

**GUÍA DIAGNÓSTICA TERAPÉUTICA
2010**

**Sociedad Argentina
de
Hematología**



Datos referenciales

Patología hematológica

Mielofibrosis Primaria

Integrantes del equipo

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

La mielofibrosis primaria (**MFP**) es una enfermedad clonal de la célula madre progenitora hematopoyética caracterizada por fibrosis progresiva de la médula ósea (MO) y el desarrollo de hematopoyesis extramedular (**HEM**). Se origina por una mutación somática en una célula madre hematopoyética pluripotente, lo que le confiere ventajas proliferativas respecto a los progenitores normales. Esa población celular anormal libera diversas citocinas y factores de crecimiento (PDGF, TGF β , VEGF, bFGF y calmodulina) al medio ambiente medular -con la producción de fibrosis como fenómeno secundario- y la colonización de órganos y sitios extramedulares como hígado y bazo a través de la circulación.

Clásicamente evoluciona en etapas llegando al cuadro característico de anemia progresiva con hematíes en lágrima o dacriocitos, elementos inmaduros mieloides y eritroides (leucoeritroblastosis) en sangre periférica (SP) y esplenomegalia progresiva, con una sobrevida acortada y una reducida calidad de vida⁽¹⁾.

Existe una larga lista de seudónimos para denominarla: *mielofibrosis crónica idiopática*, *mielofibrosis con metaplasia mieloide agnogénica (MMA)*, *osteomieloesclerosis* y *mieloesclerosis* entre otros.

En Noviembre de 2006, el IWG-MRT (International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment) en una reunión de consenso unificó la nomenclatura de la siguiente manera⁽²⁾:

a) **Mielofibrosis Primaria (MFP)**: Se adopta esta denominación, en reemplazo de los otros términos, para referirse a la forma de novo de presentación de la enfermedad, no incluyendo la que se origina como evolución tanto de la Policitemia Vera (PV) como de la Trombocitemia Esencial (TE).

b) **Mielofibrosis post-PV o post-TE (PPV/PTE-MF)**: Se utiliza para denominar a la MF que se desarrolla luego de una PV o TE.

c) **Fase blástica de MFP y PPV/PTE-MF (FB)**: Se denomina a la transformación leucémica luego de una MFP, PV o TE.

Objetivos de esta guía

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

Definiciones Generales

Epidemiología

No existen estadísticas de la incidencia de esta patología en nuestra región, los datos que se comunican internacionalmente oscilan entre 0.5-1.5 por cada 100.000 individuos por año, afecta en su mayoría a mayores de 60 años aunque menos del 10% son menores de 45 años.

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen del estadio, desde una enfermedad asintomática en estadios iniciales, con alteraciones del hemograma, principalmente trombocitosis con o sin alteraciones morfológicas de los eritrocitos, hasta una enfermedad caracterizada por síntomas constitucionales severos acompañados de citopenias progresivas y manifestaciones secundarias a la HEM⁽¹⁾.

El cuadro clínico que se describe clásicamente corresponde a los estadios avanzados de la enfermedad con manifestaciones clínicas dependientes de:

a) La masa tumoral, del estado hiper-catabólico y el síndrome anémico:

Palidez cutáneo-mucosa, astenia y adinamia, fatiga, febrícula, sudoración nocturna, adelgazamiento y caquexia.

b) Efecto de masa de la organomegalia:

Dolor, infarto esplénico, saciedad precoz, diarrea y distensión abdominal, hipertensión portal y edemas periféricos, secuestro esplénico con citopenia.

c) Hematopoyesis extramedular:

esplenomegalia, hepatomegalia, etc , con complicaciones tales como :

- ✓ Hipertensión portal: Por aumento del flujo sanguíneo hepático, secundario a la gran esplenomegalia o por obstrucción de las pequeñas venas portales, con el desarrollo de ascitis y várices esofágicas con el consecuente riesgo de sangrado. Puede requerir esplenectomía con o sin shunt porto-sistémico.
- ✓ Infarto esplénico: Por isquemia relativa en una gran organomegalia.
- ✓ Ascitis, derrame pleural y pericárdico, linfadenopatías, hematuria, compresión de médula ósea y raíces nerviosas por HEM.
- ✓ Dolores músculo esqueléticos y articulares: Por osteoesclerosis, osteoartropatía hipertrófica y periostitis.

Alteraciones del Laboratorio

Alteraciones del hemograma:

a) Anemia, trombocitosis o trombocitopenia, leucocitosis o leucopenia.

En el frotis de sangre periférica (FSP), las alteraciones de la serie roja van desde una anisocitosis leve con microcitosis y algunas células en pera (pear cells), hasta una anemia leucoeritoblástica, donde la característica más relevante es la aparición de numerosos dacriocitos, acompañados de macrocitos, microcitos, policromatofilia, punteado basófilo, anillos de Cabot, eritroblastos circulantes, junto con desviación izquierda de los leucocitos, y alteraciones morfológicas de las plaquetas -en ocasiones con grandes fragmentos plaquetarios, trombocitosis o trombocitopenia- dependiendo de la fase de la enfermedad.

La anemia tiene múltiples causas:

- Eritropoyesis inefectiva.
- Reemplazo del tejido normal por fibrosis reticulínica y colágena.
- Hipoplasia eritroide.
- Hiperesplenismo.
- Anemia hemolítica autoinmune (AHA).

Las variaciones en los recuentos de plaquetas y leucocitos están mayormente asociadas a cambios de la proliferación clonal, pero también pueden estar influenciados por secuestro esplénico.

b) Elevación de la LDH:

- Por hematopoyesis inefectiva.

c) Alteraciones del hepatograma:

- Por hematopoyesis intra hepática o evolución a cirrosis.

d) Alteración de los factores de coagulación:

- Por el compromiso hepático y/o CID subclínica.

e) Alteraciones inmunológicas:

- Ocasionalmente positividad del FAN, anti-ADN, Factor Reumatoideo (FR), Complejos Inmunes Circulantes (CIC), Coombs directa positiva, anticuerpos anti musculo liso y anti mitocondriales. La MF es la que se asocia con mayor frecuencia a fenómenos de autoinmunidad, y a enfermedades autoinmunes como cirrosis biliar primaria, artritis reumatoidea y síndrome de Sjögren.

f) Anomalías del cariotipo:

- Un tercio de los pacientes con MFP presentan anomalías clonales. Hay acuerdo en que las anomalías aisladas del cariotipo consistentes en 13q-, 20q- +9 así como la presencia de un cariotipo normal son consideradas un factor pronóstico favorable y otras anomalías como la +8 aislada y el cariotipo complejo son consideradas de pronóstico desfavorable. Estos datos son validados en un trabajo reciente de Hussein y col., que efectuaron el análisis citogenético en una población de 200 pacientes y establecieron cuatro categorías de riesgo citogenético con fuerte impacto en la supervivencia^(3,4,5)(ver **Tabla 1**).

Tabla 1. Riesgo citogenético en 200 pacientes con mielofibrosis – Hussein et al., Blood, 2010, 115:496-499.

Grupo de pacientes	N° pacientes (Supervivencia media en meses)	Grupo de riesgo citogenético	Supervivencia media en meses
Todos los pacientes	200 (74)		
Del aislada de 20q- Del aislada de 13q- +9 aislada	21(112) 8(105) 6(no alcanzada)	Favorable	113
Normal	117(80)	Normal	
Otras anomalías Aislada -5/5q- Aislada -7/7q- 20q- más otra anomalía 13q- más otra anomalía +9 más otra anomalía +8 más otra anomalía Otras con dos anomalías Otras con anomalías aisladas	1(no alcanzada) 2(56) 2(58) 1(22) 1(4) 7(29) 11(46)	Otras anomalías	46
Cariotipo complejo Anomalía aislada de +8	13(34) 7(28)	Desfavorable	34

g) Alteraciones moleculares - Mutacion del JAK2

Con el descubrimiento de la mutación de JAK2 se consideró a ésta como un potencial blanco terapéutico como el bcr/abl en la LMC, por lo que, rápidamente, se desarrollaron inhibidores del mismo con la esperanza de alcanzar similar control de la enfermedad a través del bloqueo del estímulo proliferativo. Sin embargo, a diferencia de la tirosin-kinasa de bcr/abl, la mutación de JAK2 no es la causa de la enfermedad sino más bien una mutación somática secundaria. Aunque la mutación JAK2V617F parece ser la más común asociada a SMP, otras mutaciones que activan anormalmente al JAK2 han sido identificadas (como la MPLW515L/Kin del receptor de MPL), y mutaciones adicionales de JAK2 ubicadas en el exón 12 en un pequeño porcentaje de pacientes que no tienen la mutación de JAK2⁽³²⁾.

Recientemente tres grupos independientes publicaron estudios sobre la identificación de un haplotipo genético que predispone a un subsecuente desarrollo de la mutación JAK2V617F y SMP. Estos estudios dan una creciente evidencia de que la mutación JAK2V617F no es la anomalía causante de la NMP sino más bien un factor que contribuye a la existencia de la enfermedad.

Sin embargo quedan algunos interrogantes por responder, tales como:

- Por qué una única mutación JAK2V617F es capaz de contribuir al desarrollo de múltiples fenotipos.
- Cuál es el factor genético o epigenético que juega un rol en el desarrollo de la enfermedad y en las diferentes presentaciones clínicas y evolutivas.
- Cómo estas diferencias afectan la respuesta a los inhibidores de JAK2.

Debido a la localización de la mutación de JAK2 en la región por fuera del bolsillo de unión al ATP de la enzima, los inhibidores de la kinasa JAK2 competitivos del ATP no pueden distinguir entre las enzimas JAK2 normales y las mutadas y deberían tener entonces una importante mielosupresión como efecto adverso si son administrados a dosis que inhiban por completo la enzima JAK2. Si bien estos compuestos son efectivos en controlar la hiperproliferación de las células hematopoyéticas tanto en PV como en TE, pueden no ser capaces en eliminar los clones mutantes de la misma manera que los inhibidores de BCR-ABL.

Definiciones Específicas de la patología

Fases de la enfermedad

I) Estadio pre fibrótico

El 25% de los pacientes se presentan en este estadio hipercelular, caracterizado por una prominente proliferación de megacariocitos(MK) displásicos y granulocitos, con leve o ausente incremento de la reticulina.

Los hallazgos clínicos en este estadio son el reflejo de los cambios en la MO, con ligera leucocitosis, anemia leve refractaria al tratamiento habitual, ausente o ligera esplenomegalia y frecuentemente trombocitosis leve a moderada.

En esta fase los pacientes son asintomáticos o presentan signos y síntomas asociados a la trombocitosis (fenómenos vasomotores por alteración de la microcirculación debido a la formación de trombos fibrino-plaquetarios, trombosis, etc.).

II) Estadio de fibrosis manifiesta

En la biopsia de MO se encuentra fibrosis grado 2-3 (ver **Tabla 1**) con celularidad que varía de una zona a otra con un patrón en parche, apareciendo áreas de osteoesclerosis.

En esta fase los MK presentan aumento de la atipia; lo más llamativo son los núcleos grandes, condensados y desnudos, junto con sinusoides dilatados con megacariocitopoyesis intrasinusoidal.

Los MK se encuentran dispuestos en cúmulos (clusters) rodeados de precursores granulocíticos residuales y pequeños grupos de precursores eritroides.

El FSP muestra una leucoeritroblastosis con abundantes dacriocitos, acompañada de anemia, marcada esplenomegalia y síntomas constitucionales que es el cuadro conocido como metaplasia mieloide agnogénica (MMA).

Diagnóstico

No existe un marcador clínico, biológico o patológico que pueda ser considerado característico de la enfermedad y que permita diferenciarla de las otras NMPC donde una proliferación específica de linaje es utilizado como un simple criterio diagnóstico, como son la masa globular en la PV, la trombocitosis en la TE y la leucocitosis en la LMC.

Ante la sospecha de un cuadro de MF por la historia clínica, examen físico, hemograma y FSP, se deberán efectuar los siguientes estudios diagnósticos y complementarios:

a) Estudios diagnósticos

El diagnóstico de la MFP requiere de una cuidadosa observación del FSP en busca de características morfológicas distintivas de esta enfermedad, que permitan efectuar, de inicio, diagnósticos diferenciales con los demás SMP y que serán confirmados por el estudio anatomopatológico de la MO (preferentemente por hematopatólogos).

✓ FSP:

- Cuadro leucoeritroblástico.

✓ Biopsia de MO:

- En la punción aspiración, el aspirado es seco en las fases avanzadas; sin embargo, en la fase celular a veces es posible obtener material apto para su evaluación.

✓ Estudio citogenético y de translocación BCR/ABL:

- Es útil para descartar LMC con fibrosis y detectar alteraciones clonales del cariotipo más características, como las alteraciones de los cromosomas 19, 8 y 20.

✓ Inmunofenotipo por citometría de flujo:

- En MO y SP para la cuantificación de células CD34+, y poblaciones que co-expresen CD34 y CD133 (células precursoras de hemangioblastos) circulantes.

✓ Estudio de la mutación de JAK2.

b) Exámenes complementarios

• Laboratorio

- ✓ Hemograma completo, VSG, reticulocitos, índices hematimétricos, electroforesis de hemoglobina al diagnóstico y en la evolución para detectar la aparición de Hb F y score de fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL).
- ✓ Dosaje de eritropoyetina en casos de anemia.
- ✓ Estudios de hemostasia: Con dosaje de factores de coagulación para descartar una coagulación intravascular diseminada sub clínica o alteración de la función hepática y/o presencia de inhibidores de la coagulación.
- ✓ Estudios de la función plaquetaria.
- ✓ Química: Urea, glucemia, creatinina, ácido úrico, colesterol y triglicéridos.
- ✓ Enzimas: LDH, hepatograma .
- ✓ Inmunológico: FAN, anti ADN, FR, Complemento, prueba de Coombs directa al diagnóstico y, cuando la clínica lo sugiera, CIC y ATC asociados a membrana plaquetaria.
- ✓ Determinación de mutación de JAK2 que ayuda a descartar causas secundarias de MF como sucede especialmente en otras neoplasias hematológicas.

• Imágenes

- ✓ Ecografía abdominal y pelviana.
- ✓ RX huesos largos y pelvis: Permite evaluar alteraciones en la estructura ósea por aumento de la fibrosis.
- ✓ RMN ósea corporal total: Es útil para identificar áreas de fibrosis y hematopoyesis residual.
- ✓ Ecodoppler hepato-esplénico: Se recomienda ante la sospecha de hipertensión portal y/o trombosis de vena porta, hepáticas, etc.
- ✓ Ecodoppler cardíaco con medición de presiones: Recomendada en aquellos pacientes con disnea en los que se sospeche hipertensión pulmonar secundaria a HEM.
- ✓ Centellograma pulmonar con Tc: Es útil para visualizar los pacientes que tienen hematopoyesis pulmonar, y que podrían beneficiarse con radioterapia pulmonar en dosis única.

• Biopsia de MO

- ✓ La MO aporta información fundamental, particularmente en las fases tempranas de MF y es esencial para monitorear la progresión de la enfermedad ^(6,7).

Tabla 1. Sistema de Graduación de la MF adaptado del Consenso Europeo de Expertos

Grado	Descripción*
MF-0	Fibras reticulares dispersas sin intersecciones correspondientes a una MO normal.
MF-1	Trama laxa de reticulina con algunas intersecciones, especialmente en áreas perivasculares.
MF-2	Incremento difuso y denso de fibras reticulínicas con extensas intersecciones, ocasionalmente con haces focales de colágeno y/o osteoesclerosis focal.
MF-3	Incremento extenso y difuso de reticulina con extensas intersecciones con haces gruesos de colágeno, frecuentemente asociados a osteoesclerosis significativa.

** La densidad de fibras debe ser cuantificada en áreas celulares de hematopoyesis.*

Criterios diagnósticos

Criterios para el diagnóstico de MFP

Varios criterios fueron utilizados hasta la actualidad para establecer el diagnóstico de MF, desde el establecido por el PVSG y utilizado en los últimos 30 años hasta el de la WHO 2001 modificado en el 2008, pasando por los del Grupo Italiano y los de la Universidad de Cologne y el Consenso Europeo.

Actualmente, los criterios de la WHO 2008 son los recomendados para el diagnóstico (7,8,9,10,11,12,13,14,15,16).

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la WHO 2008

Criterios mayores	<ol style="list-style-type: none">1. Presencia de proliferación y atipia de MK, acompañados por fibrosis reticulínica o colágena o, en ausencia de fibrosis reticulínica significativa, el cambio de los MK debe ser acompañado por un incremento en la celularidad de la medula ósea, caracterizada por una proliferación granulocítica y, a menudo, eritropoyesis disminuida.2. Ausencia de criterios de la WHO para PV, LMC, SMD u otros desórdenes mieloides.3. Demostración de JAK2 u otro marcador clonal (Ej: MPL, WK/L) o, en ausencia de los marcadores clonales, que no haya evidencia de MF secundaria.
Criterios menores	<ol style="list-style-type: none">1. Leucoeritroblastosis.2. Aumento de LDH.3. Anemia.4. Esplenomegalia.

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

- Cuando la fibrosis es mínima puede ser difícil diferenciar la MFP de las otras neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) típicas o atípicas.
- Cuando hay trombocitosis de la TE, pero en presencia de marcada esplenomegalia, mieloptisis y LDH aumentada se sustenta el diagnóstico de fase celular de MF.
- Se debe tener en cuenta que, tanto la LMC como la PV, pueden presentar, de inicio, algún grado de fibrosis en la MO.
- Los síndromes mielodisplásicos con fibrosis pueden remedar tanto una MF aguda como una MFP ya que, en estas tres patologías, la MO muestra grados variables de fibrosis reticulínica y MK displásicos e hiperplásicos; sin embargo, la presencia de osteoesclerosis va a favor de MFP, así como en los otros dos la displasia es trilineal.
- La MF aguda, si bien comparte con la MF la presencia de síntomas constitucionales y fibrosis, carece de organomegalia y mieloptisis.
- También se debe efectuar el diagnóstico diferencial con otras causas de MF (ver **Tabla 4**).

Tabla 4. Causas de mielofibrosis

Causas de mielofibrosis	
1. Enfermedades autoinmunes.	
	i. Lupus eritematoso sistémico.
	ii. Esclerodermia.
	iii. Mielofibrosis autoinmune.
2. Tóxicos.	
	i. Benceno.
	ii. Radiación ionizante.
3. Déficit de vitamina D.	
4. Osteopetrosis.	
5. Osteodistrofia renal.	
6. Hiperparatiroidismo.	
7. Paget.	
8. Infecciones.	
	a) Tuberculosis.
	b) VIH.
	c) Leishmaniasis (Kala Azar).
9. Neoplasias.	
	a) Linfomas.
	i. Leucemia de células vellosas.
	ii. Linfomas foliculares.
	iii. Linfoma de Hodgkin.
	b) Enfermedades mieloproliferativas crónicas clásicas.
	c) Leucemia eosinofílica crónica.
	d) Mastocitosis sistémica.
	e) Síndromes mielodisplásicos.
	f) Enfermedad metastásica (carcinomas).
	g) Leucemias mieloides agudas (leucemia megacarioblástica aguda, otras).
	h) Leucemias linfoides agudas.
	i) Mieloma múltiple.
	j) Mielofibrosis aguda.
	k) Histiocitosis maligna.
10. Otras.	
	a) Síndrome de plaquetas grises.
	b) Mielofibrosis infantil familiar.
	c) Sarcoidosis.

Pronóstico

De las NMP, la MFP es la de peor pronóstico, con una expectativa de vida estimada entre 5-7 años, que excede los 10 años en pacientes jóvenes con factores pronósticos favorables.

Sin embargo, en la mayoría de los pacientes la calidad de vida se encuentra comprometida por las frecuentes transfusiones, la esplenomegalia masiva con su efecto mecánico y la presencia de síntomas constitucionales.

Hay marcada variación en el pronóstico por la presencia o no de factores de pronóstico adverso, siendo de importancia la identificación de los mismos con el objetivo de incluir al paciente en una categoría de riesgo para la sobrevida.

Hasta la actualidad no se ha demostrado que alguno de los tratamientos farmacológicos habitualmente utilizados prolongue la sobrevida o altere la historia natural de la enfermedad; por lo tanto, estos tratamientos son sólo paliativos y tienen como objetivo mejorar las citopenias, la HEM y los síntomas constitucionales.

El único tratamiento potencialmente curativo es el trasplante de MO en un grupo muy acotado de pacientes.

- Antes de planificar una estrategia de tratamiento se debe establecer:
 - ✓Cuál es el objetivo del tratamiento para cada paciente individual; es decir, establecer si el paciente es pasible de un tratamiento curativo o paliativo.
 - ✓ Qué paciente es candidato a recibir trasplante allogeneico con células madres.
 - ✓ Cuáles son los beneficios de las terapias disponibles.
 - ✓ Cómo manejar la mielosupresión causada por el tratamiento.
 - ✓ Qué paciente debe ser considerado para esplenectomía o radiación esplénica.
 - ✓Cuál es el impacto de las drogas experimentales, sobre todo los inhibidores de JAK2, en el manejo de la esplenomegalia y qué pacientes se beneficiarán con el tratamiento con alguno de ellos.
- Las nuevas terapias para MF están relacionadas a :
 - 1- Inmunomodulación (sobre todo para la anemia),
 - 2- agentes hipometilantes,
 - 3- inhibidores de JAK2.
- Una vez establecido el grupo de riesgo al que pertenece el paciente se efectuarán las recomendaciones terapéuticas.
- Existen varios sistemas para determinar los factores pronósticos y la categoría de riesgo, los cuales se han ido modificando con el transcurrir del tiempo. Uno de los más utilizados fue el del grupo de Lille, también conocido como **criterios de Dupriez**, seguido por otros que tienen en cuenta la presencia de alteraciones citogenéticas, blastos circulantes y de síntomas constitucionales.
- Recientemente, la International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT), estableció un nuevo sistema para establecer pronóstico conocido como **International Scoring System in Myelofibrosis (IPSS-MF)**(ver **Tabla 5**)^(17,18).

• Este score tiene en cuenta cinco variables que, al inicio de la enfermedad, constituyen factores de riesgo independientes asociados a sobrevida disminuida:

- ✓ Edad > 65 años,
- ✓ síntomas constitucionales (sudoración nocturna, fiebre, pérdida significativa de peso),
- ✓ Hb < 10gr/dl,
- ✓ recuento de leucocitos > 25000/ul y blastos en sangre periférica >1%.

• Recientemente ha sido publicado que este score de riesgo es de utilidad para predecir la transformación a la fase blástica (ver **Tabla 5**: La estimación por Kaplan-Meyer de sobrevida libre de fase blástica en MFP de acuerdo al score DIPSS). En este caso el riesgo es 7.8 y 24.9 veces más alto de acuerdo con la categoría de riesgo comparado con la categoría de bajo riesgo; esto debe ser determinante de tratamientos intensivos o de investigación.

• Además de estos factores de riesgo, el pronóstico de los pacientes con MFP también está fuertemente asociado con las anomalías citogenéticas, con la dependencia de transfusiones y con la presencia de comorbilidades.

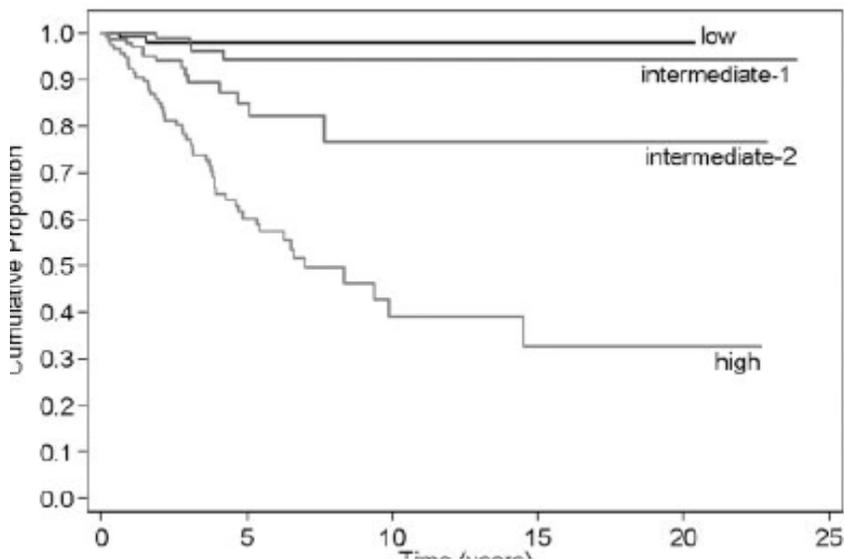
Tabla 5. IPSS-MF

FACTORES DE RIESGO
1. Edad > 65 años.
2. Síntomas constitucionales (sudoración nocturna, fiebre, pérdida significativa de peso).
3. Hb < 10gr/dl.
4. Recuento de leucocitos > 25000/ul.
5. Blastos en sangre periférica >1%.

Sobrevida de acuerdo con los factores de riesgo de la IPSS para MFP

Grupo de riesgo	N° de factores de riesgo	% de pacientes	Sobrevida media	% de muertes
Bajo	0	22	135 (117-181)	32
Intermedio-1	1	29	95 (79-114)	50
Intermedio-2	2	28	48 (43-59)	71
Alto	>3	21	27 (23-31)	73

Tabla 6. Criterios pronósticos DIPPS en MFP para evolución a Fase Blástica



Kaplan Meyer – estimación de sobrevida libre de transformación blástica de acuerdo con los criterios pronósticos DIPPS de MFP.

El tratamiento corriente es paliativo, dirigido a aliviar los síntomas debidos a la esplenomegalia, el control de la mieloproliferación y la mejoría de la anemia y otras citopenias.

Tratamiento Paliativo

➤ Anemia

- Lo primero que se debe realizar antes de iniciar el tratamiento es la determinación de los niveles de eritropoyetina endógena (Epo) para determinar quiénes pueden beneficiarse con la Eritropoyetina-Recombinante humana (Epo-Rh).

- A niveles de Epo endógena de <125 U/L. se iniciará tratamiento con agentes eritropoyéticos con valores >125 U/l se debe optar por otros fármacos como son los corticoides, andrógenos, e inmunomoduladores.

- I. **Epo-Rh:** Iniciar tratamiento con 600 unidades/kg por semana, con una respuesta cercana al 33% con una duración media de 1 año.

- II. **Corticoides:** Prednisona 0.5 mg/kg/d. La respuesta es de 29% en hombres y del 52% en mujeres.

- III. **Andrógenos:** Respuestas del 32-40%. En presencia de alteraciones citogenéticas la respuesta es escasa. Los más utilizados son:

- a. enantato de testosterona: 400-600 mg IM 1 vez por semana,

- b. fluoximesterona: 10 mg VO. 3 veces al día,

- c. danazol: 600 mg/d con una respuesta del 37% y la mitad de los que responden la mantienen entre 3.5 y 42 meses⁽¹⁹⁾.

- IV. **Agentes inmunomoduladores:** Incluyen la talidomida, lenalidomida y la pomalidomida (se describen más abajo).

- V. **Transfusiones:** La transfusiones son una de las terapias fundamentales para sustituir la eritropoyesis insuficiente y paliar los síntomas asociados a la anemia; sin embargo, a pesar de los beneficios, presenta una serie de inconvenientes que van desde reacciones adversas, desarrollo de aloinmunización con la consecuente resistencia a las transfusiones, la exposición a infecciones y la sobrecarga de hierro. Los pacientes dependientes de transfusiones tienen una sobrevida disminuida, influenciada por la cantidad de unidades de glóbulos rojos recibidas. No hay ningún estudio prospectivo que demuestre los beneficios del tratamiento con quelantes de hierro en la sobrevida. Recientemente, se ha publicado un estudio retrospectivo que encuentra beneficios en la terapia con quelantes en una población de 41 pacientes, 25 de ellos dependientes de transfusiones y de los cuales 10 recibieron terapia con quelantes. La sobrevida global a 5 años fue de 100 % en los independientes de transfusiones, 89% en los dependientes de transfusiones que recibieron quelantes de hierro y del 34% en quienes no⁽²⁰⁾. Si la terapia con quelantes de hierro es beneficiosa, esto debe ser demostrado en estudios prospectivos diseñados para tal fin.

➤ **Anemia refractaria**

Pacientes sin respuesta a los tratamientos anteriores pueden ser incluidos en protocolos experimentales, trasplante alogeneico o esplenectomía. Esta última opción tiene una remisión duradera que ronda el 23%; no obstante, es un procedimiento con una mortalidad del 10% y una morbilidad post-quirúrgica elevada.

➤ **Esplenomegalia**

La esplenomegalia puede ser una causa independiente de morbilidad y de detrimento de la calidad de vida.

El tratamiento de la esplenomegalia como objetivo debe ser relegado sólo a aquellos pacientes que tienen esplenomegalias verdaderamente sintomáticas⁽²¹⁾.

La decisión de efectuar tratamiento va a estar basada en el performance status y en los recuentos de SP. Las terapias disponibles son:

- ✓ **Hidroxiurea (HU):** Es un agente mielosupresor inespecífico, el más utilizado como terapia inicial. En general es bien tolerado y útil en el control de la leucocitosis y la trombocitosis asociados a la MF, además de reducir el tamaño del bazo; aunque raramente lo resuelve por completo, ya que las dosis necesarias producen mielosupresión y exacerbaban la anemia. Las dosis utilizadas oscilan entre 15 mg/kg/d hasta 2 gr/d. si el recuento de leucocitos lo permite.
- ✓ **Alquilantes orales:** El melfalan o el busulfan pueden producir mejorías pero incrementan el riesgo de transformación blástica.
- ✓ **Análogos de purinas:** La 2-clorodeoxiadenosina, administrada por 4 a 6 ciclos mensuales a dosis de 0.1 mg/kg por día endovenoso en infusión continua por 7 días o bien 5 mg/m endovenoso en 2 horas por 5 días consecutivos.
- ✓ **INF α :** Tiene igual efecto que la hidroxiurea pero es mal tolerado.
- ✓ **Radioterapia a bajas dosis:** Se reserva para los pacientes que tienen contraindicación para la esplenectomía. La duración de la respuesta es de 6 meses. Un 25% tiene citopenias prolongadas, siendo causa de muerte en un 13%.
- ✓ **Esplenectomía:** Tiene una mortalidad peri operatoria del 9% debida a sangrado, infección y trombosis, con una morbilidad del 31%. Las indicaciones de esplenectomía son: presencia de síntomas constitucionales severos relacionados con el tamaño esplénico, hipertensión portal, anemia con alto requerimiento transfusional y trombocitopenia severa. Los pacientes con trombocitopenia severa no obtienen grandes beneficios con la esplenectomía ya que, en general, es un signo de enfermedad avanzada.

➤ **Tratamiento conjunto de la anemia y la esplenomegalia**

- Los únicos fármacos que han demostrado ser efectivos para el tratamiento de ambas manifestaciones son las drogas inmunomoduladoras, ya que los otros tratamientos que mejoran la esplenomegalia suelen exacerbar la anemia debido a la mielosupresión que ocasionan.
- Las drogas inmunomoduladoras disponibles en la actualidad son la talidomida, lenalidomida y la más reciente pomalidomida.

➤ **Hematopoyesis extramedular en otros órganos**

- El compromiso pulmonar con desarrollo de hipertensión pulmonar, masas paraespinales y dolores óseos son sitios frecuentes de irradiación como la radioterapia esplénica.

➤ **Tratamiento potencialmente curativo**

- Trasplante allogeneico de células madres (TACM).
- Trasplante allogeneico de intensidad reducida.

El único tratamiento curativo de la MFP es el TACM. Se ha demostrado que tiene una tasa de supervivencia a 5 años de un 50 a 65 % dependiendo de la edad, factores de riesgo y comorbilidades del paciente.

Sin embargo, el TACM está frecuentemente complicado por una inaceptable mortalidad -relacionada al tratamiento- de hasta un 30 %, morbilidad en la forma de enfermedad del injerto vs huésped y rechazo del trasplante, que se ve con mayor frecuencia en MF que en otras patologías hematológicas.

Además, la edad media de diagnóstico en MFP es de 67 años, que limita la posibilidad de uso del TACM como opción curativa en un substancial número de pacientes.

La evolución más favorable ha sido publicada con trasplante de intensidad reducida con una tasa de supervivencia del 85% a 31 meses pero no hay datos a largo plazo^(41,42).

➤ **Causas de muerte**

- Están relacionadas con:
 - ✓ Infecciones,
 - ✓ complicaciones trombotico-hemorrágicas,
 - ✓ falla cardíaca y
 - ✓ transformación leucémica (20% durante los primeros 10 años)

1. Agentes inmunomoduladores.
2. Agentes hipometilantes.
3. Inhibidores de JAK2.
 - ✓ Específicos.
 - ✓ Inespecíficos.
4. Inhibidores de otros receptores de kinasas (FGFR,PDFGR,FLT3).

1. Agentes inmunomoduladores.

- a. Talidomida

La talidomida es una droga inmunomoduladora que presenta propiedades anti-angiogénicas a través de la inhibición del bFGF y posiblemente del VEGF.

Dado que en la MFP la neoangiogénesis se encuentra incrementada, se han efectuado varios estudios para evaluar el beneficio del tratamiento con talidomida en los pacientes con MF.

Los estudios efectuados con **altas dosis** de talidomida 200-400 mg/d (como monodroga comparada con placebo) no observaron beneficios con su uso, (a pesar de que se constató descenso del tamaño del bazo respecto al grupo placebo). Esto se debe a que las altas dosis son muy mal toleradas, por lo que raramente los pacientes completan el tratamiento.

Estudios con **bajas dosis** de talidomida (50 mg/d) asociados a prednisona (a dosis de 0.5 mg/kg/d de inicio con descenso de la dosis y suspensión dentro de los tres meses), mostraron respuesta clínica en el 62% de los pacientes, y todos mejoraron la anemia. De los pacientes que eran dependientes de transfusiones el 70% mejoró y en un 40% cesó el requerimiento transfusional. De los pacientes con trombocitopenia el 75% tuvo un incremento del 50% o más en los recuentos. El tamaño del bazo disminuyó en un 19% en más de un 50%.

De acuerdo con lo publicado, la talidomida es una droga efectiva y bien tolerada a dosis bajas asociadas a prednisona en el tratamiento de la MF; observándose mejoría en la anemia, esplenomegalia y trombocitopenia. Sin embargo, la respuesta no se acompaña de mejoría de la fibrosis de médula ósea ni de la neo angiogénesis^(23,24).

- b. Lenalidomida

La lenalidomida es un análogo de la talidomida con una potencia superior que, según el ensayo utilizado, varía entre 50 a 2000 veces. Posee una amplia actividad moduladora sobre varias citoquinas e inhibe al TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-12, mientras que tiene una regulación positiva para IL-2 y la producción de INF- γ por parte de los linfocitos T helper 1 e IL-5 y la producción de IL-10 por parte de los linfocitos T helper 2. Los inmunomoduladores co-estimulan los linfocitos T y tienen actividad anti angiogénica.

En un trabajo fase 2 publicado en 2006, efectuado en dos centros por separado (MD Anderson y la Mayo Clinic)⁽²⁶⁾ y cuyos datos se analizaron en conjunto, sobre una población de 68 pacientes con MF sintomática se observó una respuesta global para la anemia de un 22%, 33% para esplenomegalia y un 50% para trombocitopenia. De los pacientes con anemia 8 normalizaron los valores de hemoglobina o se tornaron independientes de transfusiones. Otros efectos adicionales fueron la resolución del cuadro leucoeritroblástico en 4, disminución de la fibrosis y angiogénesis en 2 pacientes y remisión de la delección 5 (q13q33) en uno acompañado de reducción en la cantidad de alelos mutados de JAK2. Los efectos adversos grado 3/4 incluyeron neutropenia (31%) y trombocitopenia (19%).

Recientemente se han publicado dos trabajos que asocian lenalidomida con prednisona con el objetivo de mejorar las respuestas previamente obtenidas.

1. El primero de ellos publicado por el grupo de Quintás-Cardama en JCO del año 2009⁽²⁶⁾, es un estudio de un solo centro que incluye 40 pacientes que fueron tratados con lenalidomida 10 mg/d (5 mg/d si los recuentos de plaquetas eran <100000/ul) en días 1-21 en ciclos de 28 días x 6 ciclos, en combinación con prednisona oral 30 mg/d con descenso en los demás ciclos. La lenalidomida se continuó indefinidamente en quienes obtuvieron beneficio clínico. Los resultados de este estudio con un seguimiento medio de 22 meses (6-27) muestra que respondieron el 30% de los pacientes, con un tiempo medio de respuesta de 12 semanas (2-32). Los pacientes se evaluaron de acuerdo con los criterios de IWG-MRT y 3 de ellos (7.5%) tuvieron una respuesta parcial y 9 (22.5%) obtuvieron mejoría clínica duradera con una media de 18 meses (3.5-24). La respuesta global fue 30% para anemia y 42% para esplenomegalia. Diez de los pacientes respondedores que iniciaron el tratamiento con fibrosis grado IV redujeron el score a menos de II. Todos los JAK positivos respondedores (8) tuvieron una reducción de la carga alélica que fue del 50% (incluso en uno la mutación se tornó indetectable). Los efectos adversos hematológicos grados 3/4 incluyeron neutropenia 58%, anemia 42%, y trombocitopenia 13%.⁽²⁶⁾
2. Estos datos se contraponen con los de un estudio cooperativo multicéntrico publicado recientemente en julio de 2010 (Multi-Center Eastern Cooperative Group)⁽²⁷⁾ con similar esquema de tratamiento y que incluyó 42 pacientes, en el que se observó que la principal toxicidad fue la mielosupresión con toxicidad grado 3/4 en el 88% de los casos y en el 45% toxicidad no hematológica de grados >3. De acuerdo con los criterios de IWG-RT se evaluó la respuesta, constatándose mejoría clínica de la anemia en 8 pacientes (19%) y descenso del tamaño esplénico en 4 (10%). Los análisis seriados de MO no mostraron resolución de la fibrosis ni de la angiogénesis⁽²⁷⁾. Los datos recientemente obtenidos indicarían que la lenalidomida es sólo modestamente activa en MF con una importante tasa de mielosupresión. Los autores de este trabajo consideran que la diferencia en los resultados obtenidos por ellos respecto a lo anteriormente publicado se debe a la naturaleza multi-céntrica del estudio comparado con la experiencia de una única institución.

c. Pomalidomida

Es 20.000 veces más potente que la talidomida en inhibir el TNF- α , posee buena absorción vía oral y se puede administrar una vez al día. En estudios fase 1 la principal toxicidad fue la mielosupresión y la trombosis venosa. En estudios fase 2 aleatorizados, multicéntricos y placebo controlados de pacientes con MFP o post-PV/TE la administración de pomalidomida 0.5 a 2 mg/d asociada o no a un curso corto de prednisona produjo mejoría de la anemia en un 30% de los pacientes con un mejor perfil de toxicidad que los otros inmunomoduladores, con menor sedación y neuropatía. Hay en curso estudios para determinar su efecto en la esplenomegalia y manifestaciones en medula ósea^(28,29).

2. Agentes hipometilantes

- Los agentes hipometilantes han sido evaluados en MF con el objetivo de mejorar las citopenias, reducir la esplenomegalia o retrasar la transformación leucémica.
- a) Azacitidina
 - La azacitidina a dosis de 75 mg/m² por día durante 7 días mostró una disminución de la esplenomegalia en el 27% de los casos⁽³⁰⁾.
 - b) Decitabina:
 - Los estudios con esta droga aún están en curso.
 - c) Givinostat :
 - Inhibidor de histona-deacetilasa. Se evaluó su seguridad y eficacia en un estudio fase 2^a en pacientes con mutación de JAK2 con diagnósticos de PV, TE y MFP. Se administró vía oral a 50 mg dos veces al día con una media de duración del tratamiento de 20 semanas. Entre los 16 pacientes con MFP se observaron tres respuestas mayores, con reducción de la esplenomegalia en el 38% de los pacientes⁽³¹⁾.

3. Inhibidores de JAK2

Los fármacos desarrollados hasta el momento sólo parecen ser beneficiosos para algunas manifestaciones de la enfermedad como son la esplenomegalia y los síntomas constitucionales, los cuales son el resultado de los niveles elevados de citoquinas circulantes que utilizan la vía de JAK2; pero ninguno, hasta ahora, ha demostrado mejorar las citopenias, fibrosis o cambios histológicos asociados a la MF. Uno de los principales interrogantes en el tratamiento es si la desaparición del clon JAK2 mutado es un razonable objetivo final para los inhibidores de JAK1 y 2 sin causar excesiva toxicidad, dado el rol esencial de JAK1 y JAK2 en la función normal del sistema inmune y la hematopoyesis.

Del estudio reciente de Verstovsek y col. se concluye que los estudios terapéuticos en MF deben estar dirigidos a la combinación de drogas como la pomalidomida, el interferón o los modificadores epigenéticos que están actualmente en investigación. También se ha obtenido reducción de la hepatoesplenomegalia y anemia dependiente de transfusión (respuesta en un 33 y 38 % respectivamente) con el uso de tipifarnib , inhibidor de farnesiltransferasa⁽⁴⁰⁾.

Hay muchas drogas en estudio en la actualidad tanto en ensayos pre clínicos, en modelos murinos, como en ensayos clínicos en sus distintas fases. Los pacientes ingresados en estos ensayos clínicos son aquellos que poseen un riesgo intermedio a alto y que necesitan intervención terapéutica.

La decisión de incluir a un paciente en un ensayo clínico debe ser una decisión compartida entre el médico tratante y el paciente, discutiendo todas las opciones terapéuticas disponibles (hidroxiurea, inmunomoduladores, danazol, etc.) incluyendo trasplante de MO, basados en la situación particular de cada individuo.

A los inhibidores de JAK2 con actividad clínica se los divide en 2 categorías: ***inhibidores selectivos e inhibidores no selectivos***, estos actúan sobre una variedad de quinasas entre las que se encuentra el JAK2.

Inhibidores selectivos de JAK2

- INCB018424.
- XL019.
- TG101348.
- SB1518.
- CYT387.

Inhibidores no selectivos de JAK2

- ITF2357 -Givinostat(histona desacetilasa e inhibidor de JAK2).
- CEP-701 (inhibidor de FLT3 y de JAK2).
- LBH539 (inhibidor de JAK2 y de histona desacetilasa).

INCB018424

Es el primer inhibidor de JAK2 en ser evaluado en MF tanto primaria como post Policitemia y Trombocitemia. Es un inhibidor oral selectivo de JAK1 y 2.

En células aisladas de pacientes con PV inhibe la formación de colonias de células progenitoras CD 34+. En modelos murinos de neoplasias derivadas de JAK2V617F, el tratamiento produjo significativa reducción de la esplenomegalia con incremento de la supervivencia respecto a los ratones tratados sólo con el vehículo, acompañado además de un descenso significativo de las citoquinas pro-inflamatorias IL6 y TNF- α , los cuales están implicados en la patogénesis de la enfermedad.

En los estudios de **Fase 1** una dosis de 25 mg dos veces al día produjo reducción de la esplenomegalia y mejoría de los síntomas constitucionales, independiente del estado mutacional de JAK. La trombocitopenia fue la toxicidad limitante de la dosis, relacionada a la inhibición de la trombopoyetina que requiere de la vía de JAK. En pacientes con MF se observó normalización de las señales de STAT3 y supresión significativa de citoquinas pro inflamatorias como IL-1, IL-6, TNF- α y de factores angiogénicos y fibrogénicos como el VEGF y el bFGF⁽³³⁾.

En estudios de **Fase 2** se observó marcada y duradera mejoría clínica y del performance status que superó el año, con disminución de la esplenomegalia en un 50 %, mejoría de los síntomas constitucionales y de la molestia abdominal, incremento de peso, y reducción de citoquinas pro-inflamatorias, angiogénicas y factores de crecimiento⁽³⁴⁾.

No obstante la mejoría obtenida con el tratamiento, sólo el 14 % de los pacientes con anemia se independizaron de las transfusiones, la carga alélica de JAK2V617F se reduce mínimamente -un 13% en MO y 9% en SP-, lo que indicaría que los beneficios clínicos obtenidos se deben mas a la inhibición del JAK mutado JAK1 con el resultante descenso de los niveles de citoquinas mas que de carga del alelo mutado.

Existen actualmente dos estudios clínicos **Fase 3** en marcha (Controlled Myelofibrosis Study with oral JAK Inhibitor Treatment) **COMFORT I y COMFORT II** que podrán darnos una mejor evaluación del beneficio con esta droga.

CEP-701

El CEP-701 -o Lesaurotinib- es un análogo de estraurosporina que posee una acción inhibitoria potente contra JAK2 quinasa y otras citoquinas como FLY-3, RET, y Trk-A. En estudios fase 2, a dosis de 80 mg dos veces al día está siendo evaluado en PV, TE y MF que presentan la mutación JAK2. En un estudio con 22 pacientes con mielofibrosis (MFP 15, Post-PV 4 y Post -TE 3) -de los cuales el 90% recibieron tratamiento previamente, presentaban esplenomegalia promedio de 19 cm debajo del reborde costal con una carga alélica del 53% y requerimiento transfusional 8 pacientes (36%)-, se obtuvo respuesta en 6 pacientes (27%) de acuerdo con los criterios del IWG-MRT. La respuesta observada consistió en disminución de la esplenomegalia en un 50% en 3 pacientes, independencia transfusional en 2, disminución del tamaño esplénico en más del 50% junto con mejoría del recuento de neutrófilos y plaquetas en un 100% en 1; los niveles de STAT3 fosforilada disminuyeron respecto a los basales mientras estaban dentro del tratamiento. No hubo cambios en la carga alélica de JAK2, la fibrosis de médula ósea ni en el citogenético.

El tiempo medio de respuesta fue de 3 meses (1-9) con una duración media de 14 meses (83-17). Presentaron toxicidades grados 3-4 el 36% (8) de los pacientes, y en 6 (27%) se debió disminuir la dosis. Los principales efectos tóxicos fueron mielosupresión, anemia (grado 3-4 el 18%), trombocitopenia (grado 3-4, el 18%) y diarrea (68% con grado 3-4 el 9%)⁽³⁵⁾.

XL019

Es un Inhibidor selectivo de JAK2 quinasa, con un alto grado de selectividad para los miembros de la familia de JAK. Fue evaluado en fase 1/2 en pacientes con mielofibrosis primaria y post PV/TE, pero el estudio debió ser suspendido por neurotoxicidad. Todos los pacientes que recibieron dosis >100 mg presentaron neurotoxicidad, por lo que se evaluó con dosis de 25-50 mg día. Se incorporaron 30 pacientes, de los cuales 21 recibieron dosis < 50 mg. Se observó una reducción mayor al 50% en el tamaño de la esplenomegalia en los que recibieron dosis >100 mg y en los que recibieron 25 mg/día, también hubo mejoría del prurito y la fatiga. En este estudio fueron incluidos 4 pacientes con cifras de blastos entre 10-19%, constatándose una reducción en los blastos circulantes y/o de médula ósea en 3 pacientes.

Las toxicidades fundamentales fueron no hematológicas, principalmente neurotoxicidad moderada: impotencia, neuropatía periférica, estado confusional, trastornos del equilibrio y parestesias. Si bien la neurotoxicidad fue moderada y rápidamente reversible, fue excluido de un tratamiento que se supone a largo plazo en la mayoría de los pacientes.

TG101348

Es un potente y selectivo inhibidor de JAK2.

En células provenientes de pacientes con PV se demostró que inhibe la formación de colonias eritroides. En modelos murinos de animales con PV inducida JAK2V617F tratados con esta droga se observó disminución del hematocrito, tamaño esplénico y supervivencia global.

Evaluado en fases 1/2 en pacientes con MFP, mielofibrosis post-PV/TE -utilizado vía oral en ciclos de 28 días-, el escalado de dosis fue permitido luego de haber completado al menos tres ciclos. Veintiocho pacientes fueron tratados en ocho niveles de dosis que oscilaron entre 30 y 800 mg/día. Los pacientes presentaban un tamaño medio esplénico de 17 cm y 10 pacientes tenían requerimientos transfusionales. La toxicidades no hematológicas más frecuentes fueron náuseas grado 1-2 (64%), y diarrea (50%). La toxicidad hematológica fue trombocitopenia grado 3/4 y neutropenia, 29 y 11% respectivamente y se presentó anemia en los pacientes que no eran dependientes de transfusiones (caída de más de 2 gr de hemoglobina en el 47%). A 800 mg se observó aumento asintomático de la amilasa y lipasa, por lo que la dosis máxima tolerada fue establecida en 680 mg/día. Catorce pacientes (50%) presentaron disminución del tamaño esplénico en más del 50%. En todos los 14 pacientes con leucocitosis hubo una marcada disminución de las cifras de leucocitos. De los 25 pacientes JAK2 positivos 8 (32%) disminuyeron en más del 50% la carga alélica en granulocitos en dos determinaciones consecutivas⁽³⁶⁾.

Evaluación de respuesta al tratamiento

Se utilizan los criterios establecidos por el International Working Group⁽³⁷⁾.

International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia

1. Remisión completa (RC)

- i. Completa resolución de los síntomas y signos asociados a la enfermedad incluyendo la hepatoesplenomegalia.
- ii. Remisión de los parámetros de SP definidos como nivel de hemoglobina al menos de 11 gr/dl, recuento de plaquetas al menos de 100.000/ul y recuento absoluto de neutrófilos al menos de 100/ul. Además los tres recuentos no deben estar por encima del valor superior normal.
- iii. Fórmula leucocitaria normal incluyendo la desaparición de las células nucleadas eritroides, blastos y células mieloides inmaduras en sangre periférica, en ausencia de esplenectomía.

2. Remisión Parcial (RP): Requiere todos los criterios de RC excepto la remisión histológica de MO. Repetición de la biopsia de médula es requisito en el diagnóstico de RP y puede o no mostrar cambios favorables aunque no cumplan los criterios de RC.

3. Mejoría Clínica(MC): Es necesario uno de los siguientes indicadores en ausencia tanto de progresión (se define abajo) como de RC/RP. La mejoría clínica es validada sólo si ocurrió por no menos de 8 semanas.

- i. Un incremento mínimo de 20 gr/dl en el nivel de Hb o que se tornó independiente de transfusiones (sólo aplicable a pacientes con un nivel de Hb inferior a 100 gr/L).
- ii. Tanto una reducción del tamaño esplénico (como mínimo del 50% de un bazo palpable de más de 10 cm) como la desaparición de la palpación de un bazo que se palpaba a más de 5 cm.
- iii. Un incremento mínimo del 100% en el recuento de plaquetas y un valor absoluto de al menos 50.000/ul (aplicable sólo a pacientes con recuentos de plaquetas basales debajo de 50.000/ul).
- iv. Un incremento mínimo del 100% en los recuentos absolutos de neutrófilos y un recuento absoluto de neutrófilos de al menos 500/ul (aplicable sólo a pacientes con un recuento absoluto basal de neutrófilos por debajo de 1000/ul).

4. Progresión de enfermedad (PE): Requiere uno de los siguientes indicadores:

- i. Esplenomegalia progresiva definida como la aparición de una esplenomegalia previamente ausente que es palpable a más de 5 cm del reborde costal izquierdo, o un incremento como mínimo del 100% en la distancia de una esplenomegalia basal de 5-10 cm, o un mínimo de 50% incremento en la distancia palpable de una esplenomegalia basal de más de 10 cm.
- ii. Transformación leucémica confirmada por recuento de blastos en médula ósea de al menos 20%,
- iii. Un incremento en el porcentaje de blastos de sangre periférica de al menos un 20% que dura por lo menos 8 semanas.

5. Enfermedad estable (EE): Ninguno de los anteriores.

6. Recaída(R): Pérdida de la RC, RP o MC. En otras palabras un paciente con RC o RP .

Monitoreo/Seguimiento

Tratamiento	Recomendación
Anemia : <ul style="list-style-type: none"> • Eritropoyetina. • Danazol. • Corticoesteroides. 	✓ Comenzar con EPO o inmunomoduladores.
Esplenomegalia: <ul style="list-style-type: none"> • Hidroxiurea. • Radioterapia. 	✓ Comenzar con HU y luego utilizar inmunomoduladores.
Inmunomoduladores: <ul style="list-style-type: none"> • Talidomida c/s prednisona. • Lenalidomida c/s prednisona. • Pomalidomida. 	✓ Mejoría de la anemia, esplenomegalia y trombocitopenia.
Inhibidores de JAK2: <ul style="list-style-type: none"> • HDAC 	✓ En el futuro y combinado con IMID.

Conclusiones

La mielofibrosis primaria (**MFP**) es una enfermedad clonal de la célula madre progenitora hematopoyética caracterizada por fibrosis progresiva de la médula ósea (MO) y el desarrollo de hematopoyesis extramedular (HEM) y debe diferenciarse de la Mielofibrosis post-PV o post-TE (PPV/PTE-MF) y de la Fase blástica de MFP y PPV/PTE-MF (FB).

Evoluciona en etapas con anemia progresiva, hematíes, dacriocitos y leucoeritroblastosis en SP, con esplenomegalia progresiva, sobrevida acortada y una reducida calidad de vida.

Se distingue una etapa prefibrótica, caracterizada por una prominente proliferación de megacariocitos (MK) displásicos y granulocitos, con leve o ausente incremento de la reticulina.

Los hallazgos clínicos consisten en ligera leucocitosis, anemia leve refractaria al tratamiento habitual, ausente o ligera esplenomegalia y frecuentemente trombocitosis leve a moderada.

En la fase de fibrosis manifiesta los pacientes son asintomáticos o presentan signos y síntomas asociados a la trombocitosis, con fenómenos vasomotores por alteración de la microcirculación debido a la formación de trombos fibrino-plaquetarios, trombosis, etc.

Los hallazgos en la biopsia de MO son fibrosis grado 2-3, con celularidad que varía de una zona a otra con un patrón en parche, apareciendo áreas de osteoesclerosis, con aumento de la atipia de MK. El FSP muestra una leucoeritroblastosis con abundantes dacriocitos, acompañada de anemia, marcada esplenomegalia y síntomas constitucionales que es el cuadro conocido como metaplasia mioide agnogénica (MMA).

El diagnóstico clínico o de laboratorio es dificultoso ya que no existe un marcador clínico, biológico o patológico que pueda ser considerado característico de la enfermedad y que permita diferenciarla de las otras NMPC.

De las NMP, la MFP es la de peor pronóstico, con una expectativa de vida estimada entre 5-7 años, que excede los 10 años en pacientes jóvenes con factores pronósticos favorables pero en la mayoría de los pacientes la calidad de vida se encuentra comprometida por las frecuentes transfusiones, la esplenomegalia masiva con su efecto mecánico y la presencia de síntomas constitucionales.

Es de importancia la identificación de los factores de pronóstico adverso con el objetivo de incluir al paciente en una categoría de riesgo para la supervivencia.

Los tratamientos farmacológicos habitualmente utilizados no alteran la historia natural de la enfermedad; por lo tanto, estos tratamientos son sólo paliativos y tienen como objetivo mejorar las citopenias, la HEM y los síntomas constitucionales.

Recientemente, la International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT), estableció un nuevo sistema para establecer pronóstico conocido como International Scoring System in Myelofibrosis (IPSS-MF): Edad > 65 años, síntomas constitucionales (sudoración nocturna, fiebre, pérdida significativa de peso), Hb < 10gr/dl, y recuento de leucocitos > 25000/ul y blastos en sangre periférica > 1% . Además de estos factores de riesgo, el pronóstico de los pacientes con MFP también está fuertemente asociado con las anormalidades citogenéticas, con la dependencia de transfusiones y con la presencia de comorbilidades.

El único tratamiento potencialmente curativo es el trasplante de MO en un grupo muy acotado de pacientes.

Las nuevas terapias para MF están relacionadas a Inmunomodulación (sobre todo para la anemia), agentes hipometilantes e inhibidores de JAK2.

El tratamiento corriente es paliativo, dirigido a aliviar los síntomas debidos a la esplenomegalia, el control de la mieloproliferación y la mejoría de la anemia y otras citopenias el tratamiento de la anemia se basa en el uso de Epo, corticoides, andrógenos y agentes inmunomoduladores como la talidomida, lenalidomida, la pomalidomida y las transfusiones.

La esplenomegalia puede ser una causa independiente de morbilidad y de detrimento de la calidad de vida. El tratamiento de la esplenomegalia como objetivo debe ser relegado para aquellos pacientes que tienen esplenomegalias verdaderamente sintomáticas⁽²¹⁾. La decisión de efectuar tratamiento va a estar basada en el performance status y en los recuentos de SP. Las terapias disponibles son: la HU, alquilantes orales como el melfalán o busulfán, los análogos de purina, INFalfa, radioterapia a bajas dosis y la esplenectomía.

Los únicos fármacos que han demostrado ser efectivos para el tratamiento de ambas manifestaciones son las drogas inmunomoduladoras, ya que los otros tratamientos que mejoran la esplenomegalia suelen exacerbar la anemia debido a la mielosupresión que ocasionan.

Las drogas inmunomoduladoras disponibles en la actualidad son: la talidomida, lenalidomida y la más reciente pomalidomida.

El compromiso pulmonar con desarrollo de hipertensión pulmonar, masas paraespinales y dolores óseos son sitios frecuentes de irradiación como la radioterapia esplénica.

El único tratamiento curativo de la MFP es el Trasplante allogenico de células madres (TACM) con una tasa de sobrevida a 5 años de un 50 a 65 % dependiendo de la edad, factores de riesgo y comorbilidades del paciente pero frecuentemente complicado por una inaceptable mortalidad -relacionada al tratamiento- de hasta un 30 %, morbilidad en la forma de enfermedad del injerto vs huésped y rechazo del trasplante, que se ve con mayor frecuencia en MF que en otras patologías hematológicas. La evolución mas favorable ha sido publicada con trasplante de intensidad reducida con una tasa de sobrevida del 85% a 31 meses, pero no hay datos a largo plazo.

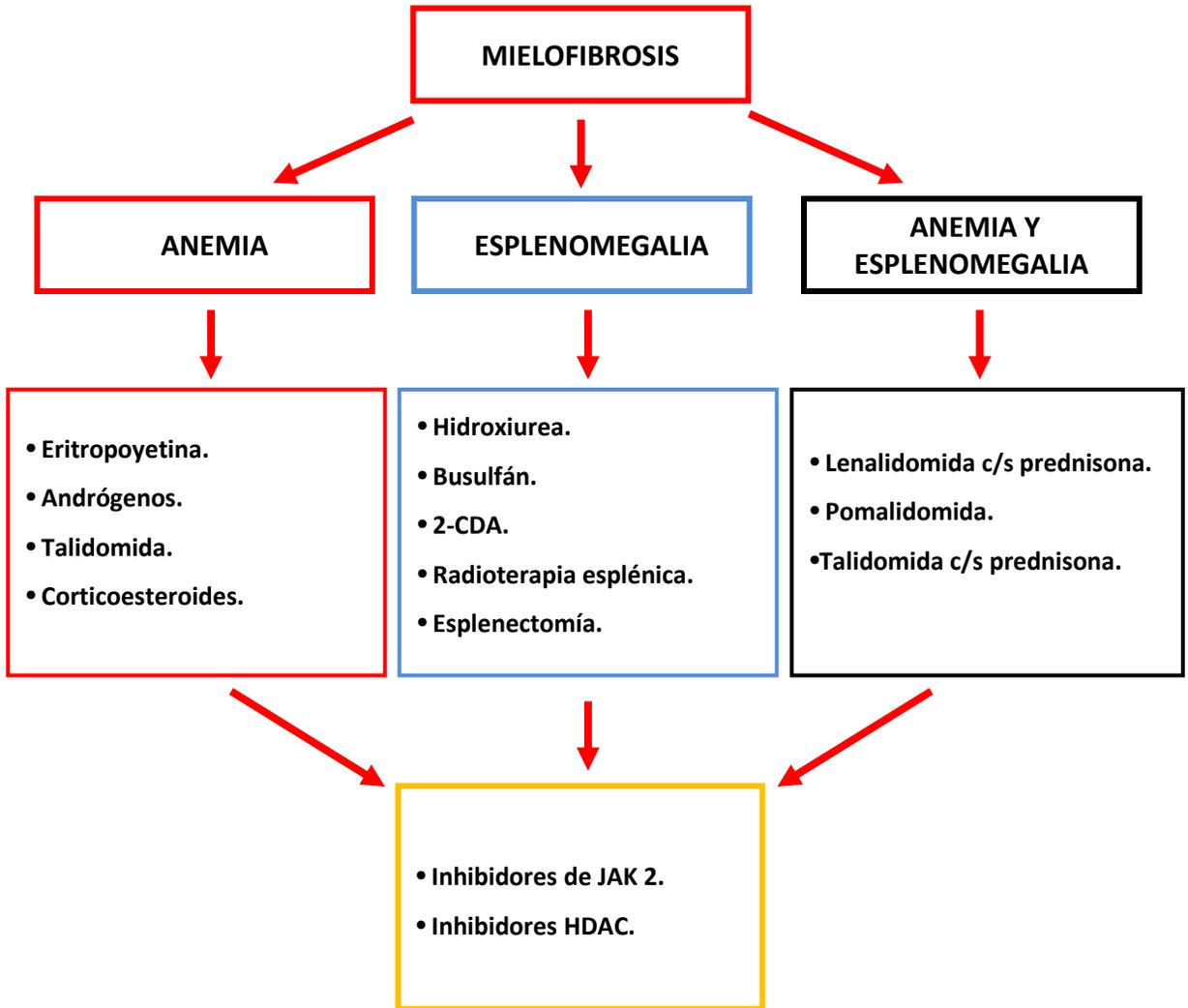
Las causas de muerte están relacionadas con:

- Infecciones,
- complicaciones trombótico-hemorrágicas,
- falla cardíaca y
- transformación leucémica (20% durante los primeros 10 años)

- 1- Tefferi, A., *Myelofibrosis with myeloid metaplasia*, NEJM, 2000, 342:1255-1265.
- 2- Mesa, R.A. y col., *Primary myelofibrois (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF(PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for mielofibrosis and treatment (IWG-MRT)*, Leuk Res, (2007).
- 3- Bench, A., Pahl, H., *Cromosomal abnormalities and molecular markers in Myeloproliferative Disorders*, Sem. Hematol., 2005, 42: 196-205.
- 4- Hussein, K., Pardanani, A., Van Dyke, D. y col., *International Prognostic Scoring System – independent cytogenetic risk categorization in primary mielofibrosis*, Blood, 2010, 115:496-499.
- 5- Tefferi, A., Mesa, R., Schroeder, G. et al., *Cytogenetic findings and their clinical relevance in mielofibrosis with myeloid metaplasia*, BrJ Hematol, 2001, 113:763-771.
- 6- Thiele, J., Kvasnicka, H.M., Facchetti, F. et al, *European consensus for grading of bone marrow fibrosis and assessment of cellularity*, Haematologica.
- 7- Thiele, J., Kvasnika, H.M., Dhiel, V. et al., *Clinicopahtological diagnosis and differential criteria of thrombocythemias in various myeloproliferative disorders by histopathology, histochemistry and immunostaining from de bone marrow*, LeukLymphoma, 1999, 33: 207-18.
- 8- Kvasnicka, H., Thiele, J., *Classification of Ph-Negative Chronic Myeloproliferative Disorders-Morphology as the Yardstick of Classification*, Pathobiology, 2007, 74:63-71.
- 9- Harris, N.L., Brunning, R.D., *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*, Blood, 2002, 100:2292-2302.
- 10- Jaffe, E.S., Harris, N.L., Stein, H., Vardiman, J.W. eds., *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetic of tumours of haemopoietic and lymphoid tissues*, Lyon, France: IARC PRESS, 2001.
- 11- Jaffe, S., Harris, N., Stern, A. et al., *“WHO classification of the chronic myeloproliferative diseases (CMPD), polycythemia vera, essential thrombocythemia and CMPD unclassifiable”. Classification of tumours of hematopoiesis and Lymphoid tissues*, Lyon, France 2001, IARC: 31-42.
- 12- Michiels, J.J., Schroyens, W., *The 2001 World Health Organization and Updated European Clinical and Pathological Criteria for diagnosis, classification, and staging of the Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders*, Semin Thromb Hemost., 2006, 32 :307-340.
- 13- Michiels, J., Bernema, Z., van Bockstaele, D. et al., *Current diagnosis criteria for chronic myeloproliferative disorders, essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and chronic idiopathic myelofibrosis (CIMF)*, Pathol. Biologie, 2006, 1-13.

- 14- Michiels, J., Thiele, J., *Clinical and pathological criteria for the diagnosis of essential thrombocythemia, polycythemia vera and idiopathic myelofibrosis*, N Eng J Med., 2006,.355: 2452-2466.
- 15- Tefferi, A., Thiele, J. y col., *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*.
- 16- Thiele, J., Kvanisca, H., *A critical reappraisal of the WHO classification of the chronic myeloproliferative disorders*, Leuk. Lymphoma, 2006, 47: 381-396.
- 17- Dupriez, B., Morell, P., Emory, J. y col., *Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia. A report on 195 cases with a new scoring system*, Blood, 1996; 88:1013-1078.
- 18- Cervantes, F., Dupriez, B., Pereira, A. et al., *New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based in a study of The International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*, Blood, 2009, 113: 2595-2901.
- 19- Cervantes, F., Hernández-Boluda, J.C., Álvarez, A. et al., *Danazol treatment of idiopathic myelofibrosis with severe anemia*, Haematologica, 2000, 85:595-599.
- 20- Leitch, H., Chase, J., Goodman, T. et al., *Improved survival in red blood cell transfusion dependent patients with primary myelofibrosis (PMF) receiving iron chelation therapy*, Hematol Oncol, 2010, 28:40-48.
- 21- Mesa, R., *How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis*, Blood, 2009, 113:5394-5400.
- 22- Mesa, R., *New drugs for the treatment of myelofibrosis*, Curr Hematol Malig Rep, 2010. 5:15-21.
- 23- Abgrall, J.F., Guibaud, I., Bastie, J. y col., *Thalidomide versus placebo in myeloid metaplasia with myelofibrosis: a prospective randomized, double –blind, multicenter study*, Haematologica, 2006, 91:1027-1032.
- 24- Mesa, R., Steensma, D., Pardanani, A. y col., *A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia*, Blood, 2003, 101. 2534-2541.
- 25- Tefferi, A., Cortes, J., Verstpvsek, S. y col., *Lenalidomide therapy in myelofibrosis con myeloid metaplasia*, Blood, 2006, 108:1158-64.
- 26- Quintas-Cardama, A., Kantarjian, A., Manshour, T, y col., *Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic and molecular response in patients with mielofibrosis*, J. Clin Oncol., 2009, 27:4760-4766.
- 27- Mesa, R., Yao, X., Cripe, L. y col., *Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase-2 trial E4903*.
- 28- Tefferi, A., Verstovesk, S., Barosi, G. y col., *Pomalidomide is active in treatment of anemia associated with myelofibrosis*, J Clin Oncol, 2009, 27: 4563-9.

- 29- Tefferi, A., Verstovsek, S., Barosi, G. y col., *Pomalidomide es active in the treatment o anemia associated with myelofibrosis*, J Clin Oncol., 2009, 27:4563-4569.
- 30- Mesa, R., Verstovsek, S., Rivera, C. y col., *5-Azacidine has limited therapeutic activity in myelofibrosis*, Leukemia, 2009, 23:180-182.
- 31- Rambaldi, A., Dellacasa, Ch., Finazzi, G. y col., *A pilot study of the Histone-Deacetylase inhibitor Givinostat in patients with Jak2V617F positive chronic myeloproliferative neoplasms*.
- 32- Verstovsek, S., *Therapeutic potential of Jak2 inhibitors*, Am Soc Hematol, 2009, 636-642.
- 33- Verstovsek, S., Kant, H., Pardanani, A. y col., *The JAK Inhibitor; INCB018424, demonstrates durable and marked clinical response in primary myelofibrosis (PMF) and post-polycythemia vera /essential thrombocythemia myelofibrosis*, Blood, 2008, 112:1762.
- 34- Verstovsek, S., Kant, H., Pardanani, A. y col., *INCB018424, an oral , selective Jak2 inhibitors shows clinical activity in phase 1/2 study in patients with PMF and post polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis*, Blood, 2007, 110:558.
- 35- Santo, F., Kantarjian, H., Jain, N, y col., *Phase 2 study of CEP-70, an orally available Jak2 Inhibitor, in patients with primary or post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis*, Blood, 2010, 115:1131-1136.
- 36- Pardanani, D., Gotlib, J., Jamieson, C. y col., *TG 101348, a Jak-2 selective inhibitor, is well tolerated in patients with myelofibrosis and shows substantial therapy activity acompained by reduction in JAK2V617F allele burden*, Eur Hematology Association Meeting, Berlin, Jun 2009.
- 37- Tefferi, A., Barosi, G., Mesa, R. y col., *International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-RT)*, Blood, 2006, 108:1497-1503.
- 38- Guglielmelli, P., Vannucchi, A.M., *Recent advances in diagnosis and treatment of chronic myeloproliferative neoplasms*, F1000 Medicine Reports, 2010, 2:16 (doi:10.3410/M2-16).
- 39- Tefferi, A., Lasho, T.L., Mesa, R., Pardanani A, Ketterling RP, Hanson CA: *Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V1617F molecular remissions*, Leukemia, 2007,21:1827-8.
- 40- Passamonti, F., Cervantes, F., Vanucchi, A.M. y col., *A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: astudy by the IWG-MRT (International Working Groupo for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment)*, Blood, 2010, 115(9): 1703-08.
- 41- Tefferi, A., *Allogeneic hematopoietic cell transplantation versus drugs in myelofibrosis: the risk-benefit balancing act*, Bone Marrow Transplantation, 2010, 5:419-21.
- 42- Rondell, D., Barosi, G., Bacigalupo, A. y col., *Allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced intensity conditioning in intermediate or high risk patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia*, Blood, 2005,105: 4115-19.



Recomendaciones generales ineludibles

- Luego del diagnóstico de MFP se debe establecer el pronóstico, utilizando los criterios de la IPSS-MF de la IWG-MRT (ver **Tabla 5**) y en base a éstos decidir cuál terapéutica es la más apropiada.
- Criterios que podrán ser utilizados en cualquier momento del curso clínico para la toma de decisiones, conjuntamente con las alteraciones citogenéticas, la frecuencia de transfusiones y comorbilidades asociadas.
- El tratamiento corriente es paliativo, dirigido a aliviar los síntomas debidos a la esplenomegalia, al control de la mieloproliferación y a la mejoría de la anemia y otras citopenias⁽³⁸⁾.
- El control de la proliferación y de la trombocitosis se puede realizar con HU o agentes alquilantes, IFN, RT esplénica, etc. y el tratamiento de la anemia con EPO.
- En el tratamiento de la anemia y esplenomegalia el uso combinado de corticoesteroides e inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida) parecería ser de elección en aquellos casos donde no puede realizarse el trasplante allogeneico, y luego del fracaso de EPO. En casos refractarios contemplar la posibilidad de radioterapia esplénica.
- Actualmente el uso de los inhibidores de JAK 2 han demostrado ser de gran utilidad en la reducción de la esplenomegalia y síntomas constitucionales, no así en la mejoría de la anemia y la frecuencia de transfusiones.
- La lenalidomida tendría una especial indicación en aquellas MF con del 5q(-) asociada con una importante tasa y calidad de respuesta^(38,39).
- La identificación de pacientes con MF con corta expectativa de sobrevida es fundamental para tomar apropiadas decisiones terapéuticas evaluar la posibilidad de un trasplante de células madres hematopoyéticas, que ofrecen la única chance de curación pero todavía con significativa morbi-mortalidad y mayor frecuencia de enfermedad de injerto vs huésped y rechazo de injerto⁽⁴¹⁾.
- En conclusión numerosas posibilidades terapéuticas han aparecido para el tratamiento de la MFP, y nuevas modalidades podrán ser utilizadas próximamente, en especial para aquellos que no son candidatos para el trasplante alogénico.