Barosi G. Thrombosis in primary myelofibrosis: incidence and risk factors. *Blood.* 2010; 115: 778-82.

2.- Falanga A, Marchetti M. Thrombotic disease in the myeloprofliferative neoplasms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012; 2012: 571-81

3.- Casini A, Fontana P, Lecompte TP. Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management. *J Thromb Haemost.* 2013; 11 (7): 1215-27.

4.- Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. *Blood.* 2013; 122: 2176-2184

5.- Alvarez-Larrán A, Besses C. Antiplatelet Therapy in the management of myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep.* 2014; 9 (4): 319-23

6.7.- INHIBIDORES DE JAK: RUXOLITINIB.

6.7.1.- ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE RUXOLITINIB.- José Antonio Marcos, Noelia María Mulero, Magdalena Anguita

1) Generalidades.

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 (también conocida como mielofibrosis idiopática crónica), mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial.

La mielofibrosis es una neoplasia proliferativa que está asociada a la desregulación de la transducción de señales de las proteínas JAK1 y JAK2. La base de esta desregulación se cree que está asociada a niveles altos de citoquinas circulantes que activan la vía JAK-STAT, mutaciones de ganancia de función como JAK2 V617F, y el silenciamiento de los mecanismos reguladores negativos.

El ***mecanismo de acción*** de Ruxolitinib, se basa en la inhibición selectiva de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2, lo que impide la transducción de señales de JAK-STAT y la proliferación celular en modelos celulares dependientes de citoquinas de los procesos hematológicos malignos, así como la proliferación de células Ba/F3 tras volverlas independientes de citoquinas mediante la expresión de la proteína mutada JAK2 V617F.

Comercializado como Jakavi®, se presenta en comprimidos de 5 mg, 15 mg y 20 mg, siendo, en principio, 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/mm^3 y <100.000/mm^3. La dosis inicial máxima recomendada en estos pacientes es de 5 mg dos veces al día y al ajustar la dosis estos pacientes se deben controlar 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.

Si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 100.000/mm^3, se debe considerar una reducción de la dosis con el objetivo de evitar interrupciones del tratamiento debidas a trombocitopenia.

Si se considera que la eficacia es insuficiente y los recuentos de plaquetas y neutrófilos son adecuados, se puede aumentar la dosis en 5 mg dos veces al día como máximo.

La dosis inicial no se debe aumentar dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y después no más frecuentemente que a intervalos de 2 semanas.

La ***dosis máxima*** no debe exceder los 25 mg/12h al día.

Su ***administración*** es oral y se puede tomar con o sin alimentos.

Como excipiente de declaración obligatoria se encuentra la lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

2) Farmacocinética.

Ruxolitinib es un compuesto con características de alta permeabilidad, alta solubilidad y disolución rápida. En los ensayos clínicos, ruxolinitib alcanzó su concentración plasmática máxima (Cmax) en aproximadamente 1 hora tras la administración. No se observó un cambio clínicamente relevante en la farmacocinética de ruxolitinib tras la administración con una comida con alto contenido graso. La Cmax media disminuyó moderadamente (24%) mientras que la AUC media se mantuvo casi inalterada (aumento de un 4%) tras la administración con una comida con alto contenido graso.

El volumen de distribución aparente en el estado estacionario es de 53-65 litros en pacientes con mielofibrosis, cuya unión a proteínas plasmáticas in vitro es de aproximadamente un 97%, mayoritariamente a albúmina. Un estudio realizado en ratas ha mostrado que ruxolitinib no cruza la barrera hematoencefálica.

Ruxolitinib es metabolizado principalmente por CYP3A4 (>50%), con una contribución adicional de CYP2C9. El compuesto inalterado es la entidad predominante en el plasma humano, representando aproximadamente el 60% del material circulante relacionado. En el plasma, se encuentran dos metabolitos principales y activos representando el 25% y el 11% de la AUC original. Estos metabolitos tienen desde la mitad hasta una quinta parte de la actividad farmacológica relacionada con el JAK respecto al compuesto original.

A concentraciones clínicamente relevantes, ruxolitinib no inhibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 hepático y no es un inductor potente de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 en base a los estudios in vitro. Los datos in vitro indican que ruxolitinib puede inhibir CYP3A4, P-gp y BCRP intestinales. Con la administración conjunta de fármacos que se eliminen por el CYP3A4 intestinal pueden obtenerse mayores exposiciones sistémicas, lo que estaría indicado un estrecho seguimiento del paciente. Por otro lado, la inhibición de la P-gp y BRCP intestinales puede aumentar la concentración sanguínea de sustratos como dabigatran etexilato, ciclosporina, rosuvastatina y potencialmente de digoxina, aconsejándose monitorización de los niveles del fármaco.

La administración de ruxolitinib con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales de las enzimas CYP2C9 y CYP3A4 (p.ej. fluconazol) se debe reducir la dosis de ruxolitinib aproximadamente un 50% y se recomienda un control más frecuente (dos veces a la semana) de los parámetros hematológicos y de los signos y síntomas clínicos de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco, mientras que la administración concomitante con inductores enzimáticos potentes de CYP3A4 (p.ej. rifampicina) debe controlarse estrechamente sin estar recomendada un ajuste de dosis, ya que la inducción causa un mínimo efecto sobre la farmacodinámica.

Ruxolitinib se elimina principalmente mediante metabolismo, teniendo una vida media de eliminación de aproximadamente 3 horas.

En individuos sanos, no se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de ruxolitinib respecto al género y la raza.

3) Poblaciones especiales.

En poblaciones especiales, como pacientes diagnosticados de insuficiencia renal, no es necesario ajuste de dosis cuando es leve o moderada. Debe reducirse un 50% la dosis recomendada cuando existe una insuficiencia renal grave (creatinina ≤ 30 ml/min). En caso de enfermedad renal

avanzada en hemodiálisis es de una dosis única de 15-20 mg administrados después de la hemodiálisis y sólo el día de la hemodiálisis.

En pacientes con cualquier tipo de insuficiencia hepática se debe reducir aproximadamente un 50% la dosis inicial recomendada, ajustando las dosis posteriores en base a la seguridad y la eficacia.

En pacientes ancianos no es necesario ajustes adicionales de dosis, mientras que no se disponen de datos sobre la población pediátrica ni en mujeres embarazadas.

Se desconoce si ruxolitinib se excreta en la leche materna, aunque existen datos farmacodinámicos/toxicológicos en animales que han mostrado excreción del fármaco y sus metabolitos en leche materna, debiendo interrumpir la lactancia cuando se inicie el tratamiento.

4) Interrupción del tratamiento.

El tratamiento puede continuarse mientras el balance beneficio-riesgo se mantenga positivo. Sin embargo, se debe interrumpir el tratamiento después de 6 meses si no se ha observado reducción en el tamaño del bazo o bien una mejoría en los síntomas respecto al inicio del tratamiento.

Para los pacientes que hayan presentado algún grado de mejoría clínica, se recomienda interrumpir el tratamiento con ruxolitinib si mantienen un aumento en la longitud del bazo de un 40% respecto al tamaño inicial (equivalente aproximadamente a un 25% de aumento en el tamaño del bazo) y no presentan ninguna mejoría adicional tangible en los síntomas relacionados con la enfermedad.

Tras la interrupción o la suspensión del tratamiento, pueden reaparecer los síntomas de mielofibrosis en un período de aproximadamente una semana. Se han observado casos de pacientes que han interrumpido el tratamiento con ruxolitinib que sufrieron efectos más graves, especialmente en presencia de una enfermedad intercurrente aguda. No se ha establecido si pudo contribuir a estos efectos una interrupción abrupta. A menos que se requiera una interrupción abrupta del tratamiento se puede considerar una disminución gradual de la dosis, aunque no se ha demostrado la utilidad de la disminución gradual.

5) Reacciones adversas.

Las ***reacciones adversas*** notificadas de forma más frecuente fueron trombocitopenia y anemia aunque también se notificaron hemorragias, infecciones o aumento de la presión sistólica.

Las reacciones adversas hematológicas, de cualquier grado según CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) incluyeron anemia (82,4%), trombocitopenia (69,8%) y neutropenia (15,6%).La trombocitopenia es un efecto relacionado con la dosis; en la anemia y la neutropenia la evidencia es limitada para concluir si están o no relacionados a la misma.

Las tres reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron hematomas (21,3%), mareo (15,0%) y cefalea (13,9%).

Las tres alteraciones de valores de laboratorio no hematológicos más frecuentes fueron elevación de alanino aminotransferasa (26,9%), elevación de aspartato aminotransferasa (19,3%) e hipercolesterolemia (16,6%).

Bibliografía.-

1.- Informe EPAR Jakavi. Agencia Europea del Medicamento (EMA). http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002464/WC500133223.pdf

2.- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:799-807.

3.- Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013;122(25):4047-4053

6.7.2.- MANEJO CLINICO DE RUXOLITINIB.- José Ramón Molina, Francisca Hernández, Regina García.

1) Introducción.

El descubrimiento de la mutación JAK2 V617F y el conocimiento de la disregulación de la vía JAK-STAT en la patogénesis de la mielofibrosis supusieron un primer paso para el desarrollo de moléculas farmacológicas dirigidas a inhibir dicha mutación. Éste es el caso del ruxolitinib, un inhibidor de JAK1 y JAK2.

Ruxolitinib (INCB018424), fue aprobado por la FDA en noviembre de 2011 tras haber demostrado en ensayos en fase 2 y 3 ser efectivo en la reducción de la esplenomegalia y la mejoría de la sintomatología de los pacientes con mielofibrosis primaria y secundaria. Aunque otros marcadores de la enfermedad a nivel medular, citogenético y molecular, no mejoran en todos los pacientes, demostró posibles ventajas en supervivencia frente a la terapia de soporte en aquellos pacientes que responden con una reducción en volumen esplénico. Ruxolitinib induce una reducción rápida y marcada en los niveles circulantes de citoquinas proangiogénicas e inflamatorias, lo que ha sido asociado a una mejoría en la sintomatología, fundamentalmente en la fatiga y prurito de los pacientes y se postula que su efecto no selectivo sobre las vías JAK1-JAK-2 y anticitoquinas podrían ser responsables de su efectividad sobre el control de la esplenomegalia y hemopoyesis extramedular, lo que se traduce en mejoría en performance status, que a su vez puede estar relacionada con la mejora en la supervivencia observada recientemente por algunos autores.

2) Recomendaciones antes de iniciar tratamiento con ruxolitinib.

Antes de iniciar tratamiento con ruxolitinib hay que tener en cuenta determinadas cuestiones:

Ruxolitinib está indicado para el tratamiento de la esplenogemalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria (también conocida como mielofibrosis idiopática crónica), mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial.

Las ventajas que aporta el fármaco son la reducción del tamaño esplénico, la mejora de la sintomatología y una esperanzadora mejora en la supervivencia global; aunque habrá que esperar a datos futuros para conocer si modifica el curso natural de la enfermedad.

Teniendo en cuenta estos puntos, una vez se haya decidido iniciar tratamiento con ruxolitinib hay que realizar, además de una detallada historia clínica en la que se incluya el tratamiento habitual y la exploración física, los siguientes estudios diagnósticos:

1.- *Hemograma.*- con frotis de sangre periférica en el que la cifra de blastos debe ser inferior al 10%, la de neutrófilos superior a 1.000/mm^3 y la de plaquetas a 50.000/mm^3, ya sea mediante recuento automático o mediante recuento manual.
2.- *Bioquímica completa.*- con atención especial a los parámetros de función hepática como bilirrubina y transaminasas. Del mismo modo, la función renal debe ser adecuada con un aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min.
3.- *Estudio de coagulación*.- con tiempos plasmáticos dentro de la normalidad.
4.- Se debe realizar exploración física con palpación del bazo, si se considera clínicamente indicado se puede valorar la ecografía abdominal, que es lo más utilizado en la practica clínica habitual, o el TAC para valorar el tamaño esplénico, si bien nuestra recomendación es medirlo siempre que se pueda con pruebas de imagen, si no es posible lo ideal es como mínimo basal.

Otras pruebas no obligatorias ni relacionadas al farmaco, pero complementarias para tener unas historia clínica completa, son el *electrocardiograma* de 12 derivaciones, el peso, constantes vitales y saturación de O2 y si se estima conveniente, el estudio de médula ósea mediante biopsia para valorar el grado de fibrosis y la celularidad medular.

Junto con las pruebas reseñadas, es importante tener en cuenta, antes de iniciar el tratamiento, diversas cuestiones secundarias:

- Correcta función gastrointestinal que no dificulte la buena absorción del fármaco.
- Ausencia de patología cardiaca/coronaria que ponga en peligro la seguridad del paciente.
- Ausencia de cuadros infecciosos activos
- Desaparición de posibles efectos adversos relacionados con otras

terapias utilizadas previamente. Se recomienda esperar a la recuperación de los valores hematológicos si ha tenido un tratamiento previo citorreductor como la hidroxiurea.
- Edad superior a 18 años, ya que el fármaco no está indicado en pacientes menores de edad.
- Contraindicado en el embarazo.
- Suspensión de la lactancia en caso de que ésta se esté produciendo.

3) Dosis de inicio.

La dosis de tratamiento recomendadas son 20 mg/12 horas en pacientes con un recuento plaquetario superior a 200.000/mm^3, 15 mg/12 horas en aquéllos con unas cifras de plaquetas entre 100.000 y 200.000/mm^3 y de 5 mg/12 horas con unas cifras entre 50.000 y 100.000/mm^3. En pacientes con recuentos inferiores a 50.000/mm^3, no debe utilizarse. En ningún momento se superarán los 25 mg/12 horas.

No obstante, puede ser aconsejable en pacientes con diferentes situaciones, como una esplenomegalia masiva y síntomas moderados pero con cifras de plaquetas en los que se podría utilizar a dosis plenas, iniciar el tratamiento a dosis bajas, 5-10 mg/12 horas para valorar posibles reacciones adversas, efectos secundarios como el síndrome de lisis tumoral y evaluar la tolerancia al fármaco. Posteriormente ir aumentado progresivamente la dosis del fármaco. Sin embargo, en los estudios pivotales, que son los que han demostrado mejoría en la supervivencia global, el tratamiento se ha iniciado a dosis plenas.

Los presentación del fármaco es en comprimidos de 5, 15 y 20 mg, y se pueden tomar tanto en ayunas como con las comidas. Ante el olvido de una dosis, no debe aumentarse la siguiente al doble.

Una vez iniciado el tratamiento con ruxolitinib, no está permitido utilizar hidroxicarbamida, interferón, talidomida, busulfan, lenalidomida o anagrelida, ni tampoco la hierba de San Juan y los inductores potentes de CYP3A4 (ketoconazol oral, claritromcina, itraconazol, voriconazol, nafadozona o telitromicina) a menos que sea imprescindible, debiendo entonces ajustar la dosis de ruxolitinib, disminuyéndola diariamente en un 50%.

4) Seguridad.

Existen diversos efectos secundarios relacionados con el tratamiento con ruxolitinib:

A nivel hematológico, el fármaco puede provocar mielosupresión que generalmente es dosis dependiente y suele resolverse una vez se suspende o disminuye la dosis. Ésta se manifiesta con la aparición de trombopenia, siendo un factor limitante del tratamiento y uno de los principales efectos adversos del fármaco. Sin embargo, la anemia es el efecto secundario más frecuente, aunque las cifras de hemoglobina suelen estabilizarse hacia la 12 semana de tratamiento mientras que la neutropenia ocurre en un pequeño porcentaje de pacientes.

En el ensayo clínico JUMP el manejo del fármaco en relación a los afectos adversos hematológicos se describe en la siguiente tabla. No obstante, en la práctica clínica diaria ha de valorarse otras muchas circunstancias como la tolerancia, respuesta o aparición de otros efectos secundarios, por lo que las normas descritas no deben ser tomadas de forma estricta.

ANEXO DE EFECTOS ADVERSOS HEMATOLOGICOS

Recuento Actual de Plaquetas (en miles)	**Normas para el Reinicio de Dosis o Aumento de Dosis**
< 50.000/µL	Mantener suspendido.
50 a< 75.000/µL	5 mg BID durante al menos 2 semanas; si estable puede aumentar a 10 mg BID
75 a < 100.000/µL	10 mg BID durante al menos 2 semanas; si estable puede aumentar a 15 mg BID
100 a < 125.000/µL	15 mg BID
≥125.000/µL	20 mg BID pero no más de 5mg por debajo de una dosis que previamente determinó un recuento de plaquetas< 100.000/µL
Nivel actual de neutrófilos	**Normas para el Reinicio de Dosis o Aumento de Dosis**
< 500/µL	Mantener suspendido
500 a < 750/µL	5 mg BID durante al menos 2 semanas; si estable puede aumentar a 10 mg BID
750 a< 1.000/µL	10 mg BID durante al menos 2 semanas; si estable puede aumentar a 15 mg BID
1000 a< 1.500/µL	15 mg BID durante al menos 2 semanas; si estable puede

	aumentar a 20 mg BID
≥1.500/µL	20 mg BID pero no más de 5mg por debajo de una dosis que previamente determinó una cifra de neutrófilos < 1.000/µL

Ante la aparición de toxicidad a nivel hematológico se recomienda disminuir la dosis de ruxolitinib y realizar tratamiento de soporte hemoterápico cuando sea necesario. Ruxolitinib debe ser suspendido cuando la cifra de plaquetas sea inferior a 50.000/mm^3 y si disminuyen por debajo de 100.000/mm^3, se debe considerar una reducción de la dosis con el objetivo de evitar interrupciones del tratamiento debidas a trombocitopenia.

Si se considera que la eficacia es insuficiente y los recuentos de plaquetas y neutrófilos son adecuados, se puede aumentar la dosis en 5 mg dos veces al día como máximo, aunque la dosis inicial no se debe aumentar dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y posteriormente, como mínimo, en intervalos de 2 semanas.

La EPO está permitida y puede ser utilizada concomitantemente con ruxolitinib al no haber demostrado que disminuya la eficacia de éste; si bien, ante niveles mantenidos de hemoglobina ≤6.5 g/dl, el fármaco debe suspenderse, al igual que en caso de neutropenia inferior a 500/mm^3, pudiendo utilizarse en estos casos G-CSF. No obstante, raramente es necesaria la suspensión del fármaco por citopenias extremas.

Una vez descendida la dosis y solucionado el efecto adverso, puede aumentarse de nuevo la misma en 5 mg/12 horas cada 15 días, tratando de lograr el objetivo de encontrar la dosis segura más alta para ruxolitinib en cada paciente. En aquéllos en los que se suspendió completamente, puede reiniciarse al desaparecer el efecto adverso a una dosis de 5mg/12 horas y valorar con el tiempo la posibilidad de aumentarla, manteniéndonos siempre dentro de los márgenes de seguridad hematimétricos y, por supuesto, valorando la respuesta que se está obteniendo.

La misma pauta debe llevarse a cabo ante la aparición de efectos secundarios extra hematológicos que, no obstante, suelen ser escasos. Son pocas las ocasiones que provocan la suspensión definitiva del tratamiento con ruxolitinib. Los más destacados son astenia, diarrea, ansiedad, fiebre e insomnio. Ante esta clínica pueden utilizarse tratamientos dirigidos para evitar, de esta forma, la suspensión definitiva del ruxolitinib.

5) Respuesta.

Conociendo que las dos principales ventajas que ofrece el tratamiento con ruxolitinib son la reducción del tamaño esplénico y la mejoría de la sintomatología relacionada con la enfermedad, debemos centrar la respuesta en estas variables clínicas.

Se han definido recientemente criterios de respuesta de la European LeukemiaNet, pero no están diseñados para la práctica clínica.

La decisión de suspender ruxolitinib depende de una combinación de muchos factores, incluido el beneficio sobre la diana terapéutica (usualmente esplenomegalia y/o síntomas), y presencia o ausencia de toxicidad. El grado de eficacia sobre esplenomegalia o síntomas no se ha definido y dependen de cada paciente. Se recomienda, si la respuesta no es adecuada, la máxima dosis tolerada y mantenerla 24 semanas.

Para estimar todo lo anteriormente descrito en cuanto a seguridad del fármaco y eficacia, así como respuesta clínica, es necesario un estrecho seguimiento del paciente, especialmente durante las primeras semanas.

Recomendamos realizar semanalmente, mientras se alcanza la dosis ideal, un hemograma y una bioquímica completa que incluya función renal y hepática. Posteriormente, una vez alcanzada la dosis correspondiente, deben realizarse estos análisis cada 15 días durante 2 meses y a continuación, cada 2-4 semanas, según criterio del responsable médico, pudiendo progresivamente alargarse este periodo de tiempo, teniendo especialmente en cuenta las posibles necesidades transfusionales del paciente.

Durante los tres primeros meses, se recomienda valorar mensualmente la mejoría de la sintomatología clínica de los pacientes mediante MPN-SAF-TSS (capítulo 7.3), posteriormente, puede realizarse de forma trimestral. En líneas generales, debe existir una importante mejoría e incluso desaparición de la sintomatología -astenia, disnea, dolor óseo, prurito, sudoración, febrícula, anorexia, pérdida de peso…- asociada a la patología.

Para valorar la disminución del tamaño esplénico, se recomienda realizar una prueba de imagen a los tres y seis meses de iniciado el tratamiento. A continuación, pueden realizarse con una periodicidad semestral, aunque en

base a la reducción esplénica puede espaciarse en el tiempo. El objetivo es reducir el tamaño esplénico en, al menos, un 35% a los 6-12 meses.

Ante la ausencia de respuesta tras cuatro semanas con la dosis adecuada, especialmente a nivel de desaparición de la sintomatología puede aumentarse la dosis si no hay toxicidad, hasta un máximo de 25 mg/12 horas.

6) Pérdida de respuesta.

El tratamiento puede continuarse mientras el balance beneficio-riesgo se mantenga positivo. Sin embargo, se debe interrumpir el tratamiento después de 6 meses si no se ha observado reducción en el tamaño del bazo o bien una mejoría en los síntomas respecto al inicio del tratamiento.

Para los pacientes que hayan presentado algún grado de mejoría clínica, se recomienda interrumpir el tratamiento con ruxolitinib si mantienen un aumento en la longitud del bazo de un 40% respecto al tamaño inicial (equivalente aproximadamente a un 25% de aumento en el tamaño del bazo) y no presentan ninguna mejoría adicional tangible en los síntomas relacionados con la enfermedad.

En caso de pérdida de respuesta, los síntomas y la esplenomegalia regresarán tras la retirada del fármaco, a veces rápidamente. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en 7-10 días y el evitar interrupciones bruscas. La combinación con esteroides sistémicos a dosis bajas (se sugiere prednisona 20-30 mg) se ha utilizado en este contexto clínico.

7) Definición de paciente refractario.

Dado que el tiempo medio de evaluación de respuesta basado en los estudio CONFORT I y II es de 12.3 semanas para esplenomegalia y 4 semanas para mejoría sintomática, pero la ficha técnica recomienda mantener el tratamiento un mínimo de 6 meses antes de considerar a un paciente refractario.

Bibliografía.-

1.- Cervantes F, Durpriez B, Perreira A, et al. New prognostic scoring system for primary mielofibrosis based on the study of International

Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2011;113(13):2895-2901

2.- Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Trenschel R, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System scorres, pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica* 2012;97(10):1547-81.

3.- Mughal T, Vaddi K, Sarlis NJ, et al. Myelofibrosis–associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int J Gen Med* 2014;7:89-101.

4.- Gupta V, Hari P, Hoffman R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *Blood* 2012; 120(7):1367-79.

5.- Wolf WC, Neiman RS. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: pathophysiologic implications of the correlation between bone marrow changes and progression of splenomegaly. *Blood* 1985;65(4):803-9.

6.- Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, et al. *JAK2* V617F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary mielofibrosis. *Blood* 2007;110(12):4030-36.

7.- Diamantidis MD. Ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366(21):2031-35

8.- National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination-Ruxolitinib for disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis. Issue date: April 2013. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13687/63722/63722.pdf

9.- Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood* 2011;117(13):3494-3504.

10.- Alvarez-Larrán A, Abraldes JG, Cervantes F, et al. Portal hypertension secondary to myelofibrosis: a study of three cases. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2355-8.

11.- Wiest R, Strauch U, Wagner H, et al. A patient with myelofibrosis complicated by refractory ascites and portal hypertension: to tips or not to tips? A case report with discussion of the mechanism of ascites formation. *Scan J Gastroenterol* 2004; 39:389-94.

12.- Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood* 2009;113(22):5394-400

13.- Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. *Blood* 2012;120(6):1202-9.

14.- Mascarenhas J, Hoffman R. A comprehensive review and analysis of the effect of ruxolitinib therapy on the survival of patients with myelofibrosis. *Blood* 2013;121(24):4832-7.

15.- Tefferi A. Challenges facing JAK inhibitor therapy for myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2012;366(9):844-6.

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

7.- VALORACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA.-

7.1.- CRITERIOS DE RESPUESTA.- Elisa Arbelo, José Manuel Puerta, Margarita Fernández

Grupo de Trabajo Internacional para la Investigación de Mielofibrosis y Criterios de Respuesta al Tratamiento

De momento no existen recomendaciones para valorar la respuesta en la practica clínica habitual, solo disponemos de los Criterios de Respuesta del International Working Group (IWG)[1], que están elaborados con el fin de evaluar la respuesta dentro de los ensayos clinicos.

- Remisión completa (CR):
  - Resolución completa de los síntomas[4] y signos relacionados con la enfermedad, incluyendo hepatoesplenomegalia palpable.

  - Remisión del recuento de sangre periférica, definido como: nivel de Hb ≥ 11g/dl; recuento de plaquetas ≥ 100.000/mm^3; recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1.000/mm^3. Además, los tres recuentos sanguíneos no deben ser superiores al límite superior de la normalidad.

  - Fórmula leucocitaria normal, incluyendo desaparición de eritroblastos y células mieloides inmaduras en el frotis de sangre periférica, en ausencia de esplenectomía.

  - Remisión histológica de MO, definida como la presencia de normocelularidad ajustada por edad, no más del 5% de mieloblastos, y osteomielofibrosis de grado no superior a 1.

- Remisión parcial (PR): requiere todos los criterios de RC excepto la remisión histológica de MO. No obstante, se requiere una repetición de biopsia de MO en la evaluación de PR, pudiendo mostrar (o no) cambios favorables que, sin embargo, no cumplan criterios de CR.

- Mejoría clínica (CI): la respuesta CI solo es válida si tiene una duración no inferior a 8 semanas. Requiere uno de los siguientes en ausencia de ambas enfermedades:
    - Aumento mínimo de 2 g/dL en el nivel de Hb, o independencia transfusional[(2)]. Este criterio sólo es aplicable a pacientes con niveles de Hb basales inferiores a 10 g/dL[§].

    - Reducción de, al menos, el 50% de la esplenomegalia palpable en un bazo de, al menos, 10cm de esplenomegalia a nivel basal; o esplenomegalia palpable mayor de 5 cm basal, que pase a ser no palpable[§§] (Se requiere confirmación de la respuesta mediante RM o TC, mostrando una reducción del bazo ≥35%)[(3)].

    - Aumento ≥ 100% en el recuento de plaquetas y un recuento absoluto de plaquetas ≥50.000/mm^3 (aplicable sólo a pacientes con recuento de plaquetas basal <50.000/mm^3).

- Enfermedad progresiva**:** Requiere uno de los siguientes:

    - Esplenomegalia progresiva que se define por la aparición de una esplenomegalia previamente ausente que es palpable de más de 5 cm por debajo del margen costal izquierdo o un aumento mínimo del 100% en la distancia palpable para esplenomegalia basal de 5-10 cm o un aumento mínimo del 50% en la distancia palpable para esplenomegalia basal de más de 10 cm**.

    - Transformación leucémica confirmada por un recuento de blastos de médula ósea de al menos un 20%.

    - Un aumento del porcentaje de blastos en sangre periférica de al menos un 20% que dura al menos 8 semanas.

- Enfermedad estable**:** Ninguno de los anteriores.

- Recaída: Pérdida de CR, PR, y CI. En otras palabras, un paciente con CR o PR se considera que ha tenido una recaída si ya no cumple los criterios para incluso CI.

- Respuesta Citogenética: Para una evaluación de la respuesta citogenética deben analizarse al menos 20 metafases obtenidas de médula ósea o sangre periférica

- CR: no detección de una anomalía citogenética en casos con anomalía pre-existente
- PR: reducción ≥50% de las metafases anormales (aplicable sólo a pacientes con al menos 10 metafases anormales basales)

- Respuesta Molecular: La respuesta molecular debe evaluarse en granulocitos de sangre periférica y requiere su confirmación por pruebas de repetición
  - CR: ausencia de una mutación asociada a la enfermedad específica en casos previamente positivos.
  - PR: reducción ≥50% de la carga alélica (aplicable sólo a pacientes con carga alélica al menos un 20% basal)
- Recaída citogenética/molecular: Reaparición de anormalidades citogenéticas o moleculares preexistentes

La evaluación de los síntomas se realiza a través de la MPN-SAF TSS (The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score) [(4)]. Se incluyen la fatiga, dificultades para la concentración, sensación de plenitud, la inactividad, sudores nocturnos, prurito, el dolor óseo difuso, discomfort abdominal, la pérdida de peso en los últimos 6 meses, y fiebre >37´8ºC. Cada uno de los síntomas se puntúa de 0 (ausente) a 10 (lo peor imaginable). Una respuesta en MF-SB requiere la reducción > del 50 % del MPN-SAF TSS.

Descarga de material: http://www.areampn.com/mpn-management-tools/mpn-physician-support-materials.jsp

[§] La dependencia transfusional se define como antecedentes de al menos 2 unidades de transfusiones de eritrocitos en el último mes por un nivel de hemoglobina inferior a 8.5 g/dL que no se asoció con hemorragia clínicamente ostensible

[§§] En pacientes esplenectomizados, la hepatomegalia palpable se sustituye con las mismas determinaciones

** La esplenomegalia requiere confirmación mediante RM o TC mostrando un incremento ≥25% del volumen esplénico basal

Bibliografía.

1.- 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

2.- Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *N Engl J Med* 2010;363(12):1117-1127.

3.- Gale RP, Barosi G, Barbui T, et al. What are RBC transfusion-dependence and -independence? *Leuk Res* 2011;35(1):8-11.

4.- Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098-4103.

5.- Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, et al. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica*. 2005;90:1128-32**.**

7.2.- VALORACIÓN ECOGRÁFICA DE LA ESPLENOMEGALIA Y GRADO DE HTP.- Luisa Castellote, Francisca Hernández, María José Ramírez

1) Esplenomegalia: seguimiento de la misma y sus comorbilidades.

La definición estándar de la esplenomegalia se basa en la masa esplénica: el bazo de un adulto normal pesa entre 50 y 250 g y decrece con la edad. Esta medida sólo puede ser establecida a través del examen esplénico post-mortem y es sorprendentemente difícil establecer una definición clara de la misma.

Los hallazgos clínicos de palpación del bazo, son considerados como evidencia de aumento del volumen esplénico, pero más del 16% de los bazos palpables son de tamaño normal analizados con pruebas radiológicas. Así, el examen clínico puede ser útil en el aumento esplénico masivo y la radiología es a menudo necesaria para confirmar el diagnóstico. Una sencilla definición radiológica del tamaño del bazo normal no ha sido adoptada y su establecimiento es a menudo parcialmente subjetiva.

El examen ecográfico es el método más usado para medir el tamaño del bazo, ya que se correlaciona bien con el volumen esplénico, particularmente cuando se adopta la posición de cubito lateral derecho. De todos modos, el límite superior de la normalidad varía entre los 11 y los 14 cm. Otros indicadores ultrasonográficos de la esplenomegalia incluyen una medida anteroposterior mayor que dos terceras de la distancia entre la pared abdominal anterior y posterior. La confirmación de la esplenomegalia puede, de todos modos, depender del método preferido del radiólogo y del grado de subjetividad del juicio, una longitud máxima de 13 cm es un límite típico.

La esplenomegalia puede ser una fuente independiente de mortalidad y de disminución de la calidad de vida cuando se desarrolla en el paciente con mielofibrosis.

1º- La esplenomegalia (a veces masiva >10 Kg) puede conducir a la aparición de dolor, saciedad temprana, hipertensión portal e hinchazón.

2º- El volumen del bazo puede resultar en áreas de isquemia y episodios de dolor, así como infartos esplénicos.

3º- Finalmente, la esplenomegalia puede dar como resultado el desarrollo de citopenias (o su exacerbación) por secuestro esplénico.

2) Radiología del Bazo.

La radiología tiene cuatro papeles principales en la investigación de la esplenomegalia: Confirmación del volumen esplénico, evaluación de su arquitectura, funcionamiento de otros órganos que pueden ser afectados y en ciertos pacientes, biopsia guiada radiológicamente.

Incluso en la esplenomegalia palpable, la prueba radiológica es necesaria para cuantificar la anormalidad discutida anteriormente. Las principales técnicas usadas son los ultrasonidos, el TAC y RNM.

La ecografía es sencilla y no somete al paciente a radiación ionizante, es útil para confirmar la presencia de la esplenomegalia, además puede distinguir entre lesiones focales y agrandamiento difuso y revela el diagnóstico de la esplenomegalia congestiva y con la ayuda de la técnica de la ecografía Doppler (ED) pueden valorar la hipertensión portal asociada a riesgo de hemorragias gástricas y anemia.

Por la sencillez y utilidad de la misma, debería ser considerada la técnica de elección en la práctica clínica para evaluar la presencia de esplenomegalia en el paciente con mielofibrosis, así como en el seguimiento y valoración de grado de respuesta a terapias citorreductoras.

3) Técnica recomendada para seguimiento de la hipertensión portal.

En la última década, el desarrollo tecnológico, aplicado al campo de los ultrasonidos, ha permitido estudiar las estructuras vasculares de una forma bastante inocua. La integración en un mismo equipo de un módulo en modo B que realiza estudios ecotomográficos en tiempo real y de un módulo Doppler color para estudios de flujo hemático, ha revolucionado el campo de la ecografía.

El sistema Doppler color facilita la representación espacial de los flujos, previa codificación en una escala de color. El análisis de la señal Doppler puede aportar una información de tipo cualitativo y cuantitativo. La interpretación cualitativa nos dice que tipo de vaso estamos explorando y sobre todo la dirección del flujo. Cuando el flujo se acerca al transductor se

representará por encima de la línea de base y por debajo cuando se aleja del mismo. Con módulo color, el rojo representa los flujos que se acercan y el azul los que se alejan.

El análisis cuantitativo facilita estimar de una forma bastante precisa la velocidad y cantidad de flujo existente en el interior de los vasos, tanto en situaciones de normalidad como de patología y asimismo ver las variaciones de flujo en respuesta a múltiples estímulos fisiológicos. Diversos autores han constatado una disminución de la velocidad de flujo portal en enfermos cirróticos con respecto a controles sanos.

4) Aportación de Eco-Doppler a la ecografia convencional.

La hipertensión portal está provocada por una alteración hemodinámica de la circulación hepática y esplácnica y por tanto, parece lógico que las técnicas que sean capaces de valorar esta alteración hemodinámica nos ofrecerán más información que cuando sólo se pueden valorar los cambios morfológicos hepáticos y esplénicos.

La ecografía Doppler nos permite evaluar cambios hemodinámicos y nos ofrece información cualitativa que es absolutamente fidedigna; información cuantitativa más difícil de reproducir, pero perfectamente válida para la propia unidad de ecografía. Además, se pueden obtener información semicuantitativa que reflejan la resistencia al flujo arterial, distal al vaso estudiado como Índice de Resistencia (IR) e Índice de Pulsatilidad (IP).

Esta evaluación hemodinámica, se traduce en: 1.- Mejorar de forma objetiva la capacidad del modo B convencional en el diagnóstico de la hipertensión portal.

2.- Facilitar o establecer el diagnóstico de complicaciones de la hipertensión portal (trombosis portal, riesgo de sangrado por varices).

3.- Aportar factores pronósticos a la evolución de la cirrosis.

5) Datos cuantitativos.

La ecografia Doppler nos permite obtener valores cuantitativos de la velocidad y flujo portal (Vp). La Vp está en general disminuida en los pacientes con hipertensión portal. La aportación de la Vp al diagnóstico de hipertensión portal es sin embargo poco precisa por una serie de factores, como son la propia heterogeneidad del síndrome de hipertensión portal con

diferentes estadios evolutivos; la variación que puede provocar en la Vp la diversidad de patrones hemodinámicos, con colaterales porto-sistémicas con tamaños y localizaciones muy diferentes de uno a otro paciente y la propia variabilidad inter e intraobservador, si bien esta variabilidad se puede reducir a niveles no significativos (<11%) siguiendo una serie de directrices comunes [1]. Existe además una variabilidad entre equipos de diferentes casas comerciales.

Todos estos factores hacen que la Vp sea difícil de reproducir, lo que disminuye su aplicación en la práctica clínica. No obstante, existe consenso en que valores de Vp <12 cm/seg se consideran patológicos y son altamente sugestivos de hipertensión portal[2]. La presencia de un flujo portal con velocidad media inferior a 10 cm/s o a reducción del mismo en determinaciones seriadas se ha observado en sujetos con mayor mortalidad por insuficiencia hepatocelular. Estos valores deben ser considerados como factores predictivos negativos en la historia natural de la enfermedad.

La cuantificación del volumen de flujo portal se puede calcular conociendo la velocidad portal y el área de la porta en un corte transversal ($Q = Vm \times A$; Q = Volumen de flujo portal, V = velocidad media portal, A = área del círculo portal en un corte transversal). La variabilidad en el caso del flujo portal es superior a la Vp, debido también a la formación de colaterales de extensión variable según cada paciente (una paraumbilical permeable y dilatada condiciona un volumen de flujo alto, subestimando el grado de hipertensión portal y colaterales esplenorrenales disminuyen y pueden invertir el flujo portal) a lo que se suma la posibilidad de errores en el cálculo del área portal.

En un intento de solucionar los problemas de reproducibilidad de la Vp y el flujo, Moriyasu describió el "índice de congestión portal" (IC) que relaciona los dos parámetros que más se alteran en la hipertensión portal, el calibre de la porta que tiende a aumentar, y la velocidad de flujo que tiende a disminuir. Este índice, se correlaciona con la resistencia portal [3] y se calcula dividiendo el área de la porta en un corte transversal, por la velocidad portal, y está elevado en pacientes con cirrosis e hipertensión portal, de manera que un IC >0,12 cm/seg tienen una sensibilidad del 67% [4]. En otro estudio más reciente que incluye 375 pacientes, un IC >0,1 obtuvo una sensibilidad y especificidad del 95% en el diagnóstico de hipertensión portal, si bien no se observó correlación con el gradiente de presión portal [5].

El IC se ha aplicado a la predicción del riesgo de sangrado de varices esofágicas. La valoración de este índice puede identificar a pacientes con

mayor o menor riesgo de hemorragia en la misma situación endoscópica [6] (valores más altos de IC se asocian a mayor riesgo de tener el primer episodio de sangrado). Igualmente, la valoración de parámetros Doppler, facilita el pronóstico de hemorragia recurrente después de la erradicación de varices esofágicas tras escleroterapia endoscópica [7].

En los sujetos normales, la ingesta de alimentos provoca un incremento del flujo portal, situación que no se presenta en pacientes cirróticos con hipertensión portal [8], y que es más evidente en pacientes con grandes varices, constituyendo un parámetro predictor del riesgo de hemorragia [9].

Los valores cuantitativos de Vp y flujo, son un método totalmente válido para evaluar "in vivo" los cambios hemodinámicos provocados en el mismo sujeto por tratamientos farmacológicos de la hipertensión portal [10]. En esta situación, las posibles fuentes de error en la medición de los valores absolutos de velocidad y flujo, afectarán por igual a las diferentes mediciones, y la única variable que provocaría cambios en estos valores sería la medicación.

Recomendamos realizar ecografía Doppler basal y cada 12 semanas para diagnóstico y seguimiento de hipertensión portal y de la evolución del tamaño esplénico.

Bibliografía.-

1.- Sabbà C, Merkel C, Zolí M, et al. Interobserver and interequipment variability of echo-Doppler examination of the portal vein: effect of a cooperative training program. *Hepatology* 1995;21:428-33.

2.- Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, et al. What is the criterion standard for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis?. A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1997;27:979-85.

3.- Sacerdoti D, Merkel C, Bolognesi M, et al. Hepatic arterial resistence indexes in cirrhosis without and with portal vein trombosis: relationship with portal hemodynamics. *Gastroenterology* 1995;108:1152-8.

4.- Moriyasu F, Nishida O, Ban N, et al. "Congestion Index" of the portal vein. *AJR Am J Roentfenol* 1986;146:735-9.

5.- Haag K, Rössle M, Ochs A, et al. Correlation of duplex sonography findings and portal pressure in 375 patients with portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:631-5.

6.- Siringo S, Bolondi L, Gaiani S, et al. Timing of the first variceal hemorrhage in cirrhotic patients; prospective evaluation of Doppler flowmetry, endoscopy and clinical parameters. *Hepatology* 1994;20:66-73.

7.- Schmassmann A, Zuber M, Livers M, et al. Recurrent bleeding after variceal hemorrhage: predictive value of portal venous duplex sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:41-47.

8.- Gaiani S, Bolondi L, Li Bassi S, et al. Effects of meal on portal hemodynamics in healthy humans and patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1989;9:815-9.

9.- Ludwig D, Schwarting K, Cornelia M, et al. The postprandial portal flow is related to the severity of portal hypertension and liver cirrhosis. *J Hepatol* 1998;28:631-8.

10.- Piscaglia F, Gaiani S, Donoti G et al. Doppler evaluation of the effects of pharmacological treatment of portal hypertensión. *Ultrasound Med Biol* 1999;25:923-32.

7.3.- ESTUDIO DE RESPUESTA DE LA SINTOMATOLOGÍA.- África Mellado, María del Carmen Fernández, Inmaculada Marchante

La evolución clínica de la mielofibrosis se caracteriza por anemia progresiva, marcada hepatoesplenomegalia y síntomas constitucionales entre los que destaca fatiga, dolores óseos, fiebre, prurito, sudoración nocturna y pérdida de peso, además de los derivados de la anemia y de la esplenomegalia.

Con el advenimiento de nuevos fármacos no curativos pero si capaces de modificar el curso de la enfermedad, se impone la necesidad de establecer criterios de respuesta uniformes que permitan una evaluación precisa de la eficacia de las nuevas terapias. Para ello el International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) estableció unos criterios de respuesta recientemente revisados conjuntamente con la European Leukemia Net (ELN) elaborados dentro del contexto de los ensayos clínicos. En estos se incluye como categoría de respuesta la respuesta clínica que comprende, entre otros, una reducción ≥50% de la sintomatología, según la escala MNP-SAF TSS. Para considerarla como respuesta esta debe ser ≥12 semanas.

Los síntomas están presentes en la mayoría de los pacientes y suponen un deterioro importante en la calidad de vida de los mismos por lo que resulta necesario disponer de una herramienta que nos proporcione una evaluación precisa de la carga de la enfermedad al tiempo que permita las comparaciones no aleatorizadas entre agentes terapéuticos. A tal fin se diseñó un formulario para la evaluación de los síntomas en pacientes con mielofibrosis (MF-SAF) a partir de este se confeccionó un formulario para la evaluación de los síntomas en neoplasias mieloproliferativas (NMP-SAF), un instrumento de 18 items para el seguimiento de los síntomas más debilitantes en pacientes con NMP. Este instrumento está validado en Inglaterra, Italia, Suecia, Alemania, Francia, España y Holanda. En la práctica clínica se impone la necesidad de aplicar un cuestionario más abreviado de ahí que surgiera la escala MPN-SAF TSS que se ha centrado en los síntomas más relevantes evaluando solamente 10 items. Esta escala está incluida en la actualidad para la evaluación de la respuesta sintomática según el IWG-MRT. Puntúa del 0-10 los síntomas más significativos de los pacientes con NMP, teniendo en cuenta que se considera 0 la ausencia de síntomas y 10 lo peor imaginable. Dependiendo de la puntuación obtenida los podemos clasificar en: moderados: 4-6 y graves: 7-10.

Creemos conveniente evaluar a los pacientes antes del inicio del tratamiento y transcurridas 12 semanas del mismo para poder aplicar el criterio de respuesta sintomática.

Tabla 1.- Escala MPN-SAF TSS. Todos los síntomas se evalúan en la última semana excepto la fatiga general que es en las últimas 24 horas.

Fatiga general (ultimas 24h)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Dolor abdominal (y molestias)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Inactividad (capacidad de moverse y caminar)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Saciedad precoz	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sudoración nocturna	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Prurito	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Dolor óseo (dolor difuso no articular o artritis)	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Fiebre	(Ausente) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (diaria)
Pérdida de peso	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Problemas de concentración	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Bibliografía.-

1- Tefferi A, Barosi G, Mesa R, et al. Internacional Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in mielofibrosis with myeloid metaplasia for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood* 2006;108(5):1497-1503.

2.- 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 Leukemia Net (ELN) consensus report. *Blood* 2013;122(8):1395-1398.

3.- Scherber R, Dueck AC, Johansson P. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MNP-SAF): international prospective validation and reliability trial in 402 patients. *Blood* 2011;118(2):401-408.

4.- Emmanuel RM, Dueck AC, Geyer HL. Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNS. *J Clin Oncol* 2012;30(33):4098-4103.