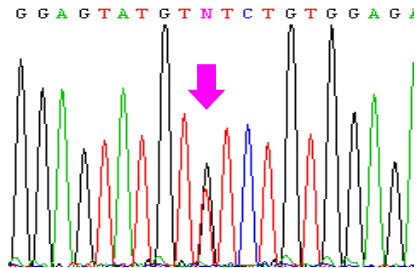


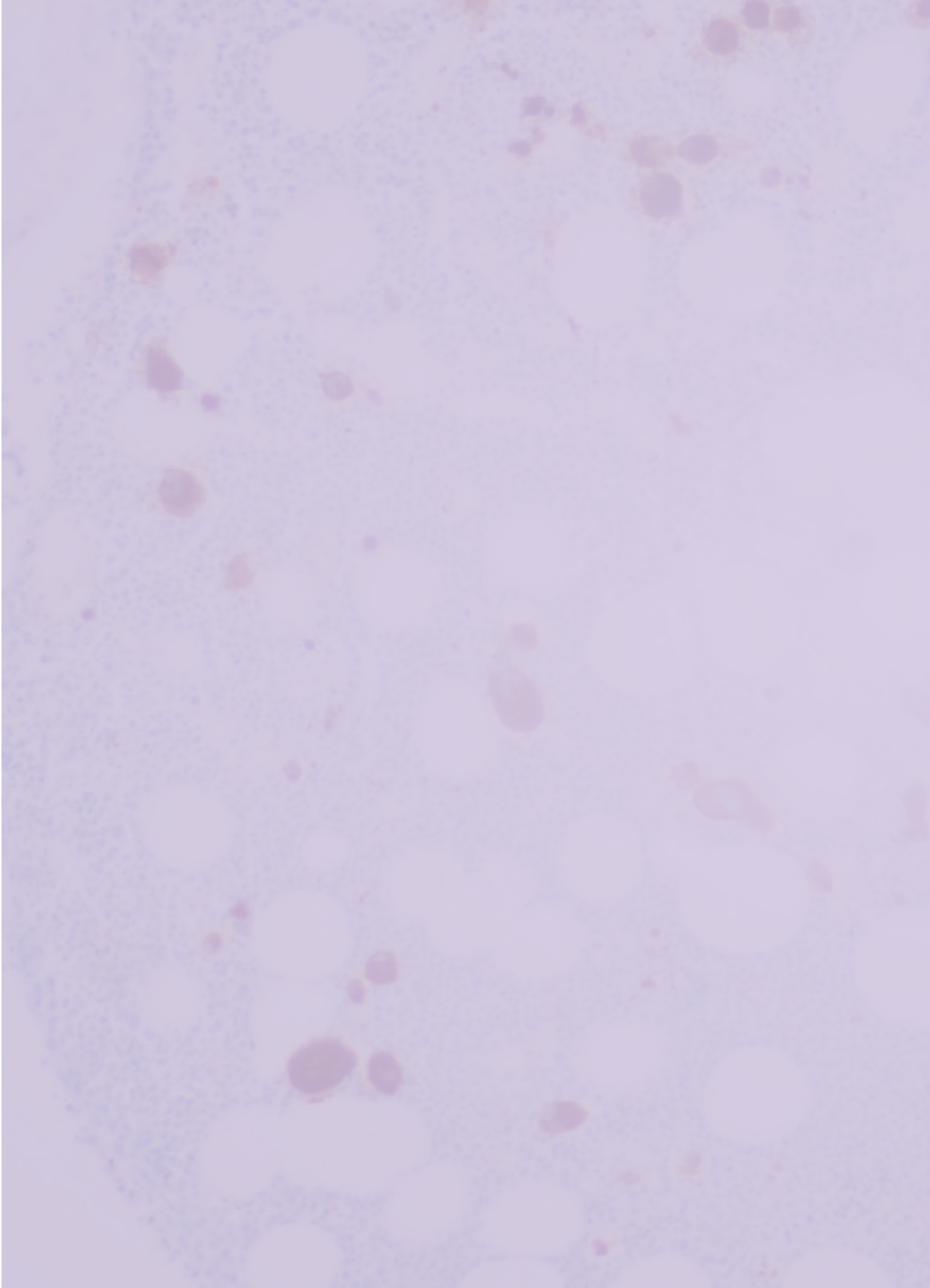
MANUAL DE RECOMENDACIONES EN

Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas

EDICIÓN 2025

G>T
GTC → TTC
Val (V) → Phe (F)





MANUAL DE RECOMENDACIONES EN

Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas

Edición 2025

GEMFIN

Grupo Español de Enfermedades
Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas

Editores:

Juan Carlos Hernández Boluda
Alberto Álvarez Larrán

Coordinadores:

Francisca Ferrer Marín
Valentín García Gutiérrez
María Teresa Gómez Casares
Jesús M^a Hernández Rivas
Santiago Osorio Prendes

AUTORES

Anna Angona Figueras

Hematología y Hemoterapia
ICO Girona - Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona

Eduardo Arellano Rodrigo

Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínic, Barcelona

Beatriz Bellosillo Paricio

Biología Molecular
Hospital del Mar, Barcelona

Gonzalo Carreño Gómez-Tarragona

Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Álvaro Díaz González

Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

Francisca Ferrer Marín

Hematología y Hemoterapia
Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia

Laura Fox

Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

Valentín García Gutiérrez

Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Marta Garrote Ordeig

Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínic, Barcelona

Jesús M^a Hernández Rivas

Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínic Universitario de Salamanca

Ana Kerguelen Fuentes

Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario La Paz, Madrid

Maribel Mata Vázquez

Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Costa del Sol, Málaga

Edelmira Martí Sáez

Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico Universitario de Valencia

Adrián Mosquera Orgueira

Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Rodrigo Ortega Pérez

Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario QuirónSalud Madrid
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Santiago Osorio Prendes

Hematología y Hemoterapia
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Irene Pastor Galán

Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico Universitario de Valencia

Manuel Pérez Encinas

Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Miguel Piris Villaespesa

Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

José M^a Raya Sánchez

Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife

María Rozman Jurado

Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínic, Barcelona

Marta Santaliestra Tomás

Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona

Elena Sebastián Pérez

Hematología y Hemoterapia
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

Ruth Stuckey

Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín,
Las Palmas

PRÓLOGO

Es una gran satisfacción para nosotros presentar la cuarta edición del **Manual de Recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas**. Al igual que en ediciones anteriores, el objetivo del Manual es poner a disposición de los profesionales implicados en el manejo de estas enfermedades una guía actualizada y rigurosa sobre su diagnóstico y tratamiento en la práctica clínica.

En esta edición, se han incorporado herramientas útiles para una mejor estratificación del riesgo cardiovascular, aspecto crucial para el manejo de estos pacientes. Además, se ha ampliado sustancialmente la sección dedicada a la prevención y manejo de las complicaciones trombóticas y hemorrágicas, incluyendo recomendaciones de experto para escenarios clínicos especiales -como cirugía, embarazo, trombosis esplácnica o trombocitosis extrema- en los que la evidencia científica para la toma de decisiones terapéuticas es limitada.

Este año se cumplen dos décadas desde el descubrimiento del papel de las mutaciones del gen *JAK2* en las neoplasias mieloproliferativas crónicas, un hallazgo que marcó un hito en la comprensión de la patogénesis de estas enfermedades. En este contexto, el Manual recoge los avances más relevantes derivados de la aplicación de técnicas de secuenciación molecular de nueva generación, que han permitido una caracterización diagnóstica y pronóstica más precisa. Asimismo, el panorama terapéutico ha evolucionado notablemente, con nuevas opciones que exigen un conocimiento detallado de su perfil de eficacia y toxicidad. Deliberadamente, el Manual ha sido diseñado con un formato accesible y didáctico, que incluye numerosas tablas y figuras, así como un número limitado de referencias bibliográficas cuidadosamente seleccionadas por su pertinencia clínica.

Agradecemos a los autores de los contenidos su implicación generosa y eficaz. También queremos destacar el apoyo fundamental de MFAR en la coordinación del proyecto y en la elaboración del material en su doble formato en papel y digital, este último disponible como una *app* de acceso libre. Nuestro agradecimiento se extiende a los patrocinadores (GSK, Novartis, AOP Health, Incyte, Pharma&, Protagonist, y BMS) cuya contribución ha hecho posible esta edición.

Con la nueva entrega, aspiramos a seguir mejorando la calidad de la asistencia de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas, tanto en España como en la comunidad hispanohablante.



Juan Carlos Hernández Boluda
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Presidente GEMFIN



Alberto Álvarez Larrán
Hospital Clínic, Barcelona
Vicepresidente GEMFIN

GLOSARIO

AAS	ácido acetilsalicílico
AC	alteraciones cromosómicas
ACOD	anticoagulantes directos
ADN	ácido desoxirribonucleico
ADP	adenosindifosfato
AIT	accidente isquémico transitorio
ARN	ácido ribonucleico
ARTS	<i>arterial thrombosis score</i>
AVK	antivitamina K
BAT	<i>best available therapy</i>
BMO	biopsia de médula ósea
CHIP	hematopoyesis clonal de significado incierto
CIBMTR	<i>Center for International Blood and Marrow Transplant Research</i>
CN-LOH	pérdida de heterocigosidad sin variación en el número de copias
DM	diabetes mellitus
DOD	daño en el órgano diana
EA	enfermedad aterosclerótica
EA	eritroaféresis
EBMT	<i>European Society for Blood and Marrow Transplantation</i>
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
EMA	Agencia Europea del Medicamento
EPO	eritropoyetina
ERC	enfermedad renal crónica
ETEV	enfermedad tromboembólica venosa
EVWA	enfermedad de von Willebrand adquirida
FISH	hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia
FRCV	factores de riesgo cardiovascular
FVW	factor von Willebrand
GEMFIN	Grupo Español de enfermedades Mieloproliferativas crónicas Filadelfia Negativas
G-CSF	factor estimulante de colonias granulocíticas
GM-CSF	factor estimulante de colonias gránulo monocíticas
Hb	hemoglobina
HE	hipereosinofilia
HIPAA	Ley estadounidense de portabilidad y responsabilidad del seguro de salud
HBPM	heparina bajo peso molecular
HF	hipercolesterolemia familiar
HMR	alto riesgo molecular de sus siglas en inglés <i>high molecular risk</i>
Htc	hematocrito
HU	hidroxiurea
IA	inteligencia artificial
ICC	Clasificación de Consenso Internacional
IPSET	<i>International Prognostic Score for Essential Thrombocythemia</i>
LAL	leucemia aguda linfoide

LMA	leucemia mieloide aguda
LEC	leucemia eosinofílica crónica
LMCa	leucemia mieloide crónica atípica
LMMC	leucemia mielomonocítica crónica
LNC	leucemia neutrofilica crónica
Mb	megabases
Mcg	microgramos
MF	mielofibrosis
MFP	mielofibrosis primaria
MF post-PV	mielofibrosis post-policitemia vera
MF post-TE	mielofibrosis post trombocitemia esencial
MIPSS	<i>Molecular International Prognostic Score System</i>
MO	médula ósea
MPN-SAF-TSS	<i>Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NGS	<i>next generation sequencing</i>
NML-Eo-TK	Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y genes de fusión tirosina cinasa
NMP	neoplasia mieloproliferativa
OGM	mapeo óptico del genoma
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	reacción en cadena de la polimerasa
PFA	<i>platelet function analyzer</i>
PNL	programación neurolingüística
PV	policitemia vera
RETE	Registro Español de Trombocitemia Esencial
RHC	respuesta hematológica completa
TA	trombocitoaféresis
TE	trombocitemia esencial
TEP	tromboembolismo pulmonar
TPH	trasplante de progenitores hematopoyéticos
TPO	trombopoyetina
TVC	trombosis venosa cerebral
TVE	trombosis venosa esplácnica
TVP	trombosis venosa profunda
RGPD	Reglamento General de Protección de Datos
SEHH	Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
SG	supervivencia global
SHE	síndrome hipereosinofílico
SMD	síndrome mielodisplásico
SP	sangre periférica
VAF	<i>variant allele frequency</i>
WGS	secuenciación completa del genoma de sus siglas en inglés <i>whole genome sequencing</i>

ÍNDICE

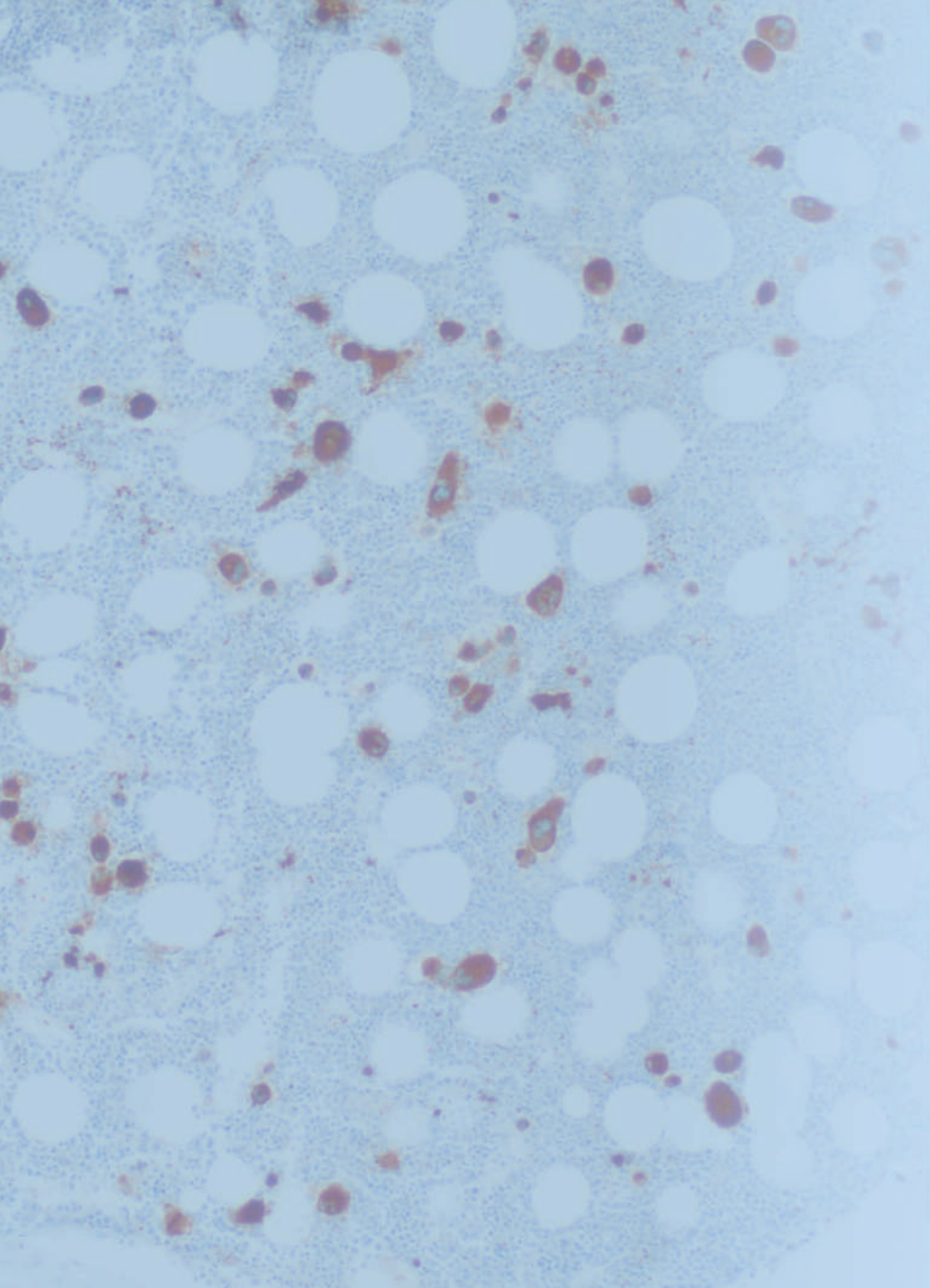
CAPÍTULO 1	11
1. NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS: DIAGNÓSTICO, ASPECTOS MOLECULARES Y CITOGENÉTICOS	12
1.1. CLASIFICACIÓN DE LAS NMP	12
1.2. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE LAS NMP	12
1.3. DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LAS NMP: MUTACIONES CONDUCTORAS DE LA ENFERMEDAD (DISEASE-DRIVER).....	15
1.4. MUTACIONES CONDUCTORAS CLONALES (CLONAL-DRIVER) Y APLICACIÓN DE LA NGS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA	20
1.5. CLASIFICACIÓN GENÓMICA DE LAS NMP	24
1.6. ESTUDIOS CITOGENÉTICOS DE LAS NMP	24
1.7. BIBLIOGRAFÍA	29
CAPÍTULO 2	33
2. TROMBOCITEMIA ESENCIAL.....	34
2.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	34
2.2. PRUEBAS INICIALES Y DE SEGUIMIENTO	34
2.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO	36
2.4. TRATAMIENTO DE LA TE	39
2.5. BIBLIOGRAFÍA.....	46
CAPÍTULO 3	49
3. POLICITEMIA VERA.....	50
3.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	50
3.2. PRUEBAS INICIALES Y DE SEGUIMIENTO	51
3.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN PV	54
3.4. TRATAMIENTO DE LA PV	57
3.5. BIBLIOGRAFÍA	64
CAPÍTULO 4	67
4. MIELOFIBROSIS.....	68
4.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	68
4.2. PRUEBAS INICIALES Y DE SEGUIMIENTO	70
4.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO	71
4.4. TRATAMIENTO DE LA MF	73
4.5. TPH EN LA MF	86
4.6. BIBLIOGRAFIA	90

CAPÍTULO 5	95
5. TRANSFORMACIÓN AGUDA DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS	96
5.1. INCIDENCIA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA	96
5.2. PATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO	96
5.3. DIAGNÓSTICO	97
5.4. TRATAMIENTO	98
5.5. BIBLIOGRAFÍA	101

CAPÍTULO 6	105
6. ASPECTOS PRÁCTICOS EN EL MANEJO DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS.....	106
6.1. CONTROL DE LOS FRCV	106
6.2. TROMBOSIS EN LAS NMP	111
6.3. CONTROL DE SÍNTOMAS EN LAS NMP	122
6.4. EMBARAZO	126
6.5. CIRUGÍA	129
6.6. INDICACIONES DE ERITROCITOAFÉRESIS Y TA EN LAS NMP	132
6.7. BIBLIOGRAFÍA.....	136

CAPÍTULO 7	143
7. EOSINOFILIAS Y NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS INFRECÜENTES	144
7.1. NEOPLASIAS MIELOIDES/LINFOIDES CON REORDENAMIENTOS ESPECÍFICOS	144
7.2. LEC Y SHE	151
7.3. LNC Y LMCa	157
7.4. NMP INCLASIFICABLE	161
7.5. NMP CON TROMBOSIS ESPLÁCNICA	163
7.6. NMP EN EDAD PEDIÁTRICA	164
7.7. BIBLIOGRAFÍA	170

CAPÍTULO 8	177
8. PAPEL DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS	178
8.1. INTRODUCCIÓN	178
8.2. IMPACTO DE LA HISTOPATOLOGÍA COMPUTACIONAL Y LA IA EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN DEL CÁNCER	180
8.3. EVALUACIÓN DEL RIESGO EN MF: MODELOS TRADICIONALES VERSUS IA	182
8.4. IMPACTO DEL PROCESAMIENTO DE LENGUAJE NATURAL EN MEDICINA	184
8.5. REFLEXIONES FINALES: FUTURO DE LA IA EN NMP	185
8.6. BIBLIOGRAFÍA	186



1 NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS: DIAGNÓSTICO, ASPECTOS MOLECULARES Y CITOGENÉTICOS

Beatriz Bellosillo Paricio

*Biología Molecular
Hospital del Mar, Barcelona*

Álvaro Díaz González

*Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia*

Jesús M^a Hernández Rivas

*Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico Universitario de Salamanca*

María Rozman Jurado

*Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínic, Barcelona*

Ruth Stuckey

*Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas*

1. NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS: DIAGNÓSTICO, ASPECTOS MOLECULARES Y CITOGENÉTICOS

1.1. CLASIFICACIÓN DE LAS NMP

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas son trastornos clonales de la hematopoyesis caracterizados por la proliferación en la médula ósea de una o más de las líneas mieloides. Las más relevantes en la práctica clínica son la leucemia mieloide crónica y las neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativas clásicas.

Clasificación de las NMP

- Leucemia mieloide crónica.
- Neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas clásicas:
 - Policitemia vera.
 - Trombocitemia esencial.
 - Mielofibrosis primaria:
 - Mielofibrosis primaria en fase inicial/pre-fibrótica.
 - Mielofibrosis primaria en fase de fibrosis establecida.
- Neoplasias mieloproliferativas crónicas poco frecuentes:
 - Leucemia neutrofílica crónica.
 - Leucemia eosinofílica crónica (sin otra especificación).
- Neoplasia mieloproliferativa crónica no clasificable.

Otras neoplasias mieloides a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial:

- Mastocitosis sistémica.
- Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y genes de fusión de las tirosinasas.
- Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, especialmente la leucemia mielomonocítica crónica, la neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con trombocitosis y mutación de *SF3B1* y la leucemia mieloide crónica atípica.
- Síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloides agudas con fibrosis medular y/o trombocitosis.

1.2. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE LAS NMP

El diagnóstico de las NMP se basa en tres pilares fundamentales: 1. Datos clínicos y de laboratorio, 2. Histopatología medular y 3. Alteraciones genéticas. Los hallazgos histológicos que nos ayudan a diferenciar entre las distintas entidades son:

1. Celularidad medular global.
2. Megacariocitos: morfología y topografía.
3. Granulopoyesis, eritropoyesis y relación mieloeritroide.
4. Estroma: grado de fibrosis, sinusoides, agregados linfoides reactivos.

En la tabla 1.1 se describen las principales características de la biopsia medular en las NMP Filadelfia negativas clásicas y en la tabla 1.2 se describe el sistema de gradación de la fibrosis medular según la OMS.

Tabla 1.1. Características histológicas de las neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas clásicas

		PV (inicial)	TE	MFP inicial	MFP establecida
Celularidad global		↑	N	↑↑	↑/↓
Granulopoyesis		↑	N	↑	↓
Eritropoyesis		↑	N	N	↓
Relación mieloeritroide		↓/N	N	↑	↑
Megacariocitos	Cantidad	↑	↑	↑	↑/N
	Paratrabeculares	Sí	No	Sí	Sí
	Agregados	Laxos	Laxos	Densos	Densos
	Relación núcleo / citoplasmática	N	N	↑	↑
	Núcleos en "nube"	No	No	Sí	Sí
	Núcleos en "asta de ciervo"	No	Sí	No	No
	Núcleo hipercromático	No	No	Sí	Sí
	Núcleos desnudos	No	No	Sí	Sí
Estroma	Fibrosis	0-1	0-1	0-1	2-3
	Nódulos linfoides	Sí	No	Sí	No

1.2.1. MFP

- **En fase inicial, celular o pre-fibrótica:** la celularidad está muy aumentada (90-100%). Marcada proliferación y atipia de los megacariocitos (elementos grandes y pequeños, con relación núcleo-citoplasmática alterada y condensación cromatínica anómala, núcleos hipercromáticos y lobulación en forma de nube o balón), que característicamente forman agregados densos y grandes (de más de tres elementos), y pueden estar adyacentes a los sinusoides y las trabéculas. La granulopoyesis también está aumentada, con predominio de formas semimaduras y maduras, con disminución relativa de la eritropoyesis y aumento de la relación mieloeritroide. La fibrosis medular está ausente o es mínima (MF 0-1). No hay aumento de blastos, pero sí proliferación vascular y nódulos linfoides reactivos (20-30% casos).

- **En fase de fibrosis establecida:** la celularidad es normal o está disminuida, alternando focos de hematopoyesis con áreas de tejido fibrótico. Persiste la marcada proliferación y atipia de

Tabla 1.2. Gradación de la fibrosis medular*	
Grado	Descripción
MF-0	Escasas fibras de reticulina sin intersecciones, correspondientes al estroma normal.
MF-1	Red de fibras laxa, con muchas intersecciones, especialmente en áreas perivascuales.
MF-2	Aumento de fibras de reticulina difuso y denso con gran cantidad de intersecciones, ocasionalmente con haces gruesos de fibras principalmente colágenas, y/o osteosclerosis focal**.
MF-3	Aumento de fibras de reticulina difuso y denso con gran cantidad de intersecciones, haces densos de fibras colágenas gruesas y a menudo osteosclerosis**.
*La densidad de las fibras debe evaluarse sólo en las áreas hematopoyéticas; si el patrón es heterogéneo el grado final será el mayor grado presente en ≥30% del área medular evaluada. ** Para los grados MF-2 y MF-3 se recomienda realizar tinción tricrómica.	

los megacariocitos, que forman agregados densos y presentan lobulación nuclear anómala (núcleos hiper cromáticos), aunque son de tamaño menor que en la fase inicial. Puede haber grupos de blastos, aunque en cantidad global <10%. Existe también dilatación sinusoidal con posible hematopoyesis intrasinusoidal, la fibrosis reticulínica es intensa y en ocasiones se acompaña de fibrosis colágena.

- **Fase final:** osteoesclerosis (neoformación ósea) en ≥50% de los espacios medulares.

1.2.2. PV

La celularidad está aumentada (70-80%), sin borramiento de la grasa. Los megacariocitos están aumentados, son pleomórficos (distintos tamaños y formas) pero sin atipias y se distribuyen sueltos o formando algún agregado laxo. La granulopoyesis está relativamente disminuida y la eritropoyesis aumentada con adecuada maduración, por lo que la relación mieloeitroide estará disminuida o será normal. Pueden existir fibrosis medular leve (0-1%) y nódulos linfoides reactivos (20-30% casos).

1.2.3. TE

Las alteraciones histológicas afectan únicamente a la serie megacariocítica. Así, la celularidad es normal, y también lo son la granulopoyesis, la eritropoyesis y la relación mieloeitroide. Los megacariocitos están aumentados, con algunos elementos de tamaño muy grande y núcleo hipersegmentado en “asta de ciervo” junto a muchos megacariocitos normales. Característicamente forman grupos laxos o están sueltos en el intersticio, y no se acompañan de alteraciones del estroma ni de fibrosis medular (presente en <5% casos). Las características histológicas pueden ser algo diferentes según el genotipo, así la TE con mutación de *CALR* presenta grupos

densos de megacariocitos, aunque de pocos (2-3) elementos, y con frecuencia se acompaña de fibrosis reticulínica de grado 1.

1.2.4. Diagnóstico diferencial

Cabe destacar que en ocasiones los hallazgos aquí descritos se solapan y no son plenamente característicos de una entidad en concreto, por lo que el diagnóstico siempre debe hacerse teniendo en cuenta todos los hallazgos clínicos y biológicos del paciente. Así, la PV en fase avanzada es indistinguible a nivel histológico de la MFP, y otra situación difícil son los pacientes que debutan con trombosis esplácnica, que con frecuencia pertenecen a la categoría diagnóstica de NMP crónica no clasificable. También pueden ofrecer dificultades las biopsias medulares obtenidas en pacientes que están recibiendo HU o agonistas del receptor de la TPO.

El diagnóstico diferencial de la MFP debe establecerse con cualquier causa de fibrosis medular, y también específicamente con la LMMC, ya que ambas pueden presentar características clínicas y moleculares similares. En este caso los hallazgos medulares son de gran ayuda, ya que la morfología y distribución de los megacariocitos en la LMMC (tamaño pequeño, núcleo hiposegmentado, no se agrupan) es totalmente diferente a la MFP. En cuanto al diagnóstico diferencial histológico con otras neoplasias mieloides, la neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa con trombocitosis y mutación de *SF3B1* puede tener una biopsia superponible a una TE o una MFP, aunque con aumento en la eritropoyesis acompañado de megaloblastosis. La biopsia en las neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y genes de fusión de las tirosincinasas muestra alteraciones propias de las neoplasias mieloproliferativas y no siempre se acompaña de eosinofilia, por lo que el diagnóstico integrado es imprescindible.

1.3. DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LAS NMP: MUTACIONES CONDUCTORAS DE LA ENFERMEDAD (DISEASE DRIVER)

Las NMP se caracterizan por la presencia de alteraciones moleculares que provocan una activación de la vía de señalización JAK-STAT asociada a los receptores de crecimiento celular hematopoyético. Estas alteraciones son principalmente mutaciones que afectan a los genes *JAK2*, *CALR* y *MPL* y se consideran mutaciones conductoras (o *driver*) de la enfermedad ya que cuando se introducen en un modelo animal recapitulan el fenotipo de una NMP. La presencia de estas alteraciones es uno de los criterios diagnósticos principales de estas entidades, por lo que ante la sospecha de una NMP es fundamental realizar el estudio mutacional de estos tres genes.

1.3.1. Mutaciones en el gen JAK2

• Mutación JAK2V617F

El gen *JAK2* codifica la proteína *JAK2*, una cinasa que forma parte de la vía de transducción de señales JAK-STAT que utilizan los receptores de citocinas tipo I como el receptor de la EPO, G-CSF, GM-CSF o TPO. En el año 2005 se describió la presencia de la mutación p.V617 en el gen *JAK2* en los pacientes con NMP. La mutación *JAK2*V617F consiste en el cambio de una

guanina por una timidina en el nucleótido 1849 (c.1849 G>T) que está localizado en el exón 14 del gen *JAK2*. Esta alteración puntual afecta al aminoácido 617 que se encuentra en el dominio pseudocinasa JH2 (un dominio inhibidor) de la proteína *JAK2* y produce un cambio de valina (V) por fenilalanina (F). Como consecuencia de este cambio, se pierde la actividad inhibidora del dominio JH2 sobre el dominio cinasa, y se produce una activación constitutiva de la proteína *JAK2* en ausencia de la unión del ligando al receptor hematopoyético. Se trata de una mutación que provoca una ganancia de función, produciendo una activación permanente de la vía de transducción de señales JAK-STAT. La mutación *JAK2V617F* es la mutación conductora (*driver*) más frecuente en las NMP.

La mutación *JAK2V617F* se detecta en el 95% de pacientes con PV, 60% de pacientes con TE y 60% de pacientes con MFP (tabla 1.3). La presencia de la mutación *JAK2V617F* está incluida como criterio diagnóstico mayor de estas entidades desde 2008 y se ha mantenido en las siguientes revisiones. La carga mutacional (VAF o frecuencia alélica) de *JAK2V617F* tiene valor pronóstico y puede ser de utilidad de cara a monitorizar la respuesta al tratamiento y la evolución clonal de la NMP.

La mutación *JAK2V617F* también se ha detectado en algunos casos de NMP atípicas (30-50% de pacientes con neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con trombocitosis y mutación en *SF3B1* y en una importante proporción de pacientes con TVE con hemograma normal). También puede encontrarse en pacientes con LMMC (~8%) y muy infrecuentemente en la LMA de novo, síndromes mielodisplásicos y en la leucemia mieloide crónica.

Por otra parte, un estudio poblacional detectó la mutación *JAK2V617F* con VAF > 1% en el 0,46% de 19.958 individuos sin evidencia de enfermedad hematológica, por lo que también existe la hematopoyesis clonal de significado incierto *JAK2V617F*+. Se desconoce la incidencia de NMP entre pacientes con CHIP *JAK2V617F*+, pero una VAF de *JAK2V617F* > 2% o un incremento progresivo de la misma durante el seguimiento, se asocian a una mayor frecuencia de conversión de CHIP a NMP. Se ha estimado que el tiempo necesario para la conversión de CHIP *JAK2V617F*+ a NMP *JAK2V617F*+ oscila entre los 5 y los 10 años poniendo de manifiesto la necesidad de monitorización clínica y molecular en estos individuos. Además, la existencia de un CHIP *JAK2V617F*+ se ha correlacionado con un riesgo cardiovascular 12 veces mayor que la población general.

• Mutaciones en el exón 12 de *JAK2*

Aparte de la mutación *JAK2V617F*, localizada en el exón 14 del gen, se han descrito mutaciones en el exón 12 de *JAK2*. Su frecuencia se estima en un 2-3% del total de pacientes con PV. Estas mutaciones consisten en cambios puntuales, deleciones o inserciones que afectan a la zona de unión entre los dominios SH2 y JH2, y producen un efecto similar al de la mutación *V617F*. Los pacientes con mutaciones en el exón 12 de *JAK2* presentan un fenotipo más

Función	Gen	Localización cromosómica	Proteína	Tipo de mutaciones/ Hotspots	Frecuencia de mutaciones en NMP (%)			Significado clínico
					PV	TE	MF	
Señalización Intracelular	<i>JAK2</i>	9p24	JAK2	V617F; Exón 14 K539L; Exón 12; Indels	95-97 1-3	50-60 0		Criterio diagnóstico ICC/OMS <i>JAK2V617F</i> VAF > 50%; mayor riesgo de trombosis venosa y de MF.
	<i>CALR</i>	19p13.3-p13.2	Calreticulina	Exón 9; Indels	Infrecuente	15-30	23-25	Criterio diagnóstico ICC/OMS Edad más joven, mayor riesgo de MF post-TE. Menor riesgo de trombosis.
	<i>MPL</i>	1p34	Receptor TPO	W515K/L/A; S505N; Exón 10	Infrecuente	3-5	5-10	Criterio diagnóstico ICC/OMS Edad avanzada y mayor frecuencia de mutaciones adicionales.
	<i>LNK/SH2B3</i>	12q24	LNK	Exón 2 (mut. inactivantes)	1	3-5	5-10	Poco frecuente.
	<i>CBL*</i>	11q23	CBL	Exones 8-9	Infrecuente	Infrecuente	5-10	Peor pronóstico en todas las NMP.
	<i>KRAS/NRAS*</i>	12p12.1/1p13.2	KRAS/NRAS	Exones 2-3 (mut. activantes)	Infrecuente	Infrecuente	6	Peor pronóstico en todas las NMP.
Regulación epigenética	<i>PTPN11*</i>	12q24.13	PTPN11	Exones 3, 7-13 (mut. activantes)	Infrecuente	Infrecuente	5-10	Transformación fibrótica, leucémica y supervivencia global más corta.
	<i>GNAS*</i>	20q13.32	GNAS	R201, Q227; Exones 8-9	Infrecuente	Infrecuente	5-10	Peor pronóstico en todas las NMP.
	<i>TET2</i>	4q24	TET2	Mutaciones inactivantes	10-20	10-15	10-20	Mayor riesgo de trombosis arterial.
	<i>IDH1/IDH2*</i>	2q34/15q26	IDH1/2	IDH1 R132, IDH2 R140, R172; Exón 4	Infrecuente	Infrecuente	3-6	Peor pronóstico en todas las NMP.
	<i>DNMT3A</i>	2p23	DNMT3A	Mutaciones inactivantes	1-5	5-15	5-15	Mayor riesgo de trombosis arterial.
	<i>ASXL1*</i>	20q11	ASXL1	Exón 13 (mutaciones inactivantes)	2-5	13-25	13-25	Peor pronóstico en todas las NMP.
	<i>EZH2*</i>	7q36	EZH2	Mutaciones inactivantes	1-3	1	5-10	Peor pronóstico en todas las NMP.

Tabla 1.3. Mutaciones implicadas en las NMP: frecuencia y significado clínico								
Función	Gen	Localización cromosómica	Proteína	Tipo de mutaciones/ Hotspots	Frecuencia de mutaciones en NMP (%)			Significado clínico
					PV	TE	MF	
Splicing	<i>SF3B1</i>	2q33.1	SF3B1	K700E; Exones 13-16 (mut. inactivantes)	Infrecuente	3	4-7	Peor pronóstico en TE y MF. Diagnóstico diferencial con NMP/SMD con sideroblastos en anillo.
	<i>SRSF2*</i>	17q25.1	SRSF2	P95; Exón 1 (mut. inactivantes)	Infrecuente		9-17	Peor pronóstico en todas las NMP.
	<i>U2AF1*</i>	21q22	U2AF1	S34 y Q157 Exones 2,6-7 (mut. inactivantes)	Infrecuente		15	Peor pronóstico en todas las NMP.
	<i>ZRSR2*</i>	Xp22.2	ZRSR2	Todos los exones (mut. inactivantes)	Infrecuente	3	5-10	Peor pronóstico en todas las NMP.
	<i>RUNX1*</i>	21q22.12	RUNX1	Todos los exones (mut. inactivantes)	3-5		5	Peor pronóstico en todas las NMP.
Factores de transcripción	<i>NFE2</i>	12q13.13	NFE2	Todos los exones (mut. inactivantes)	2	Infrecuente	2-3	Asociado a JAK2 homólogo, PV y fibrosis.
	<i>PHF6*</i>	Xq26.2	PHF6	Todos los exones (mut. inactivantes)		Infrecuente		Transformación fibrotica, leucémica y supervivencia global más corta.
	<i>CUX1*</i>	7q22.1	CUX1	Todos los exones (mut. inactivantes)		Infrecuente		Transformación fibrotica, leucémica y supervivencia global más corta.
	<i>BCOR*</i>	Xp11.4	BCOR	N1425; Todos los exones (mut. inactivantes)		Infrecuente		Transformación fibrotica, leucémica y supervivencia global más corta.
	<i>TP53</i>	17p13.1	TP53	Exones 2-11 (mut. inactivantes)	1		<5	Muy desfavorable. Asociado a la transformación leucémica y supervivencia global más corta.
Replicación/ Reparación del DNA	<i>PPM1D</i>	17q23.2	PPM1D	Exón 6		2		Resistencia a quimioterapia.
	<i>STAG2*</i>	Xq25	STAG2	Mutaciones inactivantes		Infrecuente		Transformación fibrotica, leucémica y supervivencia global más corta.
*Genes incluidos en la categoría de NMP con mutaciones en genes de cromatina/splicing de la clasificación genómica desarrollada por Grimfeld et al.								

eritroide, con un curso clínico similar al de los pacientes con la mutación *JAK2V617F*. No se han observado mutaciones del exón 12 de *JAK2* en casos de PV que presenten la mutación *JAK2V617F*, ni en pacientes con TE o MFP.

• Otras mutaciones en *JAK2*

En pacientes con TE que no presentan ni la mutación *JAK2V617F*, ni mutaciones en los genes *CALR* y *MPL* (pacientes con TE triple negativa) se han descrito mutaciones variantes en otras localizaciones del gen *JAK2*. El significado de estas mutaciones atípicas o no canónicas no está bien establecido. Algunas de estas variantes (R564Q, R867Q, T875N) se encuentran en línea germinal y son causa de trombocitosis hereditaria. También se han reportado mutaciones no canónicas de *JAK2* en pacientes con PV *JAK2V617F* y exón 12 negativos y con MFP triple negativa.

Se han descrito mutaciones en el exón 13 de *JAK2* (deleción de 4 aminoácidos con una inserción variable de 1 aminoácido Leu583-Ala586DellnsSer/Gln/Pro) en pacientes con PV en los que hay coexistencia con LEC.

Finalmente, se han descrito mutaciones en el exón 16 de *JAK2* en pacientes con leucemia aguda linfoblástica asociada a síndrome de Down, así como fusiones de *JAK2* en LEC y LAL B y T.

1.3.2. Mutaciones en *CALR*

El gen *CALR* codifica la proteína calreticulina. Esta proteína se localiza en el retículo endoplasmático y regula el correcto plegamiento de las proteínas, así como diferentes procesos celulares tales como la proliferación y la respuesta inmune. A finales de 2013 se describieron mutaciones en el gen *CALR* en los pacientes con TE y MFP que no presentaban mutaciones en *JAK2* y *MPL*. Las mutaciones más frecuentes en *CALR* son la mutación de tipo 1 que consiste en una deleción de 52 pb (*CALR* c.1092_1143del; p.L367fs*46) y la mutación de tipo 2 que consiste en una inserción de 5 pb (*CALR* c.1154_1155insTTGTC; p.K385fs*47). Ambas mutaciones afectan al último exón del gen (exón 9) y provocan un truncamiento prematuro de la proteína con pérdida de la secuencia KDEL imprescindible para que la proteína *CALR* quede retenida en el retículo endoplasmático. Como consecuencia, la proteína *CALR* mutada permanece unida al receptor *MPL* después de su síntesis, y provoca la activación espontánea del mismo en la membrana. Si bien existen más de 50 variantes descritas, las mutaciones de tipo 1 y 2 comportan más del 80% de los pacientes que presentan el gen *CALR* mutado.

Las mutaciones de *CALR* se han descrito en torno al 25% de los pacientes con TE y MFP siendo la segunda alteración genética más frecuente en la NMP (tabla 1.3). La detección de mutaciones en *CALR* es uno de los criterios diagnósticos mayores de TE y de MFP (ver apartado de criterios diagnósticos). También se han descrito en pacientes con neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con trombocitosis y mutación de *SF3B1*.

1.3.3. Mutaciones en *MPL*

Se han descrito diversas mutaciones que afectan al gen que codifica el receptor de la TPO, *MPL*, y provocan una ganancia de función mediante activación constitutiva de la vía de transducción de señales dependiente de este receptor. Estas mutaciones se producen principalmente en el exón 10 del gen y se localizan principalmente en el aminoácido 515 y en menor frecuencia el 505. Las alteraciones descritas en esta región (W515K, W515L, W515A, S505N), se han descrito en el 5-10% de MFP y en el 3-5% de TE (tabla 1.3).

De acuerdo con los actuales criterios diagnósticos, el análisis de las mutaciones en el exón 10 de *MPL* es obligatorio en el diagnóstico de la TE y la MFP en aquellos pacientes que no presentan ni la mutación *JAK2V617F*, ni mutaciones en el gen *CALR* (figura 1.1). También se han descrito en pacientes con neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con trombocitosis y mutación de *SF3B1*.

Finalmente se ha descrito la existencia de mutaciones fuera del exón 10, principalmente en los exones 4 (S204) y 5 del gen *MPL*, en pacientes con TE y MFP triple negativa. Para su detección se requieren técnicas de NGS.

1.3.4. Caracterización molecular de las NMP

El análisis del estado mutacional de *JAK2*, *CALR* y *MPL* se realiza habitualmente a partir de SP, ya sea sangre total o granulocitos purificados. También puede determinarse a partir de muestra de MO (donde el porcentaje de la carga mutacional es muy similar al de los granulocitos de SP) o incluso en análisis de ADN circulante (biopsia líquida).

Es necesario utilizar ensayos que permitan detectar la presencia de estas mutaciones con frecuencias alélicas < 1%.

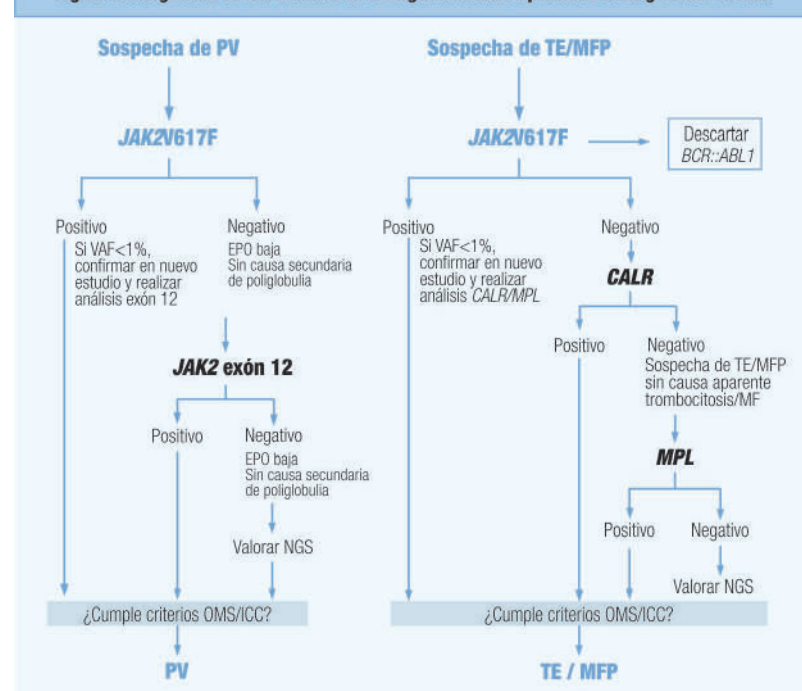
Las alteraciones en estos 3 genes son, en general, mutuamente excluyentes entre sí, por lo que la caracterización molecular se suele realizar de forma secuencial, tal y como se indica en la figura 1.1.

Se han descrito casos con coexistencia de alteraciones en genes *driver*, especialmente en los pacientes que presentan en el momento del diagnóstico cargas alélicas de *JAK2V617F* <1%. En estos pacientes con cargas alélicas bajas, se recomienda analizar la presencia de mutaciones en el exón 12 de *JAK2*, *CALR* y *MPL*.

1.4. MUTACIONES CONDUCTORAS CLONALES (CLONAL-DRIVER) Y APLICACIÓN DE LA NGS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

El conocimiento de la base molecular de las NMP ha mejorado significativamente en la última década gracias a los estudios moleculares, especialmente tras la incorporación progresiva de la NGS. Las mutaciones conductoras clonales (*clonal-driver*) no recapitulan una NMP al introducir-

Figura 1.1. Algoritmo de las técnicas de biología molecular aplicables al diagnóstico de NMP



las en modelos murinos, pero tienen la capacidad de modificar el fenotipo al combinarse con las mutaciones *disease-driver*. Algunas de estas mutaciones confieren una ventaja proliferativa a los progenitores hematopoyéticos y juegan un papel clave tanto en la expansión clonal como en la progresión de la enfermedad. El 80% de los pacientes con MFP y el 50% de aquellos con PV o TE presentan al menos una mutación somática adicional (tabla 1.3), que afecta a genes relacionados con la regulación epigenética (*ASXL1*, *DNMT3A*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *TET2*), reguladores del *splicing* (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*), la vía RAS (*NRAS*, *KRAS*, *CBL*) o la reparación del ADN (*TP53*). Estas mutaciones no son específicas de las NMP y pueden encontrarse en cualquier neoplasia mielóide (SMD, LMA y SMD/NMP).

Mediante estudios secuenciales se ha visto que la mayoría de estas mutaciones están presentes al diagnóstico, siendo la tasa de adquisición de nuevas mutaciones baja en la mayoría de pacientes. Se ha descrito una mayor tasa de adquisición de mutaciones en pacientes que progresan a MF y especialmente a LMA.

1.4.1. Metodología para la detección de mutaciones mediante NGS

De acuerdo con el documento de consenso del Grupo de Biología Molecular en Hematología de la SEHH se recomienda realizar el estudio de NGS a partir de ADN extraído de SP o granulocitos purificados. Se recomienda que en el diseño del panel de NGS se incluyan las regiones codificantes completas de los genes *driver* *JAK2* y *MPL*, así como el exón 9 de *CALR*. También puede ser de utilidad el análisis del gen *SH2B3/LNK* en caso de sospecha de PV *JAK2* negativa. Respecto al estudio de mutaciones *clonal-driver*, se recomienda incluir en el panel los siguientes genes por su valor pronóstico y/o potenciales dianas de tratamiento: *ASXL1* (Exón 13), *BCOR* (Región codificante completa), *CBL* (Exones 8-9), *CSF3R* (Exones 14-17), *CUX1* (Región codificante completa), *DNMT3A* (Región codificante completa), *EZH2* (Región codificante completa), *FLT3* (Exones 14-17, 19-23), *GNAS* (Región codificante completa), *IDH1* (Exón 4), *IDH2* (Exón 4), *KRAS* (Región codificante completa), *KIT* (Exones 2, 8-11, 13, 17), *NFE2* (Región codificante completa), *NRAS* (Exones 2-6), *PHF6* (Región codificante completa), *PPM1D* (Región codificante completa), *RUNX1* (Región codificante completa), *SETBP1* (Exón 4), *SF3B1* (Exones 13-16), *SRSF2* (Exón 1), *STAG2* (Región codificante completa), *TET2* (Región codificante completa), *TP53* (Región codificante completa), *U2AF1* (Exones 2, 6-7) y *ZRSR2* (Región codificante completa).

1.4.2. Aplicación de la NGS en el diagnóstico de las NMP

Se recomienda realizar NGS en pacientes con sospecha de NMP en los que las mutaciones de *JAK2*, *CALR* y *MPL* han resultado negativas al emplear técnicas convencionales. Para otras entidades menos frecuentes, como la LNC o la LEC, se recomienda realizar el estudio de NGS en el momento del diagnóstico para poder filiar correctamente la patología.

La NGS permite detectar:

- La mutación *driver* cuando la carga alélica es baja. Esto es especialmente relevante cuando se estudian las mutaciones del exón 12 de *JAK2* y el gen *MPL* en los que la técnica convencional (secuenciación Sanger) suele dar falso negativo si la VAF es inferior al 20-30%.
- Mutaciones no canónicas de *JAK2* y *MPL* (ver capítulo 1.3).
- Mutaciones clonales *driver* (como por ejemplo *ASXL1*, *DNMT3A*, *SRSF2* o *TET2*). La detección de estas mutaciones se considera un marcador de clonalidad y se incluye como criterio mayor en el diagnóstico de MFP y como criterio menor para el diagnóstico de TE, siendo especialmente útil en los casos etiquetados como triple negativos.

1.4.3. Aplicación de la NGS en el pronóstico de las NMP

Se recomienda realizar un panel de NGS en todos los pacientes con MF en el momento del diagnóstico, debido a su valor pronóstico. En la MF, el *score* pronóstico MIPSS70v2.0 considera de alto riesgo molecular la presencia de una mutación en los genes *ASXL1*, *SRSF2*, *IDH1/2*, *EZH2*, o *U2AF1Q157*, debido a su asociación con una SG más corta y menor tiempo libre de leucemia. La presencia de dos o más variantes del tipo HMR es un factor de riesgo adverso adicional. Además

de los genes HMR, variantes en genes de la vía RAS (*CBL*, *KRAS*, *NRAS*) son predictivas de una menor SG. Asimismo, las mutaciones en *TP53* se asocian con un peor pronóstico en cuanto a la SG y a un aumento en la tasa de transformación leucémica, especialmente en mutaciones de tipo “*multihit*” (más de una mutación en *TP53* o una mutación en *TP53* con la del(17p). El impacto pronóstico de mutaciones adicionales en pacientes con MF post-PV y MF post-TE está menos estudiado, pero se asume que es similar al descrito en MFP.

En TE y PV, la NGS no suele realizarse de forma rutinaria si bien existe un consenso en cuanto a su utilidad para establecer el pronóstico, especialmente para evaluar el riesgo de transformación a MF/LMA. Los *scores* pronósticos moleculares incluyen variantes en los genes *SF3B1*, *SRSF2*, *TP53* y *U2AF1* (MIPSS-ET), y en *SRSF2* (MIPSS-PV), debido a su asociación con una SG más corta. Recientemente, se ha propuesto una clasificación molecular de las NMP con capacidad para predecir la evolución clínica y el riesgo de transformación a leucemia, estableciendo 8 grupos genómicos (ver capítulo 1.5).

Por último, la presencia de mutaciones en *TET2* o *DNMT3A* se asocia con un mayor riesgo de trombosis arterial en las NMP y han sido incluidas como factor de riesgo en el reciente *score ARTS* propuesto por el grupo francés.

1.4.4. Aplicación de la NGS en el tratamiento de las NMP

El estudio de NGS se considera una herramienta fundamental en la selección de candidatos para trasplante alogénico en la MF. Además, algunos estudios sugieren que determinadas mutaciones podrían tener impacto pronóstico tras el trasplante.

La presencia de mutaciones en genes de cromatina/*splicing* se ha asociado a un fenotipo citopénico en la MF por lo que el estudio de NGS podría ayudar, junto a otras variables clínicas, en la selección del tipo de inhibidor de *JAK* a administrar.

Las mutaciones en *DNMT3A* y *TET2* se han incorporado a los algoritmos terapéuticos de la TE y la PV debido a su asociación con el riesgo de trombosis arterial. Esta información puede ayudar a decidir la indicación de tratamiento citorreductor en TE y PV, así como valorar el inicio de profilaxis primaria de trombosis con AAS en la TE.

En la actualidad, el interferón pegilado es el único fármaco que ha demostrado obtener respuestas moleculares estables en una proporción significativa de pacientes con NMP. Aunque generalmente, la respuesta molecular se evalúa mediante la cuantificación de la mutación *disease-driver*, la definición de respuesta molecular completa exige la desaparición tanto de las mutaciones *disease-driver* como *clonal-driver*, por lo que la NGS es necesaria para establecer dicha categoría de respuesta.

Los pacientes con resistencia a HU suelen presentar mutaciones adicionales especialmente en *TP53* y genes de la cromatina/*splicing* por lo que su detección puede ayudar en la decisión de cambio de tratamiento.

El uso de NGS es imprescindible en la fase blástica de la NMP para seleccionar la terapia dirigida con inhibidores de FLT3 (midostaurina, gilteritinib, sorafenib), inhibidores de IDH1 (ivosidenib) e IDH2 (enasidenib) o el uso de inhibidores de menina en casos con reordenamiento de *KMT2A* o mutación de *NPM1*.

1.5. CLASIFICACIÓN GENÓMICA DE LAS NMP

Se ha propuesto una clasificación genómica de las NMP basada en el análisis por NGS de una serie de 2035 pacientes que permite establecer ocho grupos moleculares con diferentes características clínicas y pronósticas. Aunque esta clasificación no ha sido incorporada a las clasificaciones de la OMS ni de la ICC, su valor pronóstico ha sido validado en diversas series independientes. Se trata de una clasificación jerárquica en la que la presencia de determinadas mutaciones *clonal-driver* (*TP53*, mutaciones en genes de cromatina/*splicing*) prevalece sobre las mutaciones *disease-driver* (*JAK2*, *CALR* y *MPL*) (figura 1.2). El interés de poder clasificar las NMP de una manera distinta a como se ha estado realizando hasta ahora radica en una mejor adecuación de los objetivos del tratamiento a las necesidades específicas del paciente. En la tabla 1.4 se muestra la frecuencia de los diferentes grupos moleculares, así como sus principales características clínicas y pronóstico.

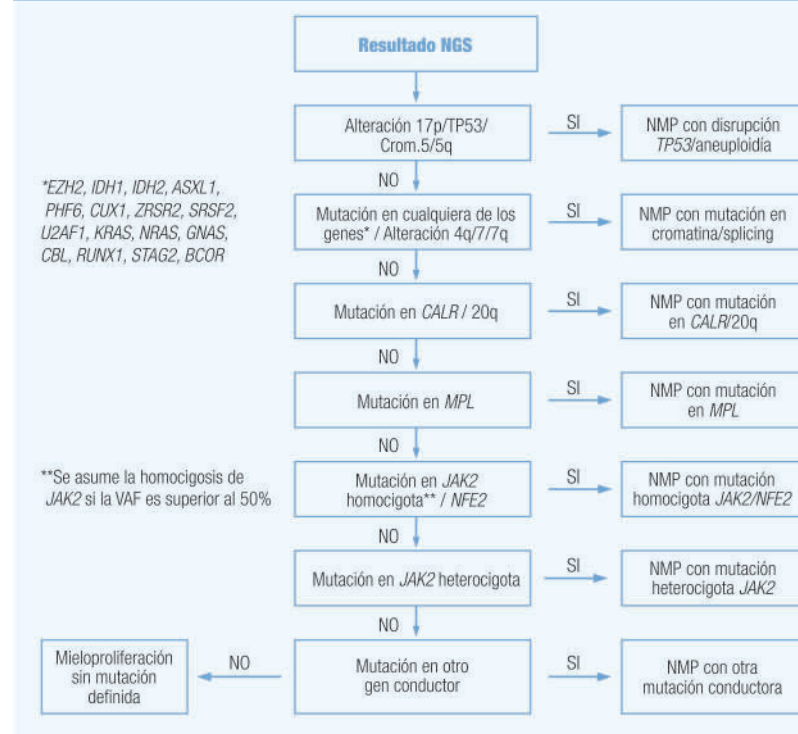
1.6. ESTUDIOS CITOGENÉTICOS DE LAS NMP

Los estudios citogenéticos continúan siendo herramientas fundamentales para la caracterización, diagnóstico y manejo de estas enfermedades (tabla 1.5).

1.6.1. Herramientas disponibles para el estudio citogenético

El estudio citogenético tiene como objetivo identificar AC, tanto numéricas como estructurales. La técnica de elección es el cariotipo, que se realiza principalmente en MO o en SP si se dispone de un número suficiente de células CD34+, permitiendo detectar AC de manera global y a bajo coste. No obstante, el cariotipo requiere la obtención de metafases y no es capaz de detectar alteraciones menores de 10 Mb. En estudios de vida real, hasta un 50% de los pacientes con MF no logran un cariotipo valorable debido a la fibrosis medular. Por su parte, FISH supone un enfoque dirigido no permitiendo una caracterización citogenética completa ni eficiente de las NMP. En este contexto, el OGM emerge como una alternativa prometedora cuando el estudio convencional no es valorable, ya que permite detectar, en un único flujo de trabajo y con alta resolución, alteraciones numéricas, estructurales y pérdidas de heterocigosidad sin variación en el número de copias (CN-LOH), utilizando SP y sin requerir metafases, con resultados comparables a las técnicas tradicionales.

Figura 1.2. Estrategia para establecer el subgrupo genómico de una NMP tras obtener el resultado del estudio NGS



1.6.2. Relevancia del estudio citogenético en las NMP

1.6.2.1. PV

Hasta un 20% de los pacientes con PV presenta AC al diagnóstico, siendo las más comunes la del(20q), +8, +9 y +1q, mientras que los cariotipos complejos (incluyendo -5/del(5q), -7/del(7q), -17/del(17p)/i(17q) y -18) predominan en las fases acelerada o blástica de la enfermedad. A partir de estos hallazgos, se ha propuesto una clasificación pronóstica que divide a los pacientes en tres grupos de riesgo: “bajo riesgo” (cariotipo normal, +8 o +9 aisladas, u otras alteraciones aisladas), “riesgo intermedio” (del(20q) aislada o la presencia de dos alteraciones, incluyendo el +1q), y “alto riesgo” (cariotipo complejo). Además, el impacto del cariotipo alterado en la PV se ha confirmado como un factor de riesgo independiente del perfil mutacional para la supervivencia.

Tabla 1.4. Clasificación genómica de las NMP; frecuencia de los grupos moleculares e implicaciones clínicas									
Grupo Molecular	Frecuencia						SLE (años)		Observaciones
	TE	PV	MFP	MF post-TE	MF post-PV		TE/PV	MF	
NMP con alteración TP53	<2%	<2%	6%	9%	15%		13.8	2.4	Resistencia a HU (6-10%). Mayor riesgo de LMA y muerte.
NMP con mutaciones cromatina/splicing*	8.4%	11.5%	53%	36%	24%		12.1	3.5	Resistencia a HU y mayor riesgo de MF en PV y TE. Fenotipo citogénico, dependencia transfusional y peor pronóstico en MF. <i>Overlapping</i> con SMD/NMP.
NMP con mutación CALR	20%	-	9%	23%	-		18.1	18.9	Buen pronóstico en TE y MF.
NMP con mutación MPL	5%	-	0%	7.5%	-		15.2	11.5	Evolución similar a JAK2 heterocigoto.
NMP con JAK2 homocigoto	<5%	45%	12%	9%	54%		18.6	13.6	Trombosis venosa. Transformación a MF.
NMP con JAK2 heterocigoto	45%	40%	16%	11%	7%		17.4	7.5	Grupo de referencia, buen pronóstico. Objetivo tratamiento: prevenir trombosis.
NMP con otra mutación driver	<2%	-	1%	2%	-		>25	>25	Buen pronóstico.
NMP sin mutación definida	10%	-	2.5%	2%	-		ND	ND	Buen pronóstico. Evolución a LMA excepcional.
* EZH2, IDH1, IDH2, ASXL1, PHF6, CUX1, ZRSR2, SRSF2, U2AF1, KRAS, NRAS, GNAS, CBL, RUNX1, STAG2, BCOR. TE: trombocitemia esencial. PV: policitemia vera. MFP: mielofibrosis primaria. MF: mielofibrosis. HU: hidroúrea. LMA: leucemia mieloide aguda. SLE: supervivencia libre de evento (muerte o progresión a MF/LMA). SMD/NMP: neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa. ND: no disponible. NA: no alcanzada.									

Tabla 1.5. Frecuencia y valor pronóstico de las alteraciones citogenéticas en las NMP				
Enfermedad	Frecuencia	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
PV	20%	Cariotipo normal, +8 ó +9 aisladas, u otras alteraciones aisladas.	del(20q) aislada o la presencia de dos alteraciones, incluyendo el +1q.	Cariotipo complejo.
TE	<10%	-	-	Cariotipo alterado distinto de pérdida del cromosoma Y.
MFP	40%	Cariotipo normal, del(20q), del(13q), trisomía 9, translocaciones o duplicaciones del cromosoma 1, o alteraciones en los cromosomas sexuales incluyendo -Y.	Alteraciones no clasificadas como riesgo bajo o alto.	Alteraciones aisladas o múltiples que incluyen -7, inv(3)/3q21, i(17q), del(12p), del(11q), trisomías distintas de +8 ó +9.
MF post-PV y MF post-TE	40-50% (post-PV), 30% (post-TE)	-	-	Cariotipo complejo o presencia de monosomías.

1.6.2.2. TE

Las AC en la TE son poco comunes, con una incidencia inferior al 10%. Las más frecuentes son la -Y, del(20q), +8 y +9. Debido a su baja incidencia, resulta difícil establecer una relación clara con la progresión de la enfermedad, por lo que las escalas pronósticas actuales no consideran la citogenética en la TE. Sin embargo, un estudio reciente mostró que los pacientes con un cariotipo alterado, excluyendo la pérdida del cromosoma Y, tienen una menor SG, independientemente de otros factores pronósticos como el IPSET. Además, estas AC se asocian con mayor edad, un recuento elevado de leucocitos y una mayor prevalencia de la mutación *JAK2*.

1.6.2.3. MFP, Post-PV y Post-TE

En aproximadamente el 40% de los pacientes con MFP se detectan AC al diagnóstico, siendo las más frecuentes la del(20q), del(13q), +8, +9, +1q y -7/del(7q). Otras AC menos comunes incluyen la -Y, del(5q), +21, i(17q), del(12p), inv(3) y del(11q). Si se observan las alteraciones inv(3) o del(11q), es crucial descartar los reordenamientos MECOM y KMT2A, ya que su presencia podría indicar la evolución a la LMA. El impacto pronóstico de la citogenética ha sido ampliamente demostrado en diversos estudios, destacando la clasificación más reciente que estratifica las alteraciones citogenéticas en tres categorías: riesgo muy alto para alteraciones aisladas o múltiples que incluyan la -7, inv(3)/3q21, i(17q), del(12p) y del(11q) o trisomías únicas o múltiples que no sean +8 o +9; alto riesgo para otras alteraciones que no sean categorizadas como muy alto riesgo ni favorables; y favorable, para cariotipos normales o alteraciones aisladas como la del(20q), del(13q), +9, translocaciones o duplicaciones del cromosoma 1 o alteraciones en los cromosomas sexuales incluyendo la -Y.

Las AC se detectan en el 40-50% de los casos de MF post-PV y en un 30% de los casos de MF post-TE, presentando un perfil citogenético similar al de la PV y la TE, aunque con una mayor frecuencia de cariotipos complejos (hasta un 20%). El papel pronóstico de la citogenética está bien establecido en la MFP. Su relevancia en la MF post-PV y MF post-TE es menos clara, si bien los pacientes con cariotipo complejo o con monosomía tienen una supervivencia en torno a los 2 años, lo que subraya su impacto pronóstico.

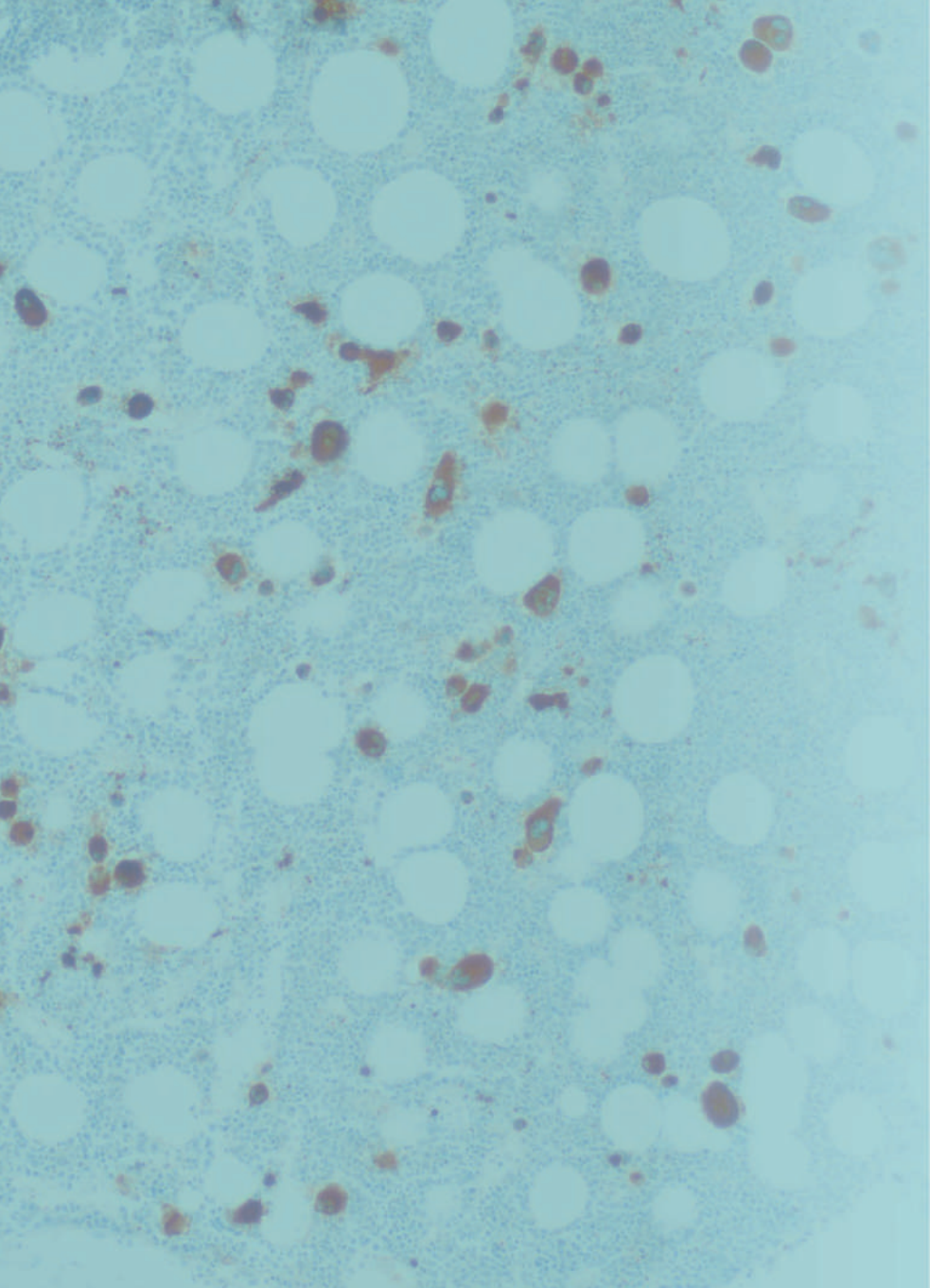
1.6.3. Recomendaciones para la realización del estudio citogenético

Se recomienda llevar a cabo un estudio citogenético al momento del diagnóstico en todos los pacientes con MF. Además, puede ser útil realizar este estudio en pacientes jóvenes con PV, aunque esta práctica no está generalizada. En el caso de la TE, su indicación es controvertida debido a la menor incidencia de cariotipos alterados. Con todo, se recomienda realizar el estudio citogenético al diagnóstico en casos triple negativos. Asimismo, el estudio citogenético está indicado en pacientes con TE o PV que desarrollen resistencia a la HU o en caso de progresión de cualquier NMP. En situaciones donde el cariotipo no sea valorable, el OGM puede suponer una alternativa útil para obtener un resultado válido.

1.7. BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez-Larrán A, Díaz-González A, Such E, et al. Genomic characterization of patients with polycythemia vera developing resistance to hydroxyurea. *Leukemia*. 2021;35(2):623-627. doi:10.1038/s41375-020-0849-2.
- Álvarez-Larrán A, Martínez D, Arenillas L, et al. Essential thrombocythaemia with mutation in MPL: clinicopathological correlation and comparison with JAK2V617F-mutated and CALR-mutated genotypes. *J Clin Pathol*. 2018;71(11):975-980. doi:10.1136/jclinpath-2018-205227.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228. doi:10.1182/blood.2022015850.
- Cabagnols X, Favale F, Pasquier F, et al. Presence of atypical thrombopoietin receptor (MPL) mutations in triple-negative essential thrombocythemia patients. *Blood*. 2016;127(3):333-342. doi:10.1182/blood-2015-07-661983.
- Debureaux PE, Cassinat B, Soret-Dulphy J, et al. Molecular profiling and risk classification of patients with myeloproliferative neoplasms and splanchnic vein thromboses. *Blood Adv*. 2020;4(15):3708-3715. doi:10.1182/bloodadvances.2020002414.
- Duncavage EJ, Bagg A, Hasserjian RP, et al. Genomic profiling for clinical decision making in myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2022;140(21):2228-2247. doi:10.1182/blood.2022015853.
- Gagelmann N, Badbaran A, Salit RB, et al. Impact of TP53 on outcome of patients with myelofibrosis undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2023;141(23):2901-2911. *Blood*. 2024;143(18):1879. doi:10.1182/blood.2024024466.
- Gangat N, Jadoon Y, Szuber N, et al. Cytogenetic abnormalities in essential thrombocythemia: Clinical and molecular correlates and prognostic relevance in 809 informative cases. *Blood Cancer J*. 2022;12(3):44. Published 2022 Mar 17. doi:10.1038/s41408-022-00639-z.
- Garrote M, López-Guerra M, Arellano-Rodrigo E, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Primary and Secondary Myelofibrosis According to the Genomic Classification Using Targeted Next-Generation Sequencing. *Cancers (Basel)*. 2023;15(15):3904. Published 2023 Jul 31. doi:10.3390/cancers15153904.
- Garrote M, López-Guerra M, García-Pagán JC, et al. Genomic classification and outcomes of young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia according to the presence of splanchnic vein thrombosis and its chronology. *Ann Hematol*. 2024;103(3):737-747. doi:10.1007/s00277-023-05610-x.

- Gianelli U, Thiele J, Orazi A, et al. International Consensus Classification of myeloid and lymphoid neoplasms: myeloproliferative neoplasms. *Virchows Arch.* 2023;482(1):53-68. doi:10.1007/s00428-022-03480-8.
- Grupo de Biología Molecular en Hematología de la SEHH. Recomendaciones sobre el estudio de secuenciación masiva en neoplasias hematológicas. Capítulo 3. 2023.
- Hernández-Sánchez A, Villaverde-Ramiro Á, Arellano-Rodrigo E, et al. The prognostic impact of non-driver gene mutations and variant allele frequency in primary myelofibrosis. *Am J Hematol.* 2024;99(4):755-758. doi:10.1002/ajh.27203.
- Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1.
- Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2013;369(25):2379-2390. doi:10.1056/NEJMoa1311347.
- Luque Paz D, Kralovics R, Skoda RC. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2023;141(16):1909-1921. doi:10.1182/blood.2022017578
- Milosevic Feenstra JD, Nivarthi H, Gisslinger H, et al. Whole-exome sequencing identifies novel MPL and JAK2 mutations in triple-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2016;127(3):325-332. doi:10.1182/blood-2015-07-661835.
- Mora B, Giorgino T, Guglielmelli P, et al. Value of cytogenetic abnormalities in post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a study of the MYSEC project. *Haematologica.* 2018;103(9):e392-e394. doi:10.3324/haematol.2017.185751.
- Mosquera-Orqueira A, Arellano-Rodrigo E, Garrote M, et al. Integrating AIPSS-MF and molecular predictors: A comparative analysis of prognostic models for myelofibrosis. *Hemasphere.* 2024;8(3):e60. Published 2024 Mar 20. doi:10.1002/hem3.60.
- Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med.* 2013;369(25):2391-2405. doi:10.1056/NEJMoa1312542.
- Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood.* 2006;108(10):3472-3476. doi:10.1182/blood-2006-04-018879.
- Pasquer H, Daltro de Oliveira R, Vasseur L, et al. Distinct clinico-molecular arterial and venous thrombosis scores for myeloproliferative neoplasms risk stratification. *Leukemia.* 2024;38(2):326-339. doi:10.1038/s41375-023-02114-5.
- Passamonti F, Giorgino T, Mora B, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia.* 2017;31(12):2726-2731. doi:10.1038/leu.2017.169.
- Patel AB, Franzini A, Leroy E, et al. JAK2 ex13lnDel drives oncogenic transformation and is associated with chronic eosinophilic leukemia and polycythemia vera. *Blood.* 2019;134(26):2388-2398. doi:10.1182/blood.2019001385.
- Prakash S, Arber DA, Bueso-Ramos C, Hasserjian RP, Orazi A. Advances in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Virchows Arch.* 2023;482(1):69-83. doi:10.1007/s00428-022-03465-7.
- Santos FPS, Getta B, Masarova L, et al. Prognostic impact of RAS-pathway mutations in patients with myelofibrosis. *Leukemia.* 2020;34(3):799-810. doi:10.1038/s41375-019-0603-9.
- Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med.* 2007;356(5):459-468. doi:10.1056/NEJMoa065202.
- Segura-Díaz A, Stuckey R, Florido Y, et al. DNMT3A/TET2/ASXL1 Mutations are an Age-independent Thrombotic Risk Factor in Polycythemia Vera Patients: An Observational Study. *Thromb Haemost.* 2024;124(7):669-675. doi:10.1055/a-2239-9265.
- Senín A, Fernández-Rodríguez C, Bellosillo B, et al. Non-driver mutations in patients with JAK2V617F-mutated polycythemia vera or essential thrombocythemia with long-term molecular follow-up. *Ann Hematol.* 2018;97(3):443-451. doi:10.1007/s00277-017-3193-5.
- Tang G, Hidalgo Lopez JE, Wang SA, et al. Characteristics and clinical significance of cytogenetic abnormalities in polycythemia vera. *Haematologica.* 2017;102(9):1511-1518. doi:10.3324/haematol.2017.165795.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1769-1770. doi:10.1200/JCO.2018.78.9867.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Br J Haematol.* 2020;189(2):291-302. doi:10.1111/bjh.16380.
- Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, et al. Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: analysis based on 1002 informative patients. *Leukemia.* 2018;32(5):1189-1199. doi:10.1038/s41375-018-0018-z.



2 TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Gonzalo Carreño Gómez-Tarragona

Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Francisca Ferrer Marín

Hematología y Hemoterapia

Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia

Valentín García Gutiérrez

Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

2. TROMBOCITEMIA ESENCIAL

2.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Las clasificaciones de la OMS e ICC coinciden en los criterios diagnósticos más relevantes. Dichos criterios se muestran en la tabla 2.1.

Tabla 2.1. Criterios diagnósticos de la TE según la OMS/ICC	
Criterios	Criterios combinados (OMS e ICC)
Criterios mayores	
1. Número de plaquetas	Trombocitosis persistente > 450 x 10 ⁹ /L .
2. Criterios de médula ósea	Biopsia medular concordante con TE (ver capítulo 1).
3. Exclusión de otras patologías	No evidencia de PV, MFP, LMC, síndrome mielodisplásico u otra neoplasia mielóide según criterios diagnósticos de la OMS/ICC.
4. Mutaciones/Test genéticos	Demostración de mutación en <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> o <i>MPL</i> ¹ .
Criterio menor	Presencia de marcador clonal ² o ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva.
Para el diagnóstico, se necesita cumplir todos los criterios mayores o los tres primeros mayores y el criterio menor	
1. Se recomienda utilizar ensayos altamente sensibles para <i>JAK2</i> V617F (sensibilidad < 1%) y <i>CALR</i> y <i>MPL</i> (sensibilidad del 1% al 3%), en casos negativos, considerar la búsqueda de mutaciones no canónicas de <i>JAK2</i> y <i>MPL</i> mediante NGS.	
2. Evaluado mediante citogenética o técnicas sensibles de NGS.	

2.2. PRUEBAS INICIALES Y DE SEGUIMIENTO

2.2.1. Pruebas iniciales

El estudio de una trombocitosis superior a 450x10⁹/L debe ir dirigido a descartar tanto trombocitosis secundarias como otras neoplasias mieloproliferativas. Una vez establecido el diagnóstico de TE, debemos estratificar el riesgo de la enfermedad para determinar el manejo del paciente. Las pruebas iniciales han de incluir:

- Anamnesis y exploración física: enfocada a la identificación de posibles causas secundarias de trombocitosis, siendo las más frecuentes la ferropenia, los procesos inflamatorios o infecciosos, la hemorragia, la hemólisis, las neoplasias y la asplenia. Existencia de antecedentes trombóticos o hemorrágicos personales y familiares, así como la presencia de FRCV (hábito tabáquico, DM, hipertensión arterial e hipercolesterolemia). Se aconseja calcular el riesgo cardiovascular mediante la escala SCORE-2 (menores de 70 años) y SCORE-OP (mayores de 70 años) (ver capítulo 6.1). Es importante indagar sobre una posible historia familiar de NMP. Por último, debe recogerse información sobre posibles síntomas asociados

a una NMP, como manifestaciones microvasculares (parestesias, vértigo, cefalea, eritromelalgia, alteraciones visuales) o síntomas constitucionales.

- Hemograma y extensión de SP: en la TE detectaremos un aumento del recuento plaquetario, siendo muy característica la anisotrombia. La presencia de mielema con basofilia nos debe alertar de la posibilidad de una LMC mientras que la dacriocitosis y la presencia de eritroblastos circulantes obliga a descartar una MF. Un Htc > 0,48 l/l en la mujer ó > 52 l/l en el hombre obligan a descartar la existencia de una PV enmascarada. La presencia de anemia obliga a descartar una neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa con trombocitosis y mutación de *SF3B1*.
- Bioquímica: debe incluir los perfiles básicos hepático y renal, perfil férrico, proteína C reactiva, perfil de autoinmunidad, función tiroidea, LDH, ácido úrico, vitamina B12, ácido fólico, glucosa, colesterol total (HDL y LDL) y triglicéridos.
- Serologías: recomendable de VIH, VHC, VHB.
- Niveles de Eritropoyetina: ante sospecha de una posible PV.
- Hemostasia: hemostasia básica (índice de Quick, TTPA). Es recomendable la determinación del FVW (antígeno y actividad), especialmente en pacientes con historia de hemorragia y/o trombocitosis superior a 1.000 x 10⁹/L para evaluar el riesgo de sangrado.
- Pruebas de imagen: radiografía de tórax y ecografía abdominal.
- Estudios moleculares: Inicialmente es obligado estudiar el reordenamiento *BCR::ABL1* en SP para descartar el diagnóstico de LMC. Deben estudiarse de forma secuencial las mutaciones conductoras o *driver* en los genes *JAK2*, *CALR* o *MPL* en SP. Aproximadamente el 85% de los pacientes con TE presenta alguna de las tres mutaciones, siendo la más frecuente la V617F de *JAK2* (55-60% de los casos), seguida de las mutaciones en el exón 9 de *CALR* (20-25%) y en el exón 10 (codones W515 y S505) de *MPL* (5%). El 10-15% restante estaría compuesto por las denominadas TE triples negativas.

En cuanto a la detección de la mutación V617F de *JAK2*, es recomendable realizar una técnica estandarizada que permita la detección de la mutación y la cuantificación de su carga alélica. Niveles de *JAK2*V617F superiores al 40% son inusuales en la TE y nos deben hacer sospechar el diagnóstico de una PV "enmascarada" o de una MF en estadio pre-fibrótica. Por otro lado, ante la detección de *JAK2* V617F con frecuencia alélica por debajo del 1% debemos descartar la presencia de variantes canónicas en *CALR* y *MPL* cuya coexistencia influiría en el fenotipo del paciente. Respecto a las mutaciones del exón 9 del gen *CALR* debe especificarse el tipo de mutación detectada (tipo 1/tipo 1-like o tipo 2/tipo 2-like) así como su VAF dada su posible influencia en la evolución de la TE.

En ausencia de mutación en los genes conductores de las NMP, la identificación de un marcador de clonalidad es un criterio menor de TE. Por ese motivo, en caso TE triple negativa es recomendable la secuenciación mediante NGS de un panel de genes implicados en neoplasias mieloides (ver capítulo 1.4). Con ello podemos confirmar la naturaleza clonal de la enfermedad en una

proporción de pacientes. Dado su valor pronóstico, la NGS también se recomienda en pacientes jóvenes de cualquier genotipo ya que permite calcular el riesgo de trombosis arterial, así como estimar el riesgo de progresión a MF y leucemia aguda.

- Aspirado y biopsia medular: el aspirado medular con tinción de Perls es importante para descartar un SMD especialmente la neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa con trombocitosis y mutación de *SF3B1*. En la actualidad, el estudio citogenético no se considera necesario en la TE. La biopsia medular con tinción de hematoxilina-eosina y reticulina es fundamental para determinar el tipo concreto de NMP, en especial para poder distinguir la TE de la fase pre-fibrótica de la MFP (ver capítulo 1.2 y tabla 4.1).

2.2.2. Pruebas de seguimiento

Los pacientes de bajo riesgo sin necesidad de tratamiento citorreductor pueden ser visitados cada 4-6 meses, con exploración física y control analítico (que incluya frotis de sangre). Las visitas deben ser más frecuentes en los pacientes tratados con agentes citorreductores, adaptándolas a cada caso. Es importante llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los factores de riesgo vascular así como realizar un control dermatológico estrecho de las lesiones cutáneas en pacientes tratados con HU y monitorizar los efectos adversos cardiovasculares secundarios a la anagrelida.

Es preciso monitorizar los signos y síntomas que permitan identificar tempranamente una posible transformación de la enfermedad a MF o leucemia aguda. Recientemente se ha descrito un mayor riesgo de trombosis y transformación a MF en pacientes que no alcanzan la RHC con tratamiento citorreductor. Asimismo, los pacientes con resistencia/intolerancia a la HU tienen un mayor riesgo de progresión a MF y LMA. En este sentido, diversos trabajos han sugerido la utilidad de la monitorización de la carga alélica de la mutación V617F de *JAK2* para detectar precozmente la evolución a PV y MF. Se aconseja, reevaluar la enfermedad en función de las características del paciente, respuesta al tratamiento y evolución de la carga mutacional. Ante la sospecha de evolución a MF o leucemia aguda, es necesario realizar un estudio medular con análisis citogenético y NGS.

Los criterios de MF post-TE se muestran en el capítulo 4 (tabla 4.3).

2.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Debido a que el tratamiento actual de la TE tiene como objetivo disminuir el riesgo de trombosis, tradicionalmente la estratificación del riesgo en estos pacientes considera exclusivamente el riesgo trombótico y hemorrágico. En los últimos años hemos asistido a una mejor caracterización de los factores de riesgo de progresión a MF o de transformación leucémica.

2.3.1. Factores de riesgo trombótico y hemorrágico

El sistema pronóstico tradicional categoriza a los pacientes con TE en base a la edad y a la historia de trombosis previa en: alto riesgo (si edad ≥ 60 años y/o historia de trombosis previas) y bajo riesgo (en <60 años y ausencia de historia de trombosis). Se ha descrito un nuevo sistema de estratificación del riesgo de trombosis en TE (International Prognostic Score for ET, IPSET-Thrombosis) en el que se incluyen, además de la edad y la historia de trombosis, otros dos factores de riesgo adicionales: la mutación *JAK2V617F* y los FRCV. La estratificación del IPSET definió tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto, con tasas de trombosis de 1,03%, 2,35% y 3,56% por año, respectivamente. Finalmente, en una revisión del modelo IPSET se excluyeron los FRCV de la definición de los grupos de riesgo estableciendo a su vez cuatro categorías. En la tabla 2.2. se muestra la definición de los grupos de riesgo del IPSET-trombosis revisado, así como la incidencia de trombosis en la serie original y en el RETE. La aplicación prospectiva del IPSET-trombosis revisado en el RETE permitió identificar un grupo de alto riesgo de trombosis arterial pero no resultó de utilidad para establecer el riesgo de trombosis venosa. Cabe destacar que en el RETE la tasa de trombosis arterial en pacientes jóvenes con TE *JAK2V617F*+ o en pacientes *JAK2V617F* negativos de cualquier edad era similar a la de la población general, mientras que se observó una mayor incidencia de trombosis venosa en TE de cualquier edad, particularmente en los pacientes jóvenes.

Tabla 2.2. Estratificación del riesgo de trombosis según la escala IPSET-trombosis revisado y frecuencia de complicaciones trombóticas				
	Serie originaria N=1014	Registro Español de TE (RETE) N=1366		
Grupo de riesgo	Incidencia % años-persona*	Incidencia % años-persona	Trombosis arterial Prob. a 10 años	Trombosis venosa Prob. a 10 años
Muy bajo Edad < 60 años, <i>JAK2</i> no mutado, no historia de trombosis	0,4-1,05	0,7	4,1	3,4
Bajo Edad < 60 años, <i>JAK2V617F</i> ⁺ , no historia de trombosis	1,6-2,6	0,7	3,5	3,7
Intermedio Edad > 60 años, <i>JAK2V617F</i> ⁺ , no historia de trombosis	1,4-1,6	0,8	4	5,4
Alto Historia de trombosis o Edad > 60 años, <i>JAK2V617F</i> ⁺	2,4-4,2	1,96	13	6
*Las incidencias mostradas corresponden a pacientes sin y con factores de riesgo cardiovascular, respectivamente. Prob: probabilidad.				

Un estudio reciente ha puesto de manifiesto la conveniencia de emplear escalas diferentes para calcular el riesgo de trombosis arterial y venosa en las NMP, proponiendo dos nuevos sistemas pronósticos denominados ARTS y VETS (ver capítulo 6.2 y 6.3). Dichos modelos incorporan

las mutaciones en *DNMT3A/TET2* como factor de riesgo de trombosis arterial, otorgan un elevado peso a los FRCV en el cálculo del riesgo de trombosis arterial y añaden la alta carga de *JAK2V617F* (VAF > 50%) como factor de riesgo de trombosis venosa. La aplicación de las escalas ARTS y VETS podría ayudar en la decisión de administrar profilaxis primaria con AAS o citorreducción en pacientes sin indicación de dicho tratamiento al aplicar el IPSET trombosis revisado o la estratificación clásica.

Aunque algunos estudios han mostrado que la leucocitosis es un predictor independiente de riesgo trombotico, esta información no se ha incorporado a los sistemas de estratificación del riesgo actualmente vigentes.

En relación con el riesgo de sangrado, no existe una asociación clara entre recuento de plaquetas y la aparición de hemorragia. Existe un consenso generalizado en que la trombocitosis extrema puede asociarse a una EVWA y, por tanto, a mayor riesgo de sangrado. Según la ELN, se considera trombocitosis extrema la presencia de un recuento plaquetario > 1.500x10⁹/L y constituye una indicación de tratamiento citorreductor. La determinación del FVW (antígeno y actividad), especialmente en pacientes con trombocitosis superior a 1.000 x 10⁹/L puede ser de utilidad para evaluar el riesgo de sangrado. Se aconseja evitar el AAS si la cifra de plaquetas es > 1.000 x 10⁹/L o la actividad del FVW es < 30%, así como considerar la indicación de tratamiento citorreductor. Además, tanto la hemorragia previa como el uso de aspirina y anticoagulantes son factores de riesgo de hemorragia.

2.3.2. Factores de riesgo de transformación a MF y LA. Predicción de supervivencia

La evolución a MF forma parte de la historia natural de la TE (MF post-TE) y puede ocurrir en el 10-20% de los pacientes a largo plazo mientras que la transformación a leucemia aguda se restringe a un 2-5% de los pacientes. Se han desarrollado escalas pronósticas para incorporar la presencia de mutaciones en genes de alto riesgo (*TP53, SF3B1, SRSF2* y *U2AF1*), que han demostrado predecir la SG y la supervivencia libre de MF o leucemia (MIPSS-ET). Además, un estudio multicéntrico que incluyó a 1607 pacientes mostró que una VAF de *JAK2V617F* >35%, o la presencia de mutaciones en *CALR* tipo 1/1-like o *MPL* eran predictores de progresión fibrótica. Por otro lado, la clasificación molecular de las NMP permite identificar ocho grupos genómicos con diferentes resultados en términos de supervivencia, trombosis y transformación (ver capítulo 1.5). Los pacientes que no consiguen alcanzar la RHC con HU, así como aquellos que cumplen los criterios de resistencia/intolerancia a HU tienen un mayor riesgo de progresión a MF. Las citopenias bajo HU se asocian a mayor riesgo de leucemia aguda y con frecuencia se producen en pacientes con mutaciones adversas como *SRSF2*.

Las escalas que incluyen factores de riesgo de progresión tienen el potencial de personalizar los objetivos del tratamiento por lo que podrían ser de utilidad en pacientes jóvenes o aquellos que no responden adecuadamente al tratamiento de primera línea.

2.4. TRATAMIENTO DE LA TE
2.4.1. Objetivos del tratamiento

- Prevenir la aparición de complicaciones tromboticas y hemorrágicas.
- Controlar los síntomas asociados a la enfermedad.
- Minimizar el riesgo de transformación a LA o MF.
- Manejar situaciones de riesgo, como el embarazo o la cirugía.

La decisión de tratamiento se tomará en función de la edad, presencia de sintomatología microvascular, FRCV, cifra de plaquetas y genotipo.

2.4.2. Elección del tratamiento ajustado al riesgo

La Tabla 2.3. muestra un enfoque general para seleccionar el tratamiento según la estratificación del riesgo trombotico siguiendo la escala IPSET-trombosis revisada.

Tabla 2.3. Propuesta de manejo de la TE basada en la estratificación de riesgo del IPSET-trombosis revisado			
Categoría de riesgo			
Muy bajo Edad ≤ 60 años, sin antecedentes de trombosis, <i>JAK2V617F</i> no mutado	Bajo Edad ≤ 60 años, sin antecedentes de trombosis, <i>JAK2V617F</i> mutado	Intermedio Edad > 60 años, sin antecedentes de trombosis, <i>JAK2V617F</i> no mutado	Alto > 60 años y <i>JAK2V617F</i> mutado o antecedentes de trombosis
Observación	AAS 100 mg/día	Citorreducción	Citorreducción + AAS
Considerar AAS si: - Riesgo cardiovascular alto/muy alto y/o - Mutaciones en <i>TET2/DNMT3A</i>		Considerar AAS si: - Riesgo cardiovascular alto/muy alto y/o - Mutaciones en <i>TET2/DNMT3A</i>	Anticoagulación en lugar de AAS si FA o trombosis venosa
Considerar citorreducción si: - Plaquetas > 1500x10 ⁹ /L - EVWA (FVW actividad: < 30%) - Sangrado - Síntomas microvasculares a pesar de AAS - Riesgo cardiovascular alto/muy alto y mutaciones <i>TET2/DNMT3A</i>		Objetivo: respuesta hematológica completa Plaquetas < 600x10 ⁹ /L si se producen citopenias o toxicidad extrahematológica	Objetivo: respuesta hematológica completa
AAS: ácido acetil salicílico, EVWA: enfermedad de von Willebrand adquirida. FVW: factor de Von Willebrand. Para el cálculo del riesgo cardiovascular ver capítulo 6.1. FA: fibrilación auricular. Respuesta hematológica completa: ausencia de síntomas y esplenomegalia, leucocitos < 10x10 ⁹ /L y plaquetas < 400x10 ⁹ /L.			

Muy Bajo Riesgo: la observación cuidadosa parece ser una estrategia segura ya que la incidencia de trombosis es similar a la de la población general y la profilaxis primaria con AAS se asoció a un mayor riesgo de sangrado.

Bajo riesgo: la profilaxis primaria con dosis bajas de aspirina podría ser útil para reducir la trombosis venosa y la trombosis arterial, esta última en pacientes con FRCV.

Riesgo intermedio: se recomienda la citorreducción como el enfoque más pragmático. Hay que tener en cuenta que no existen estudios prospectivos que hayan comparado la observación frente a la citorreducción en este grupo de pacientes y que las tasas de trombosis reportadas en este subgrupo de pacientes son las correspondientes al tratamiento citorredutor. No está claro el beneficio de añadir dosis bajas de aspirina en este subgrupo, por lo que una aproximación práctica podría ser restringirlo a los pacientes con riesgo cardiovascular alto/muy alto y/o con mutaciones en *TET2* y *DNMT3A* (asociadas a un riesgo incrementado de trombosis arterial).

Alto Riesgo: hay consenso en recomendar citorreducción en combinación con dosis bajas de aspirina y/o anticoagulación cuando esté indicado (en casos de fibrilación auricular, trombosis venosa, etc.). Salvo excepciones de muy alto riesgo, no suele recomendarse el tratamiento combinado antiagregante y anticoagulante (por el alto riesgo hemorrágico de la combinación).

En pacientes de riesgo muy bajo o bajo se recomienda la citorreducción si:

- Trombocitosis extrema (plaquetas > 1500x10⁹/l).
- Actividad de FVW < 30% (para prevenir hemorragias).
- Mieloproliferación marcada (aumento de la leucocitosis y/o esplenomegalia progresiva).
- Hemorragia grave.
- Síntomas relacionados con la enfermedad refractarios al tratamiento antiagregante.

Un estudio reciente del grupo GEMFIN ha mostrado que los pacientes de riesgo alto, que no consiguen una RHC presentan una mayor probabilidad de trombosis (tanto arterial como venosa). Por ello, se recomienda conseguir la RHC en todos los pacientes de alto riesgo como objetivo de tratamiento. En el grupo de riesgo intermedio, la consecución de la RHC no se asoció a un menor riesgo de trombosis por lo que mantener las plaquetas <600x10⁹/L sería un objetivo razonable si se producen citopenias o toxicidad extra hematológica para controlar la cifra de plaquetas.

La no consecución de RHC se asoció a una peor supervivencia y mayor riesgo de transformación a MF por lo que se aconseja una evaluación cuidadosa de estos pacientes, especialmente desde el punto de vista molecular. En aquellos pacientes que no alcanzan la RHC, se aconseja considerar la posibilidad de inclusión en ensayo clínico o cambio de tratamiento teniendo en cuenta las características clínicas del paciente.

2.4.3. Pautas de tratamiento citorredutor en primera línea

En nuestro medio están disponibles cuatro fármacos citorreductores para el tratamiento de la TE: HU, interferón-alfa2a pegilado, busulfán y anagrelida, estando los tres primeros aprobados por la EMA en primera línea.

2.4.3.1 HU

Dependiendo del grado de urgencia en reducir la cifra de plaquetas, puede empezarse por 1g/día y ajustar posteriormente la dosis según la respuesta obtenida o bien comenzar por 500 mg/día y aumentar progresivamente la dosis hasta normalizar la cifra de plaquetas. Realizar

controles cada 4-6 semanas hasta establecer la dosis necesaria para controlar los síntomas y normalizar las plaquetas. Posteriormente, controles cada 3-6 meses.

2.4.3.2. Interferón-alfa2a pegilado

Es el tratamiento de elección en pacientes jóvenes, no sólo por carecer de efectos teratogénicos o leucemógenos, sino por la alta tasa de respuestas hematológicas duraderas, e incluso moleculares (tanto en pacientes *JAK2* como *CALR* mutados). Por ello, se considera un fármaco con potencial efecto modificador de la historia natural de la enfermedad. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmune o enfermedades psiquiátricas graves (depresión mayor, trastorno bipolar, esquizofrenia). La dosis inicial es 90 Mcg/semana, que se ajustará posteriormente, hasta lograr la RHC (135 Mcg/semana, 180 Mcg/semana). Al inicio del tratamiento realizar controles cada 4-6 semanas hasta establecer la dosis de mantenimiento. Administrar preferiblemente por la noche para minimizar la sintomatología pseudogripal y añadir paracetamol los primeros dos días si es necesario. En pacientes resistentes a tratamientos previos solapar el interferón con otros citorreductores para evitar el desarrollo de trombocitosis extrema. La RHC suele alcanzarse tras 6-12 meses por lo que se aconseja mantener el tratamiento con interferón al menos durante un año. Una vez alcanzada la RHC es posible la reducción de dosis (90 mcg/10 días, 90 mcg/15 días, etc.).

2.4.3.3. Anagrelida

Aprobado para pacientes de riesgo intermedio o alto resistentes o intolerantes a un citorredutor previo. Dosis inicial 0,5 mg/12 horas con posterior ajuste de dosis. Controles cada 4-6 semanas hasta establecer la dosis de mantenimiento. Para ello se irá aumentando la dosis en incrementos de 0,5 mg/día. Es muy importante evitar la ingesta de café y/o bebidas que contengan cafeína o teína ya que potencian los efectos adversos, los más frecuentes son la cefalea y las palpitaciones. El uso de anagrelida está contraindicado en los pacientes con arritmia o insuficiencia cardíaca, así como en mujeres embarazadas. Se ha descrito la aparición de trombosis asociada a trombocitosis extrema tras la suspensión abrupta del anagrelide por lo que se aconseja una pauta de desescalada progresiva con asociación de otro citorredutor para su suspensión.

2.4.3.4. Busulfán

Tratamiento de segunda línea en pacientes ancianos que han desarrollado una úlcera maleolar por HU. La dosis inicial es de 2 mg/día (comprimidos 2 mg). Se realizarán controles cada 6-8 semanas y se suspenderá cuando se normalice el hemograma o si la cifra de plaquetas es <150x10⁹/L o leucocitos < 4x10⁹/L. Posteriormente controles cada 3-4 meses y reiniciar cuando la cifra de plaquetas sea > 600x10⁹/L.

Requiere una monitorización estrecha por el riesgo de aplasia. Elevado potencial leucemógeno. Se aconseja realizar NGS para descartar alteraciones en genes de cromatina/*splicing*.

2.4.4. Criterios de resistencia/intolerancia a la HU

Los pacientes que cumplan cualquiera de los siguientes criterios son candidatos a tratamiento de segunda línea. Dado que la resistencia a la HU se ha asociado a una supervivencia acortada y un mayor riesgo de transformación a MF y/o leucemia aguda, es importante hacer una reevaluación de la enfermedad teniendo en cuenta las características del paciente (edad, comorbilidades, factores de riesgo).

- Plaquetas > 600 x 10⁹/L a pesar de 2 g/día de HU durante 3 meses o a la máxima dosis tolerada.
- Plaquetas > 400 x 10⁹/L y leucocitos < 2,5 x 10⁹/L a cualquier dosis de HU.
- Plaquetas > 400 x 10⁹/L y Hb < 100 g/L a cualquier dosis de HU.
- Úlceras cutáneas u otra toxicidad mucocutánea inaceptable.
- Fiebre relacionada con la HU.

2.4.5. Tratamiento de segunda línea

En pacientes con resistencia/intolerancia a la HU se recomienda el uso de anagrelida o interferón-alfa2a pegilado. No hay comparaciones directas entre estos fármacos. Se escogerá entre ambos en función de la edad y las características del paciente. Se recomienda el uso de interferón-alfa2a pegilado en pacientes jóvenes y en la TE con mutación en CALR. En los restantes pacientes en los que no existan contraindicaciones (por ej arritmias o insuficiencia cardíaca), anagrelida es una opción apropiada.

En pacientes tratados con interferón-alfa2a pegilado en primera línea se aconseja HU o anagrelida.

En pacientes que han recibido anagrelida en primera línea se aconseja HU o interferón-alfa2a pegilado.

El busulfán debe restringirse a pacientes de edad avanzada con úlceras cutáneas por HU. De forma general, es prudente evitarlo en pacientes con citopenias bajo HU o con mutaciones clonales driver asociadas a transformación leucémica.

Resultados recientes de ensayos clínicos han comunicado respuestas clínicas y moleculares sustanciales con bomedemstat (un inhibidor de LSD1 que bloquea la diferenciación del progenitor megacariocítico-eritroide) y ropeginterferon-alfa2b en pacientes resistentes e intolerantes a HU. Están actualmente en marcha ensayos Fase III con ambos fármacos.

2.4.6. Consideraciones en función del genotipo

2.4.6.1. Pacientes con mutación en CALR

Los pacientes con TE CALR-mutada tienen unas características singulares que los diferencian claramente de la TE JAK2V617F-positiva: recuentos plaquetarios más elevados (mayor fre-

cuencia de trombocitosis > 1.000x10⁹/L), leucocitos normales, cifra de Hb más baja y mayor frecuencia de anemización al instaurar tratamiento citorreductor. Además, los pacientes CALR mutados tienen mayor riesgo de transformación a MF, especialmente la mutación CALR de tipo 1. Globalmente se ha descrito una menor eficacia de los tratamientos citorreductores convencionales. Así, los pacientes CALR mutados, en comparación con otros genotipos, requieren dosis más altas y más tiempo para lograr el control plaquetario, presentan tasas más bajas de RHC y, una menor duración de ésta, así como, una mayor frecuencia de resistencia/intolerancia a la HU (especialmente citopenias y úlceras cutáneas). Los estudios que evaluaron los agentes citorreductores en pacientes con este genotipo mostraron una eficacia similar para la HU y la anagrelida (RHC entre 36-56%). Por ello, en pacientes sin historia de trombosis que requieren dosis altas de HU y/o anagrelida para controlar la cifra de plaquetas, mantenerlas < 600x10⁹/L sería un objetivo razonable. En pequeñas series de pacientes se ha descrito una mayor eficacia del interferón-alfa2a pegilado (hasta un 77% de RHC) por lo que se aconseja utilizarlo como primera línea en pacientes jóvenes y como segunda línea en pacientes con resistencia/intolerancia a la HU. Basándonos en la propuesta de recomendaciones de consenso de la ELN para este subgrupo, una aproximación razonable se muestra en el tabla 2.4.

Tabla 2.4. Recomendaciones sobre el manejo de la TE CALR-mutada según las características clínicas (adaptada de la propuesta de consenso de la ELN)				
Características clínicas				
	Historia de trombosis	Edad > 60 años, historia de sangrado, plaquetas > 1500x10 ⁹ /L, o EVWA	Edad < 60 años, sin factores de riesgo	
			Sintomático	Asintomático
AAS	Si*	No	Preferida sobre la citorreducción si plaquetas <1000x10 ⁹ /L	No
Citorreducción	Si	Si	Preferida sobre el AAS si plaquetas >1000x10 ⁹ /L	No
Modalidad	HU, ANA, o IFN	HU o ANA	IFN	-
Objetivo	Se recomienda la normalización del recuento de plaquetas. Sin embargo, si este enfoque provoca toxicidad, podría ser apropiado una intensidad de tratamiento más baja, especialmente en pacientes sin trombosis previa o antecedentes de hemorragia.			
AAS: ácido acetil salicílico. HU: hidroxiurea. ANA: anagrelida. IFN: interferón-alfa2a pegilado. *Anticoagulación si trombosis venosa.				

2.4.6.2. Pacientes con mutación en MPL

Debido a su escasa prevalencia, no existen datos robustos sobre el riesgo de trombosis o progresión en este subgrupo de pacientes. Es el genotipo de TE con mayor edad al diagnóstico lo cual

podría tener influencia en algunas asociaciones descritas como mayor frecuencia de mutaciones clonales *driver*, así como mayor riesgo de trombosis y progresión. Basándonos en las semejanzas fisiopatológicas y clínicas con los enfermos de TE *CALR*-mutados (activación del receptor *MPL*, cifra de plaquetas más alta, marcada proliferación de megacariocitos, escasa respuesta a los citorreductores y mayor frecuencia de resistencia/intolerancia a la HU), se aconseja una aproximación semejante a la de los pacientes *CALR*-mutados (tabla 2.4.). De momento, no existe un consenso o recomendaciones de expertos específicas para este subgrupo de pacientes.

2.4.6.3. Pacientes con mutaciones de riesgo alto

Se incluyen pacientes con mutaciones o disrupciones en *TP53* y deleciones de 5q detectados por NGS o citogenética (frecuencia del 2% al diagnóstico de la TE y del 6% en los resistentes a HU), así como pacientes con mutaciones en genes relacionados con la cromatina/*splicing* (*EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *ASXL1*, *PHF6*, *CUX1*, *ZRSR2*, *SRSF2*, *U2AF1*, *KRAS*, *NRAS*, *GNAS*, *CBL*, *RUNX1*, *STAG2*, *BCOR*) que tienen una frecuencia global del 8% en la TE (ver capítulo 1.5). Dichas alteraciones se asocian a menor supervivencia y mayor riesgo de progresión a MF y leucemia aguda. Se recomienda seguimiento clínico y molecular estrecho. Este grupo de pacientes constituye una necesidad médica no cubierta en la que se requiere el desarrollo de nuevos fármacos.

2.4.6.4. Pacientes triple negativos

La tecnología de NGS permitirá reclasificar estos pacientes:

- TE con mutaciones en *JAK2* o *MPL* no detectadas por técnicas convencionales: se tratarán como los pacientes con mutación en *JAK2* y *MPL* según corresponda.
- TE con mutaciones de alto riesgo (ver apartado anterior).
- TE con otras mutaciones clonales *driver*: fundamentalmente *TET2* y *DNMT3A* (asociadas a un riesgo incrementado de trombosis arterial). Valorar AAS en pacientes jóvenes y citorreducción si riesgo cardiovascular alto/muy alto. Se aconseja la citorreducción si edad > 60 años.
- TE sin mutaciones conocidas: estos pacientes tienen un riesgo bajo de trombosis y de transformación, así como supervivencia prolongada por lo que a falta de estudios específicos, parece prudente restringir la citorreducción a pacientes con historia de trombosis independientemente de la edad. Tampoco hay datos que apoyen el uso de AAS en este grupo de pacientes.

2.4.6.5. Pacientes doble positivos

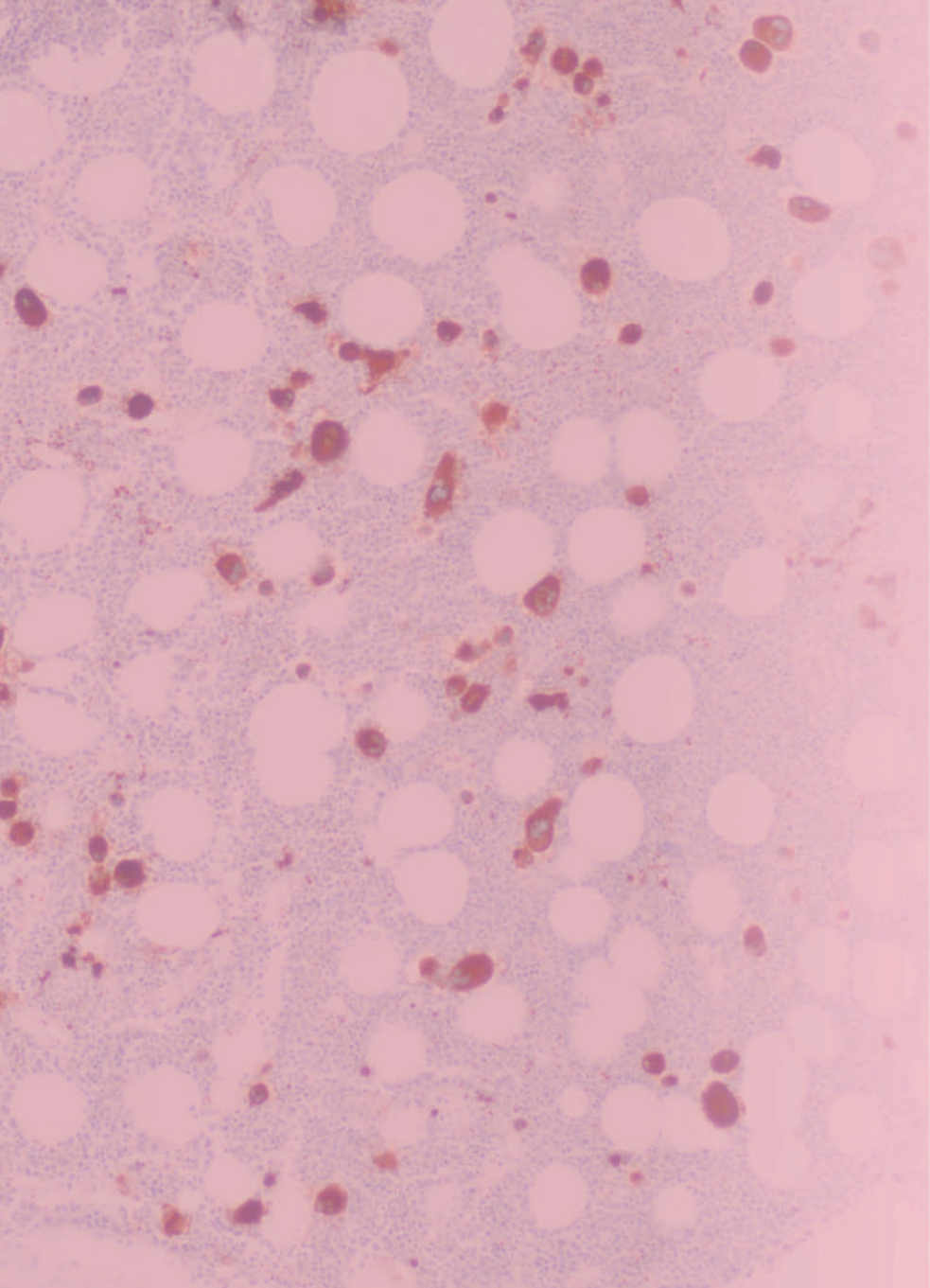
Con la incorporación de las técnicas de NGS se está asistiendo a un incremento en la identificación de pacientes dobles positivos (*JAK2V617F*+/*CALR*+, *JAK2V617F*+/*MPL*+, *CALR*+/*MPL*+). Se desconoce la prevalencia exacta de dicha situación si bien en el RETE está documentado que afecta en torno al 0,4% de los pacientes. Ante la ausencia de estudios que permitan establecer si estos pacientes tienen un pronóstico diferente se recomienda tratar los casos dobles positivos de acuerdo al genotipo de la mutación *driver* dominante (mayor VAF).

2.4.7. Otras consideraciones

- Control de los factores de riesgo vascular: ver capítulo 6.1.
- Antiagregación: AAS a dosis bajas (100 mg/día):
 - En general, no se debe emplear cuando la cifra de plaquetas es mayor de $1.000 \times 10^9/L$ o la actividad de FVV < 30% y debe usarse con precaución en combinación con anagrelida (por el aumento del riesgo de sangrado). Se recomienda su uso en:
 - Profilaxis primaria:
 - * Pacientes *JAK2V617F* mutados (independientemente de la edad); y,
 - * Pacientes con riesgo cardiovascular alto/muy alto independientemente del genotipo (tabla 2.3.).
 - Profilaxis secundaria: en todos los pacientes tras un evento oclusivo vascular arterial, generalmente asociado a la citorreducción.
 - No se recomienda la dosificación cada 12 horas salvo en casos seleccionados (persistencia de síntomas microvasculares bajo citorreducción, resistencia a AAS en pacientes con historia de trombosis arterial).
- Anticoagulación: ver capítulo 6.2.

2.5. BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010;116(8):1205-1387. doi:10.1182/blood-2010-01-263319.
- Álvarez-Larrán A, Cuevas B, Velez P, et al. Application of IPSET-thrombosis in 1366 Patients Prospectively Followed From the Spanish Registry of Essential Thrombocythemia. *Hemasphere*. 2023;7(8):e936. Published 2023 Jul 18. doi:10.1097/HS9.0000000000000936.
- Álvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica*. 2016;101(8):926-931. doi:10.3324/haematol.2016.146654.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228. doi:10.1182/blood.2022015850.
- Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32(5):1057-1069. doi:10.1038/s41375-018-0077-1.
- Cattaneo M. Aspirin in essential thrombocythemia. For whom? What formulation? What regimen?. *Haematologica*. 2023;108(6):1487-1499. Published 2023 Jun 1. doi:10.3324/haematol.2022.281388.
- Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*. 1995;332(17):1132-1136. doi:10.1056/NEJM199504273321704.
- Ferrer-Marín F, Hernández-Boluda JC, Alvarez-Larrán A. Essential thrombocythaemia: A contemporary approach with new drugs on the horizon. *Br J Haematol*. 2024;204(5):1605-1616. doi:10.1111/bjh.19403.
- Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121(10):1720-1728. doi:10.1182/blood-2012-07-443770.
- Godfrey AL, Green AC, Harrison CN. Essential thrombocythemia: challenges in clinical practice and future prospects. *Blood*. 2023;141(16):1943-1953. doi:10.1182/blood.2022017625.
- Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Validation of the revised International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J Hematol*. 2016;91(4):390-394. doi:10.1002/ajh.24293
- Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2005;353(1):33-45. doi:10.1056/NEJMoa043800.
- Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1.
- Loscocco GG, Guglielmelli P, Gangat N, et al. Clinical and molecular predictors of fibrotic progression in essential thrombocythemia: A multicenter study involving 1607 patients. *Am J Hematol*. 2021;96(11):1472-1480. doi:10.1002/ajh.26332.
- Pasquer H, Daltro de Oliveira R, Vasseur L, et al. Distinct clinico-molecular arterial and venous thrombosis scores for myeloproliferative neoplasms risk stratification. *Leukemia*. 2024;38(2):326-339. doi:10.1038/s41375-023-02114-5.
- Santaliestra M, Garrote M, Noya MS, et al. Prognostic value of response to first-line hydroxyurea according to IPSET stratification in essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2024;38(12):2636-2643. doi:10.1038/s41375-024-02416-2.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2020;189(2):291-302. doi:10.1111/bjh.16380.
- Tefferi A, Pardanani A. Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2135-2144. doi:10.1056/NEJMc1816082.
- Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024;99(4):697-718. doi:10.1002/ajh.27216.
- Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: myeloproliferative neoplasms [published correction appears in *Am J Hematol*. 2023 Mar;98(3):544-545. doi: 10.1002/ajh.26821.]. *Am J Hematol*. 2023;98(1):166-179. doi:10.1002/ajh.26751.
- Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood*. 2019;134(18):1498-1509. doi:10.1182/blood.2019000428.



3 POLICITEMIA VERA

Valentín García Gutiérrez

Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Miguel Piris Villaespesa

Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Marta Santaliestra Tomás

Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona

3. POLICITEMIA VERA

3.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios diagnósticos actuales para la PV se basan en dos sistemas de clasificación: la 3ª edición del ICC y la 5ª edición de la OMS (tabla 3.1). Las principales diferencias entre ambas clasificaciones son:

- 1. Masa Eritrocitaria:
 - ICC: la masa eritrocitaria elevada es un criterio mayor alternativo a los valores de Hb o Htc.
 - OMS: No contempla la evaluación de la masa eritrocitaria para el diagnóstico.
- 2. BMO:
 - ICC: en los casos con mutación en el gen *JAK2*, la BMO puede omitirse si Hb >18.5 g/dL / Hct >55.5% en hombres o Hb >16.5 g/dL / Htc >49.5% en mujeres.
 - OMS: Requiere BMO en todos los casos.
- 3. Mutación *JAK2*:
 - Ambos sistemas exigen la presencia de la mutación *JAK2*, pero el ICC requiere confirmación si la carga alélica es baja (<1%).

Tabla 3.1. Criterios diagnósticos de la ICC y de la OMS		
Criterios	ICC (3ª edición)	OMS (5ª edición)
1. Hemoglobina/Htc	>16.5 g/dL / 49% en hombres >16 g/dL / 48% en mujeres o Masa eritrocitaria >25% por encima del valor normal.	>16.5 g/dL / 49% en hombres >16 g/dL / 48% en mujeres
2. Biopsia de MO	Hipercelularidad con proliferación trilineal (panmielosis), incluyendo megacariocitos maduros sin atipia. BMO puede omitirse si <i>JAK2</i> + y Hb >18.5 g/dL / Hct >55.5% en hombres o Hb >16.5 g/dL / Hct >49.5% en mujeres.	Hipercelularidad con proliferación trilineal (panmielosis), incluyendo megacariocitos maduros sin atipia. BMO obligatoria en todos los casos.
3. Mutación <i>JAK2</i>	Mutación <i>JAK2V617F</i> o en el exón 12 de <i>JAK2</i> .	Mutación <i>JAK2V617F</i> o en el exón 12 de <i>JAK2</i> .
Criterio menor	Nivel sérico de eritropoyetina (Epo) bajo.	Nivel sérico de eritropoyetina (Epo) bajo.
Requisitos de diagnóstico	Todos los criterios mayores o los dos primeros criterios mayores junto con el criterio menor.	

No existen estudios que hayan comparado la exactitud diagnóstica de ambas clasificaciones, pero cabe destacar que la ICC ofrece una mayor flexibilidad lo cual se podría traducir en una mejor aplicabilidad clínica al permitir omitir la BMO en casos con valores de Hb/Htc muy altos. La recomendación de los autores es, en la medida de lo posible, realizar la BMO, especialmente en pacientes jóvenes. Por otro lado, con la inclusión de la masa eritrocitaria elevada como criterio mayor, la ICC permitiría establecer el diagnóstico de PV en pacientes con valores de Hb y Htc por debajo de los niveles exigidos por la OMS, lo cual es especialmente relevante en pacientes con trombosis del eje esplenoportal.

3.2. PRUEBAS INICIALES Y DE SEGUIMIENTO

3.2.1. Criterios de sospecha

Está indicado el estudio para confirmar/descartar la existencia de una PV en individuos con valores de hematíes, Hb y Htc por encima del límite superior de la normalidad mantenidos en el tiempo y sin otra causa atribuible. Estos valores pueden cambiar según el laboratorio de referencia, pero en general se consideran elevados a partir de los siguientes valores:

Mujeres: Hematíes > 5x10¹²/l, Hb >15 g/dl o Htc >46%
Varones: Hematíes > 6 x10¹²/l, Hb >17 g/dl o Htc >50%

La microcitosis, la ferropenia y la coexistencia de leucocitosis y trombocitosis apoyan la sospecha de PV. En pacientes con historia de trombosis el estudio debe realizarse sin demora.

Adicionalmente, en torno a un 15% de los pacientes con trombosis venosa portal y hasta un 50% de los pacientes con Budd-Chiari tienen la mutación de *JAK2V617F*. En estos casos se debe sospechar la presencia de una NMP e iniciar el proceso de despistaje, incluso si no aparecen alteraciones en el hemograma (ver capítulo 7.5). Por otro lado, el hallazgo de hematopoyesis clonal *JAK2V617F* con una carga alélica >1% es altamente sugestivo de NMP y hace recomendable descartarla de forma proactiva.

3.2.2. Pruebas iniciales

El estudio de poliglobulia incluye las pruebas específicas para el diagnóstico de PV y, dada la alta prevalencia de poliglobulia en la población general, el despistaje de causas secundarias:

- Anamnesis: la existencia de prurito acuagénico, clínica microvascular (especialmente la eritromelalgia) y la historia de trombosis apoyan la sospecha de PV. Es muy importante hacer una anamnesis dirigida para descartar causas secundarias de poliglobulia (tabaquismo, clínica de neumopatía crónica, síndrome de apnea obstructiva del sueño, exposición laboral a humo, toma de andrógenos, toma de inhibidores de SGLT-2, ejercicio físico en altura, etc) y la historia familiar de eritrocitosis. Interrogar sobre los antecedentes trombóticos y/o hemorrágicos, así como la presencia de FRCV (hábito tabáquico, DM, hipertensión arterial

e hipercolesterolemia). Se aconseja calcular el riesgo cardiovascular mediante la escala SCORE-2 (menores de 70 años) y SCORE-OP (mayores de 70 años) (ver capítulo 6.1).

- Exploración física: la existencia de hepato-esplenomegalia apoya el diagnóstico de PV. Descartar signos de insuficiencia respiratoria crónica (medir la saturación arterial de O₂ con pulsioxímetro). Medición de la presión arterial.
- Hemograma completo y frotis de SP: además de la eritrocitosis, es frecuente ver leucocitosis y trombocitosis.
- Perfil bioquímico con glucemia, perfil lipídico con fracciones de colesterol, ácido úrico, LDH, ferritina, vitamina B12.
- Eritropoyetina sérica (antes de iniciar flebotomías).
- Mutación de *JAK2V617F*: se debe realizar por métodos con una sensibilidad < 1% (dPCR o ASO-qPCR). Está presente en el 95% de los casos. La carga mutacional es variable (VAF: 20%-100%).
- Mutaciones en el exón 12: presente en el 2-5% de los casos. Se solicita en caso de negatividad de *JAK2V617F* y alta sospecha de PV (poliglobulia con eritropoyetina sérica baja). La secuenciación Sanger tiene una baja sensibilidad.
- Panel NGS mieloide: es más sensible que la secuenciación Sanger para detectar mutaciones del exón 12 y permite detectar mutaciones no canónicas del gen *JAK2* (ver capítulo 1). Además, la NGS permite detectar mutaciones en otros genes implicados en patología mieloide de importante valor pronóstico, por lo que se recomienda en pacientes jóvenes.
- Citogenética MO: a considerar en pacientes jóvenes (ver capítulo 1.6 y 3.3.2).
- BMO: según la ICC no es necesaria para el diagnóstico de PV en los casos *JAK2* positivos, en hombres cuando la Hb > 18,5 g/dl o el Htc > 55,5% y en mujeres cuando la Hb > 16,5 g/dl o el Htc > 49,5%. No obstante, la recomendación de los autores es realizar la BMO de cara a valorar la presencia de datos histológicos de MF, especialmente en pacientes jóvenes independientemente de la cifra de Hb/Htc.
- Masa eritrocitaria por métodos isotópicos (Tc⁹⁹): se considera aumentado un volumen celular de hematíes > 25% sobre del límite superior normalidad para individuos del mismo sexo, edad y peso. Útil para establecer el diagnóstico en casos de PV enmascarada (Hb/Htc < 16,5 g/dl / 49% en hombres o Hb/Htc < 16 g/dl / 48% en mujeres) como puede suceder en la trombosis esplácnica.
- Hemostasia: hemostasia básica (índice de Quick, TTPA). Es recomendable la determinación del FVV (antígeno y actividad), especialmente en pacientes con historia de hemorragia y/o trombocitosis superior a 1.000 x 10⁹/L.
- Pruebas de imagen: radiografía de tórax y ecografía abdominal.

3.2.3. Pruebas de seguimiento

Los pacientes de bajo riesgo sin necesidad de tratamiento citorreductor pueden ser visitados cada 3-4 meses una vez conseguido un adecuado control del Htc (igual o inferior al 45%). La frecuencia de las visitas en los pacientes tratados con agentes citorreductores se adaptan según

las necesidades de cada caso. Es importante interrogar en cada visita sobre la presencia de síntomas generales y específicos (tales como el prurito), así como sobre la adherencia al tratamiento citorreductor y la tolerancia al mismo (úlceras cutáneas u otra toxicidad extra hematológica como neumonitis o diarrea). Es importante llevar a cabo un seguimiento exhaustivo de los factores de riesgo vascular. La monitorización clínica y hematológica es esencial para identificar tempranamente un mayor riesgo de trombosis o la posible transformación de la enfermedad a MF o LMA. Asimismo, los pacientes con resistencia/intolerancia a la HU tienen un mayor riesgo de progresión a MF y LMA. Se aconseja, reevaluar la enfermedad en función de las características del paciente, respuesta al tratamiento y evolución de la carga mutacional. Ante la sospecha de evolución a MF o LMA, es necesario realizar un estudio medular con análisis citogenético y NGS.

Diversos trabajos han sugerido la utilidad de la monitorización de la carga mutacional de *JAK2V617F* en SP para evaluar el riesgo de trombosis y la evolución a MF. La carga mutacional de *JAK2V617F* no permanece estable sino que tiende a aumentar a lo largo del tiempo, este aspecto es especialmente relevante en pacientes jóvenes. Una carga mutacional de *JAK2V617F* persistentemente elevada (VAF > 50%) o el aumento progresivo de la misma hasta alcanzar una VAF > 50% se ha asociado a un mayor riesgo de trombosis venosa y de MF post-PV. Adicionalmente, se ha reportado el descenso de la carga mutacional de *JAK2V617F* tras el inicio de tratamiento citorreductor, sobre todo en pacientes tratados con fármacos con potencial modificador de la enfermedad. Cabe destacar que no existen pautas establecidas ni recomendaciones de expertos para el seguimiento molecular en la PV. En caso de tener al alcance la posibilidad de monitorizar la carga mutacional de *JAK2V617F* una aproximación práctica podría ser la siguiente:

- Cuantificación anual de la carga mutacional de *JAK2V617F*
 - En pacientes jóvenes en tratamiento con flebotomías.
 - En pacientes que reciben fármacos con potencial modificador de la enfermedad (interferón, ruxolitinib).
- Cuantificación puntual de la carga mutacional de *JAK2V617F*
 - Al año de iniciar citorreducción convencional para corroborar si la carga mutacional es la misma que al diagnóstico.
 - En pacientes que no alcanzan la RHC o que la pierden, sobre todo si concurren altos requerimientos de flebotomías, leucocitosis persistente o esplenomegalia.
 - En pacientes que cumplen criterios de resistencia a la HU.
 - Ante la sospecha de progresión a MF/LMA.

En caso de incremento del tamaño del bazo, reducción del requerimiento de flebotomías o de la dosis de mantenimiento del fármaco citorreductor o aparición de síndrome leucoeritroblástico en el frotis de SP, se debe valorar realizar una BMO para descartar la transformación a mielofibrosis. Los criterios diagnósticos de la mielofibrosis post-PV se detallan en el capítulo 4 (Tabla 4.4).

3.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN PV

El objetivo principal del tratamiento de los pacientes con PV ha sido, clásicamente, la prevención de eventos trombóticos y hemorrágicos. No obstante, la aparición de nuevos tratamientos con potencial efecto modificador de la enfermedad, como las distintas formas de IFN pegilado o los inhibidores de JAK2, está planteando posibles cambios en los objetivos y en las indicaciones terapéuticas, incluso en los pacientes calificados de bajo riesgo según la estratificación clásica. Esto resalta la importancia de una correcta estratificación de estos pacientes.

3.3.1 Factores de riesgo de trombosis y hemorragia

Los pacientes con PV de todos los grupos de edad tienen un riesgo incrementado de trombosis arterial y venosa en comparación con la población general emparejada por edad y sexo, siendo el riesgo especialmente alto en el momento del diagnóstico y los primeros 6 meses. Por ello, es importante realizar el diagnóstico de forma rápida e instaurar el tratamiento sin demora.

La estratificación clásica del riesgo de trombosis se basa en la edad y en los antecedentes trombóticos. La *European LeukemiaNet* define a aquellos pacientes menores de 60 años y sin historia previa de trombosis como de bajo riesgo, mientras que el resto se consideran de alto riesgo (Tabla 3.2). Un análisis del Registro Español de PV que incluyó 453 pacientes de bajo riesgo tratados con flebotomías mostró una probabilidad de trombosis a 10 años del 8.5%, siendo la probabilidad de trombosis arterial y venosa del 5.7% y del 3%, respectivamente. Estos valores indican un incremento del riesgo de trombosis en pacientes con PV calificados como bajo riesgo, especialmente de trombosis venosa. Los datos del Registro Sueco corroboran estos hallazgos reportando, en comparación con la población general de referencia de la misma edad y sexo, un riesgo de trombosis (arterial o venosa) 11 veces superior en pacientes con PV menores de 50 años y 2 veces superior en pacientes PV con edad comprendida ente 50-60 años.

Tabla 3.2. Estratificación clásica del riesgo en la PV	
Factor de riesgo	Grupo de riesgo
Edad < 60 años sin historia de trombosis ni hemorragia grave	Bajo
Edad ≥ 60 años y/o historia de trombosis/hemorragia grave	Alto

Un estudio reciente ha puesto de manifiesto la conveniencia de emplear escalas específicas para la estimación del riesgo de trombosis arterial y venosa en las NMP, proponiendo dos nuevos sistemas pronósticos denominados ARTS y VETS (ver capítulo 6.2.2 y 6.2.3). Dichos modelos incorporan las mutaciones en *DNMT3A/TET2* como factor de riesgo de trombosis arterial, otorgan un elevado peso a los FRCV en el cálculo del riesgo de trombosis arterial y añaden la alta carga de *JAK2V617F* (VAF > 50%) como factor de riesgo de trombosis venosa. La aplicación de

las escalas ARTS y VETS puede ayudar en la decisión de administrar citorreducción en pacientes con PV de bajo riesgo según la estratificación clásica.

Mantener el Htc < 45% se ha asociado a una menor frecuencia de complicaciones trombóticas tanto en estudios observacionales clásicos como en un ensayo clínico aleatorizado. Por ello, cualquiera que sea el tratamiento administrado, el objetivo del tratamiento es mantener el Htc por debajo del 45%. Los altos requerimientos de flebotomías bajo tratamiento con HU (≥ 3 flebotomías al año) se han asociado a un riesgo tres veces mayor de presentar un evento trombótico arterial o venoso.

El estudio prospectivo REVEAL que incluyó 2.271 pacientes con PV mostró que la leucocitosis persistente > 11x10⁹/L es un predictor independiente de riesgo trombótico, tanto en pacientes de alto como de bajo riesgo. La consecuencia práctica de dicho estudio es que la normalización de la leucocitosis debería ser un objetivo terapéutico en pacientes tratados con citorreducción. Esta recomendación se ha visto refrendada por el estudio MAJIC en el que la consecución de la RHC se asoció a una menor probabilidad de trombosis en pacientes con resistencia/intolerancia a HU. La leucocitosis persistente se considera una indicación de citorreducción en pacientes de bajo riesgo, generalmente cuando supera los 15x10⁹. Sin embargo, los datos del estudio REVEAL apoyarían bajar el umbral a 11x10⁹, aunque no hay un consenso claro al respecto.

Al igual que en la TE, la trombocitosis puede asociarse a una EVWA y aumentar el riesgo de hemorragia, un problema que se agrava por la indicación de AAS en la mayoría de pacientes con PV. La trombocitosis extrema, definida como un recuento plaquetario > 1.500x10⁹/L, se asocia a un mayor riesgo de hemorragia y constituye una indicación de tratamiento citorreductor, si bien algunos autores recomiendan bajar este umbral a 1.000x10⁹/L. La determinación del FVW (antígeno y actividad), especialmente en pacientes con trombocitosis superior a 1.000 x 10⁹/L o con historia de hemorragia, puede ser de utilidad para establecer el riesgo de hemorragia. Tanto la hemorragia previa como el uso de aspirina y anticoagulantes son factores de riesgo de hemorragia. Se aconseja evitar la profilaxis primaria de trombosis con AAS si los recuentos plaquetarios son > 1.000 x 10⁹/L o la actividad del FVW es < 30%. En ese caso debe considerarse la indicación de tratamiento citorreductor. La tabla 3.3 muestra los principales factores de riesgo de trombosis arterial, trombosis venosa y hemorragia.

3.3.2. Factores de riesgo de transformación a MF, LA y supervivencia

La mediana de supervivencia de los pacientes diagnosticados a partir del año 2.000 incluidos en el Registro español de PV es de 18 años, siendo de 14 años en pacientes de alto riesgo clásico y no alcanzada con una estimación > 30 años en los pacientes de bajo riesgo tratados con flebotomías. La evolución a MF forma parte de la historia natural de la PV y ocurre en alrededor de un 30% de los pacientes a largo plazo, mientras que la transformación a leucemia aguda aparece en un 2-5% de los casos. En la serie de pacientes de bajo riesgo de GEMFIN, la probabilidad de

Tabla 3.3. Factores de riesgo de complicaciones clínicas en PV

TROMBOSIS ARTERIAL	TROMBOSIS VENOSA	HEMORRAGIA	MF	SMD/LMA
Edad > 60 años Historia previa de trombosis arterial FRCV ^a Leucocitosis ^b Mutaciones en <i>DNMT3A/TET2</i> Mal control del Htc	Historia previa de trombosis venosa <i>JAK2V617F</i> > 50% Mal control del Htc ^c Leucocitosis ^b	Plaquetas >1.500x10 ⁹ /L EVWA ^d Antiagregantes Anticoagulantes	<i>JAK2V617F</i> VAF >50% Cariotipo anómalo Fibrosis medular al diagnóstico Mutaciones en <i>TP53</i> y genes cromatina/ <i>splicing</i> ^e Leucocitosis ^b Citopenias bajo HU	Mutaciones en <i>TP53</i> y genes cromatina/ <i>splicing</i> ^e Cariotipo anómalo Melfalán, P32, Busulfán, pipobromán Leucocitosis ^b Citopenias bajo HU

^aFactores de riesgo cardiovascular: se recomienda calcular el riesgo cardiovascular con las escalas *SCORE2/SCORE2-OP* (capítulo 6.1).

^bNo existe un consenso sobre qué cifra de leucocitos persistente se considera un factor de riesgo.

^cHtc: incapacidad para mantener el hematocrito < 45%.

^dActividad del factor de von Willebrand < 30%.

^e*EZH2, IDH1, IDH2, ASXL1, PHF6, CUX1, ZRSR2, SRSF2, U2AF1, KRAS, NRAS, GNAS, CBL, RUNX1, STAG2, BCOR*. De acuerdo a la definición de resistencia a la hidroxiaurea.

progresión a MF fue del 20% a los 20 años, mientras que tan solo se documentó la transformación a LMA en el 1% de los pacientes.

La alta carga mutacional de *JAK2V617F* se ha asociado de forma consistente con el riesgo de transformación a MF post-PV. Otros factores de riesgo de progresión a MF incluyen la presencia de fibrosis reticulínica en la biopsia medular realizada al diagnóstico, la leucocitosis persistente y las mutaciones en *TP53* o genes de cromatina/*splicing*. En cuanto a la transformación leucémica, los factores de riesgo establecidos incluyen la edad avanzada, la leucocitosis persistente, y la exposición a busulfán, P32 o pipobromán. La práctica totalidad de los pacientes que desarrollan leucemia aguda presenta anomalías citogenéticas o bien mutaciones clonales *driver*, especialmente en *TP53* y genes de la cromatina/*splicing*.

Se ha desarrollado una escala pronóstica que además de la edad y la leucocitosis incorpora la presencia de alteraciones citogenéticas y el estado mutacional de *SRSF2* para predecir la SG (MIPSS-PV: Tabla 3.4). Por otro lado, la aplicación de la clasificación molecular de las NMP en la PV permite identificar cuatro grupos genómicos con diferentes resultados en términos de supervivencia, trombosis y transformación (ver capítulo 1, tabla 1.4). Estas escalas que incluyen factores de riesgo de progresión tienen el potencial de personalizar los objetivos del tratamiento por lo que podrían ser de utilidad en pacientes jóvenes o aquellos que no responden adecuadamente al tratamiento de primera línea. En este sentido, se ha descrito una alta prevalencia de mutaciones en *TP53* (16%) y/o en genes cromatina/*splicing* (38%) en pacientes que desarrollan

resistencia/intolerancia a la HU, lo que explica la mayor frecuencia de progresión a MF y LMA descrita en estos casos, especialmente en aquellos con leucocitosis persistente o citopenias.

Tabla 3.4. Estratificación del riesgo de supervivencia en PV según la escala MIPSS

Factor de riesgo	Puntuación
> 60 años	2p
Leucocitos >11x10 ⁹ /L	1p
Cariotipo anormal	1p
<i>SRSF2</i> mutado	2p
Bajo riesgo = 0-1 puntos	Mediana supervivencia 25,3 años
Riesgo intermedio-1 = 2 puntos	Mediana supervivencia 18 años
Riesgo intermedio-2 = 3 puntos	Mediana supervivencia 10 años
Riesgo alto = ≥4 puntos	Mediana supervivencia 5,4 años

3.4. TRATAMIENTO DE LA PV

3.4.1. Objetivos del tratamiento

- Prevenir la aparición de complicaciones trombóticas y hemorrágicas.
- Controlar los síntomas asociados a la enfermedad.
- Minimizar el riesgo de transformación a leucemia aguda o MF.
- Manejar situaciones de riesgo, como el embarazo o la cirugía.

Para alcanzar estos objetivos, los tres pilares del tratamiento serán:

- Reducción de la masa eritrocitaria con Htc objetivo <45%: estudios observacionales clásicos y un estudio aleatorizado (CYTO-PV) han demostrado que la incidencia de trombosis es más baja en los pacientes que mantienen un Htc por debajo del 45% por lo que éste debe ser el objetivo de tratamiento cualquiera que sea la modalidad terapéutica seleccionada. Para ello, en los pacientes de bajo riesgo trombótico se realizarán flebotomías y en los de alto riesgo trombótico, citorreducción.
- Antiagregación a dosis bajas a todos los pacientes salvo contraindicación: el estudio ECLAP, realizado en pacientes con PV en su mayoría sin antecedente de trombosis, demostró que la adición de AAS (100 mg/día) al tratamiento estándar (sangrías o citorreducción) era eficaz en la prevención primaria de trombosis. En los pacientes con historia de trombosis arterial están indicados los antiagregantes plaquetarios como profilaxis secundaria de trombosis, usándose en estos casos tanto el AAS como el clopidogrel, según la patología.
- Control estricto de los FRCV como la diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y tabaquismo. Para ello puede aconsejarse seguir las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el tratamiento de los FRCV (Capítulo 6.1).

3.4.2. Tratamiento ajustado el riesgo trombótico

Se recomienda aplicar la estratificación de riesgo clásica basada en la edad y la historia de trombosis (Tabla 3.2). Los pacientes de bajo riesgo son candidatos a control del Htc con flebotomías mientras que los pacientes de alto riesgo son candidatos a recibir tratamiento citorreductor o combinación de citorreducción y flebotomías para lograr un control más rápido del Htc.

Además, se recomienda la citorreducción en pacientes de bajo riesgo que presentan las siguientes características:

- Leucocitosis persistente $>15\text{-}20 \times 10^9/\text{L}$
- Esplenomegalia sintomática
- Intolerancia a las flebotomías

Otras condiciones clínicas en las que cabe considerar la indicación de citorreducción en pacientes de bajo riesgo incluyen:

- Altos requerimientos de flebotomías para mantener el Hto $< 45\%$ (≥ 6 flebotomías / año a partir del segundo año de tratamiento).
- Trombocitosis extrema $> 1.500 \times 10^9/\text{L}$ o EVWA con actividad del FVW $< 30\%$.
- Mal control de síntomas (prurito refractario, síntomas constitucionales, síntomas microvasculares).
- Alta carga mutacional de *JAK2V6217F*.
- Riesgo cardiovascular alto/muy alto y/o mutaciones en *TET2/DNMT3A*.
- Elevación marcada del Htc tras la ferroterapia.

Es muy importante tratar de forma adecuada aquellas situaciones que incrementan de forma transitoria el riesgo de trombosis y hemorragia, como la cirugía y el embarazo (capítulo 6.4 y 6.5), así como tener en consideración los factores de riesgo de trombosis arterial y venosa presentes en la población general (capítulo 6.1 y 6.2).

3.4.2.1. Flebotomías

Su objetivo es reducir de forma rápida el riesgo trombótico asociado a la hiperviscosidad y al enlentecimiento del flujo sanguíneo como consecuencia del aumento de la masa eritrocitaria. Se efectúan a razón de 450 mL una o dos veces a la semana hasta conseguir un Htc inferior al 45%. Posteriormente cada 6-8 semanas. Alternativamente se puede utilizar la EA (ver capítulo 6.6). Dicho procedimiento permite ajustar la cantidad de hematíes a eliminar sin alterar la volemia, por lo que estaría especialmente indicado en pacientes de edad muy avanzada o con problemas cardiovasculares, así como cuando se requiere un elevado número de flebotomías para lograr el control de Htc. En el caso de desarrollar síntomas graves por ferropenia se aconseja la suplementación con hierro oral en ciclos cortos (15 días), manteniendo siempre un control estrecho del Htc (máximo en 4 semanas).

3.4.2.3. Hidroxiurea

Actualmente, la HU es el agente citorreductor más utilizado en el tratamiento de la PV y constituye el tratamiento de elección en primera línea. La dosis inicial es 500-1.000 mg/día con posterior ajuste de dosis según los valores del hemograma. La HU consigue un control adecuado de la enfermedad en la mayoría de pacientes. Suele tolerarse bien, no obstante, un 11% de los pacientes presenta intolerancia generalmente en forma de úlceras cutáneas o intolerancia gastrointestinal. Su uso se asocia a un incremento del riesgo de tumores cutáneos de tipo no melanoma, por lo que se recomienda la protección solar y un seguimiento dermatológico estrecho.

3.4.2.4. Interferón alfa pegilado

Es el tratamiento de elección en pacientes jóvenes, no sólo por carecer de efectos teratogénicos o leucemógenos, sino por la alta tasa de respuestas hematológicas duraderas, algunas de ellas moleculares. Por ello, se considera un fármaco con potencial efecto modificador de la historia natural de la enfermedad. Actualmente hay dos formulaciones que cuentan con aprobación de la EMA para el tratamiento de la PV: interferón alfa-2a pegilado (Pegasys) y ropeginterferón alfa-2b (Besremi). No existen estudios que hayan comparado ambos fármacos entre sí.

Interferón alfa-2a pegilado tiene indicación en monoterapia en adultos para el tratamiento de la PV. Estudios en fase II que incluyeron un reducido número de pacientes han mostrado que el interferón alfa-2a pegilado consigue un 70-95% de respuestas hematológicas completas, así como un notable número de respuestas moleculares, todo ello acompañado de una baja tasa de complicaciones trombóticas y adecuada tolerancia.

Rpeginterferón-alfa-2b tiene indicación en monoterapia para el tratamiento de la PV sin esplenomegalia sintomática en adultos. El estudio PROUD-PV que comparó ropeginterferón-alfa-2b frente a HU, como tratamiento de primera línea en la PV, mostró una mayor eficacia a 3 años del ropeginterferón-alfa-2b en términos de RHC y respuesta molecular. Adicionalmente, el estudio LOW-PV de ropeginterferón-alfa-2b frente a flebotomías en pacientes de bajo riesgo trombótico, demostró superioridad en el control del Htc ($<45\%$) a los 12 meses (83% vs 51%).

El interferón pegilado tiene un mecanismo de acción lento y la RHC suele alcanzarse tras 6-12 meses por lo que se aconseja mantener el tratamiento al menos durante un año. Una vez alcanzada la RHC es posible la reducción de dosis, así como espaciar la frecuencia de administración del fármaco de forma progresiva.

El interferón alfa-2a pegilado se utiliza a una dosis inicial de 90 Mcg/semana. La dosis se aumenta en escalones de 45 mcg cada 4-8 semanas (90, 135, 180 Mcg) siendo la dosis máxima 180 mcg/semana. La dosis inicial de ropeginterferón-alfa-2b es de 100 Mcg cada 14 días y se aumenta en escalones de 50 mcg/14 días (100, 150, 200 mcg/14 días, etc) con una dosis máxima de 500 mcg/14 días.

En pacientes tratados con HU se recomienda mantener el 100% de la dosis de HU e iniciar interferón alfa-2a pegilado 45 mcg/semana o ropeginterferón-alfa-2b 50 mcg/14 días. Disminuir la dosis de HU de forma progresiva cada 4 semanas a medida que se aumenta la de interferón. Para cambiar de interferón alfa-2a pegilado a ropeginterferón-alfa-2b y viceversa se puede utilizar la siguiente fórmula: Dosis mensual de ropeginterferón-alfa-2b = dosis mensual de interferón alfa-2a pegilado x 0,7.

El interferón está contraindicado en pacientes con antecedente de enfermedad autoinmune o enfermedades psiquiátricas graves (depresión mayor, trastorno bipolar, esquizofrenia). Se aconseja seguimiento de la función tiroidea mediante TSH, T4L y anticuerpos antitiroideos una vez al año. Se han descrito casos de retinopatía y uveítis asociada a interferón. Administrar preferiblemente por la noche para minimizar la sintomatología pseudogripal y añadir paracetamol los primeros dos días si es necesario.

3.4.3. Tratamiento citorreductor de primera línea

La elección del tratamiento citorreductor de primera línea se basa en la edad y en las preferencias del paciente, siempre que no existan contraindicaciones específicas.

- Pacientes mayores de 60 años: HU.
- Pacientes menores de 40 años: interferón-alfa pegilado.
- Pacientes entre 40-60 años: individualizar según preferencias del paciente (vía de administración, perfil de toxicidad), deseo genésico y otros factores relevantes.

3.4.4. Criterios de resistencia/tolerancia a la HU

En torno al 25% de los pacientes son resistentes o intolerantes a la HU. Los pacientes que cumplen cualquiera de los siguientes criterios son candidatos a tratamiento de segunda línea (criterios de la ELN adaptados por McMullin):

- Necesidad de flebotomías para mantener el Htc < 45% a pesar de 3 meses de tratamiento con 2 g/día de HU o a la dosis máxima tolerada.
- Mieloproliferación incontrolada definida como leucocitosis $>10 \times 10^9$ y trombocitosis $>400 \times 10^9/L$ a pesar de 3 meses de tratamiento con 2 g/día de HU o a la dosis máxima tolerada.
- Esplenomegalia masiva o sintomática a pesar de 3 meses de tratamiento con 2 g/día de HU o a la dosis máxima tolerada.
- Desarrollo de citopenias (Hb < 100 g/L, neutropenia < $1 \times 10^9/L$, trombocitopenia < $100 \times 10^9/L$) a la dosis mínima de HU para mantener la respuesta.
- Persistencia de síntomas atribuidos a la PV como los producidos por la esplenomegalia o el prurito.
- Úlceras cutáneas o toxicidad extra-hematológica inaceptable a cualquier dosis de HU.
- Desarrollo de eventos vasculares como hemorragia grave o trombosis venosa o arterial (especialmente si han ocurrido en un paciente que no tiene RHC mantenida).

La resistencia a la HU se ha asociado a una supervivencia acortada y a un mayor riesgo de transformación a MF y/o LMA. Es importante hacer una reevaluación de la enfermedad, siempre teniendo en cuenta las características del paciente (edad, comorbilidades, factores de riesgo).

3.4.5. Tratamiento citorreductor de segunda línea

El tratamiento de elección en pacientes con resistencia/intolerancia a la HU y en aquellos que presenten prurito incoercible es el ruxolitinib.

En pacientes jóvenes (menores de 60 años) con resistencia/intolerancia a la HU puede utilizarse el interferón alfa pegilado, si no lo han recibido previamente.

En personas de edad avanzada o con una corta expectativa de vida se puede considerar el uso de busulfán.

3.4.5.1. Ruxolitinib

Ruxolitinib está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con PV que son resistentes o intolerantes a la HU. Los resultados del estudio aleatorizado RESPONSE demostraron la superioridad de ruxolitinib frente a la mejor terapia disponible. El 60% de los pacientes tratados con ruxolitinib consiguieron controlar el Htc sin necesidad de flebotomías, en la mayoría de los casos de forma mantenida. Además, una importante proporción de pacientes presentó una mejoría significativa de los síntomas asociados a la enfermedad, especialmente el prurito, y también lograron reducir el tamaño de la esplenomegalia. El estudio MAJIC-PV, realizado también en pacientes resistentes/intolerantes a HU, demostró la superioridad de ruxolitinib frente a BAT en RHC (43% frente a 26%), duración de la respuesta, control de los síntomas, y respuesta molecular. Además, los pacientes tratados con ruxolitinib tuvieron una mejor supervivencia libre de evento que los asignados a BAT, incluyendo una mejor supervivencia libre de evento trombotico (arterial y venoso). Un análisis de cohortes a partir de los pacientes incluidos en el registro español de PV que habían desarrollado resistencia/intolerancia a HU mostró que los pacientes tratados con ruxolitinib tenían una menor probabilidad de trombosis arterial que los que no lo recibieron, sin observarse diferencias en el riesgo de trombosis venosa. Dos metaanálisis realizados a partir de los ensayos COMFORT y RESPONSE mostraron una menor incidencia de trombosis en pacientes con NMP tratados con ruxolitinib en comparación con los controles, debido a una mayor reducción de la tasa de eventos arteriales que de eventos venosos.

La dosis inicial de ruxolitinib en PV es 10 mg/12 horas con posterior ajuste de dosis para conseguir el control del Htc (< 45%). No se aconseja incrementar la dosis en caso de trombocitosis persistente, en ese caso es mejor asociar dosis bajas de anagrelida. El ruxolitinib es un fármaco inmunosupresor por lo que está contraindicado en pacientes con neoplasia activa. En caso de historia de cáncer cutáneo no melanoma como carcinoma escamoso y basocelular (muy frecuente en pacientes de edad avanzada que han recibido HU durante muchos años)

habrá que realizar un control estrecho para detectar la aparición de nuevas lesiones y tratarlas precozmente. Debe usarse con precaución en pacientes con historia reciente de neoplasia o infecciones de repetición.

3.4.5.2. Busulfán

El busulfán puede lograr una mielodepresión prolongada a dosis bajas. Su mayor inconveniente reside en su potente acción alquilante que conlleva un elevado riesgo de aplasia medular y leucemia aguda. Debería restringirse fundamentalmente a pacientes de edad avanzada con úlceras cutáneas por HU. De forma general, es prudente evitarlo en pacientes con citopenias bajo HU o con mutaciones clonales *driver* asociadas a transformación leucémica, por lo que sería aconsejable realizar un estudio de NGS previo. La dosis habitual es 2 mg/día, con un estrecho control hematológico para suspender el fármaco cuando se consiga la normalización de la cifra de leucocitos y plaquetas (se suspenderá si cifra de plaquetas $< 150 \times 10^9/L$ o leucocitos $< 4 \times 10^9/L$).

3.4.5.3. Fármacos en desarrollo

Rusfertide es un fármaco mimético de la hepcidina que, al limitar la disponibilidad de hierro, controla la producción de glóbulos rojos en pacientes con PV. Actúa inhibiendo la ferroportina, lo que resulta en un bloqueo del transporte de hierro desde los macrófagos al torrente sanguíneo. La menor disponibilidad de hierro se traduce en un control de la eritropoyesis similar al inducido por las flebotomías, pero sin provocar síntomas de ferropenia. El estudio en fase 2 REVIVE exploró la eficacia/seguridad de añadir rusfertide en pacientes tratados con flebotomías o HU. Rusfertide consiguió controlar el Htc y redujo la necesidad de flebotomías de forma muy significativa en una importante proporción de pacientes, así como mejorar los parámetros de ferropenia. El fármaco se administra de forma subcutánea cada semana y es bien tolerado, si bien se asocia a un aumento del 30% en el recuento de plaquetas. Actualmente está en marcha un ensayo fase 3 en comparación con placebo.

3.4.5.4. Control de los factores de riesgo vascular

Ver capítulo 6.1.

3.4.5.5. Tratamiento anticoagulante

Ver capítulo 6.2.

3.4.5.6. Medidas complementarias

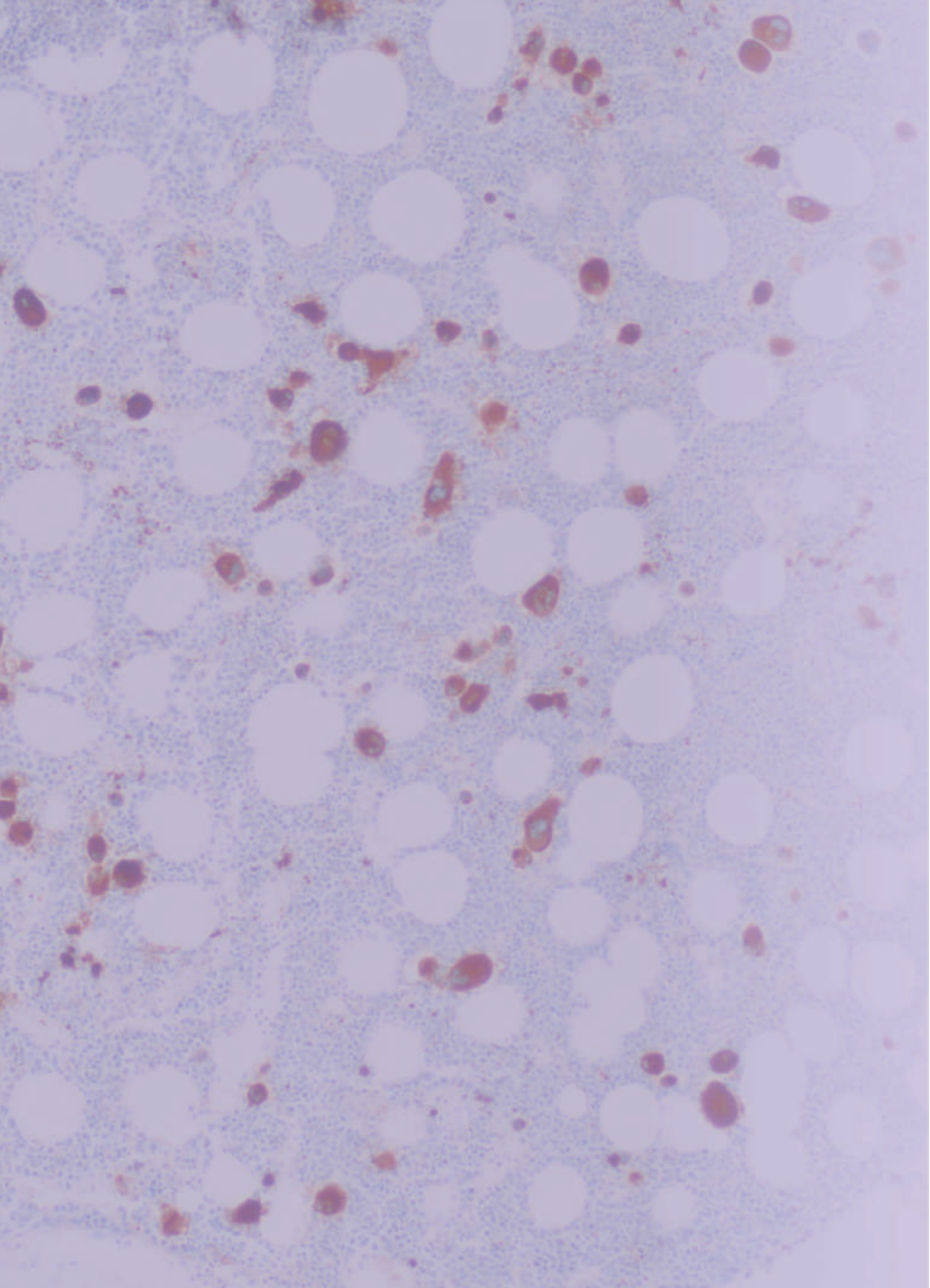
- Alopurinol si hiperuricemia $> 8 \text{ mg/dL}$ o inferior con síntomas.
- Prurito: ver capítulo 6.3.
- Los pacientes con PV suelen presentar ferropenia debido a la eritropoyesis aumentada y las sangrías. Debe evitarse en lo posible la administración de hierro por su acción potenciadora de la eritropoyesis. En casos con ferropenia sintomática que requieran tratamiento con hierro oral

es necesario realizar un control hematológico estrecho. La elevación excesiva del Htc tras la ferroterapia puede considerarse como una indicación de tratamiento citorreductor.

- La anagrelida en combinación con flebotomías, puede ser una opción adecuada en el paciente joven con trombocitosis como único criterio para administrar tratamiento citorreductor. En pacientes que reciben tratamiento con HU o con ruxolitinib que presentan trombocitosis de difícil control, la adición de anagrelida podría ser de utilidad.

3.5. BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez-Larrán A, Díaz-González A, Such E, et al. Genomic characterization of patients with polycythemia vera developing resistance to hydroxyurea. *Leukemia*. 2021;35(2):623-627. doi:10.1038/s41375-020-0849-2.
- Álvarez-Larrán A, Garrote M, Ferrer-Marín F, et al. Real-world analysis of main clinical outcomes in patients with polycythemia vera treated with ruxolitinib or best available therapy after developing resistance/intolerance to hydroxyurea. *Cancer*. 2022;128(13):2441-2448. doi:10.1002/cncr.34195.
- Álvarez-Larrán A, Kerguelen A, Hernández-Boluda JC, et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2016;172(5):786-793. doi:10.1111/bjh.13886.
- Álvarez-Larrán A, Pérez-Encinas M, Ferrer-Marín F, et al. Risk of thrombosis according to need of phlebotomies in patients with polycythemia vera treated with hydroxyurea. *Haematologica*. 2017;102(1):103-109. doi:10.3324/haematol.2016.152769.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228. doi:10.1182/blood.2022015850.
- Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32(5):1057-1069. doi:10.1038/s41375-018-0077-1.
- Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, et al. Ropeginterferon versus Standard Therapy for Low-Risk Patients with Polycythemia Vera. *NEJM Evid*. 2023;2(6):EVIDoA2200335. doi:10.1056/EVIDoA2200335.
- Bewersdorf JP, How J, Masarova L, et al. Moving toward disease modification in polycythemia vera. *Blood*. 2023;142(22):1859-1870. doi:10.1182/blood.2023021503.
- Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study [published correction appears in *Lancet Haematol*. 2020 Apr;7(4):e279. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30069-7.]. *Lancet Haematol*. 2020;7(3):e196-e208. doi:10.1016/S2352-3026(19)30236-4.
- Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, et al. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(19):3534-3544. doi:10.1200/JCO.22.01935.
- Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1.
- Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008;112(8):3065-3072. doi:10.1182/blood-2008-03-143537.
- Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2004;350(2):114-124. doi:10.1056/NEJMoa035572.
- Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol*. 2022;9(4):e301-e311. doi:10.1016/S2352-3026(22)00046-1.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368(1):22-33. doi:10.1056/NEJMoa1208500.
- McMullin MF, Harrison CN. How I treat patients with low-risk polycythemia vera who require cytoreduction. *Blood*. 2025;145(16):1717-1723. doi:10.1182/blood.2023022418.
- McMullin MF, Wilkins BS, Harrison CN. Management of polycythaemia vera: a critical review of current data. *Br J Haematol*. 2016;172(3):337-349. doi:10.1111/bjh.13812.
- Passamonti F, Rumi E, Pietra D, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia*. 2010;24(9):1574-1579. doi:10.1038/leu.2010.148.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98(9):1465-1487. doi:10.1002/ajh.27002.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2020;189(2):291-302. doi:10.1111/bjh.16380.
- Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874-1881. doi:10.1038/leu.2013.163.
- Triguero A, Pedraza A, Pérez-Encinas M, et al. Low-risk polycythemia vera treated with phlebotomies: clinical characteristics, hematologic control and complications in 453 patients from the Spanish Registry of Polycythemia Vera [published correction appears in *Ann Hematol*. 2022 Dec;101(12):2819-2820. doi: 10.1007/s00277-022-05005-4.]. *Ann Hematol*. 2022;101(10):2231-2239. doi:10.1007/s00277-022-04963-z.
- Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015;372(5):426-435. doi:10.1056/NEJMoa1409002.



4 MIELOFIBROSIS

Gonzalo Carreño Gómez-Tarragona

Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Valentín García Gutiérrez

Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Irene Pastor Galán

Hematología y Hemoterapia

Hospital Clínico Universitario de Valencia

Santiago Osorio Prendes

Hematología y Hemoterapia

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

José M^a Raya Sánchez

Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife

4. MIELOFIBROSIS

4.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La MF es una NMP caracterizada por una proliferación clonal de megacariocitos y granulocitos anormales en la MO. Como consecuencia de esta proliferación se liberan citoquinas y factores de crecimiento al estroma medular que da lugar a un aumento policlonal de fibroblastos que provocan la fibrosis medular (fibrosis reticulínica y/o fibrosis colágena). La alteración progresiva del estroma medular induce la salida prematura de los progenitores hematopoyéticos al torrente sanguíneo favoreciendo la hematopoyesis extramedular, fundamentalmente en el bazo y el hígado. En las fases más avanzadas de la enfermedad, la MO está sustituida por un tejido fibrótico con escasos progenitores hematopoyéticos y trabéculas óseas engrosadas (osteoesclerosis). Puede aparecer de novo (MFP) o tras un diagnóstico previo de TE o PV (MF post-TE y MF post-PV). No existen diferencias significativas en los criterios diagnósticos de la OMS y de la ICC 2022 con respecto a la MFP. Ambas clasificaciones contemplan la MF en fase prefibrótica y en fase establecida (tablas 4.1 y 4.2). Los grados de fibrosis medular de la OMS se muestran en el capítulo 1. Por último, las tablas 4.3 y 4.4 muestran los criterios diagnósticos OMS/ICC 2022 de MF post-TE y post-PV, respectivamente.

Tabla 4.1. Criterios diagnósticos para la MFP, subtipo prefibrótico según la OMS/ICC (se requieren los tres criterios mayores y al menos uno menor)

CRITERIOS MAYORES

1. Biopsia medular con proliferación y atipia de megacariocitos, fibrosis reticulínica de grado < 2, acompañada de un incremento de la celularidad medular ajustado a la edad, proliferación granulocítica, y (a menudo) eritropoyesis disminuida.
2. Presencia de mutación en *JAK2*, *CALR* o *MPL*^a,
ó
presencia de otro marcador clonal^b,
ó
ausencia de fibrosis medular reactiva^c.
3. No cumplir criterios OMS/ICC para otras neoplasias mieloides^d.

CRITERIOS MENORES

Presencia de al menos uno de los siguientes, confirmado en dos determinaciones consecutivas:

- Anemia no atribuida a una condición asociada.
- Leucocitosis $\geq 11 \times 10^9/L$.
- Esplenomegalia detectada clínicamente y/o por imagen radiológica.
- Nivel de láctico deshidrogenasa (LDH) por encima del límite superior del intervalo de referencia de la institución.

^aSe recomienda usar técnicas altamente sensibles para *JAK2V617F* (sensibilidad <1%) y para *CALR/MPL* (sensibilidad 1-3%). En casos negativos considerar el estudio de mutaciones no canónicas de *JAK2* y *MPL*.

^bEvaluado por citogenética o NGS. La detección de mutaciones asociadas a neoplasias mieloides (e.j. *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *TET2*) apoya la naturaleza clonal de la enfermedad.

^cSecundaria a infección, trastorno autoinmune u otra enfermedad inflamatoria crónica, tricoleucemia u otra neoplasia linfóide, cáncer metastásico o mielopatía tóxica (crónica).

^dLMC *BCR::ABL1* positiva, PV, TE, SMD, ni otras neoplasias mieloides.

Tabla 4.2. Criterios diagnósticos de la MFP en fase establecida según la OMS/ICC (se requieren los tres criterios mayores y al menos uno menor)

CRITERIOS MAYORES

1. Biopsia medular con proliferación y atipia de megacariocitos, acompañados de una fibrosis medular reticulínica/colágena $\geq$ grado 2, junto a proliferación granulocítica/eritropoyesis disminuida.
2. Presencia de mutación en *JAK2*, *CALR* o *MPL*^a,
ó
presencia de otro marcador clonal^b,
ó
ausencia de fibrosis medular reactiva^c.
3. No reúna criterios OMS/ICC para otras neoplasias mieloides.

CRITERIOS MENORES

- Anemia no explicable de otro modo.
- Leucocitosis $\geq 11 \times 10^9/L$.
- Esplenomegalia palpable.
- LDH sérica elevada.
- Síndrome leucoeritróblástico.

^aSe recomienda usar técnicas altamente sensibles para *JAK2V617F* (sensibilidad <1%) y para *CALR/MPL* (sensibilidad 1-3%). En casos negativos considerar el estudio de mutaciones no canónicas de *JAK2* y *MPL*.

^bEvaluado por citogenética o NGS. La detección de mutaciones asociadas a neoplasias mieloides (e.j. *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1*, *IDH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, and *TET2*) apoya la naturaleza clonal de la enfermedad.

^cSecundaria a infección, trastorno autoinmune u otra enfermedad inflamatoria crónica, tricoleucemia u otra neoplasia linfóide, cáncer metastásico o mielopatía tóxica (crónica).

^dLMC *BCR::ABL1* positiva, PV, TE, SMD, ni otras neoplasias mieloides. Las NMP pueden asociarse con monocitosis o pueden desarrollarla durante el curso de la enfermedad que simule una LMMC. En estos casos raros, un historial de NMP excluye LMMC, mientras que la presencia de características de MPN en la médula ósea y/o las mutaciones asociadas a NMP (en *JAK2*, *CALR* o *MPL*) tienden a respaldar el diagnóstico de NMP con monocitosis, en lugar de LMMC.

Tabla 4.3. Criterios diagnósticos OMS/ICC 2022 de la MF post-TE (son necesarios los dos criterios requeridos y al menos dos criterios adicionales)

CRITERIOS REQUERIDOS

1. Documentación de un diagnóstico previo de TE definida por la OMS.
2. Fibrosis de la médula ósea de grado 2 a 3 en una escala de 0 a 3.

CRITERIOS ADICIONALES

1. Anemia (por debajo del rango de referencia dadas las consideraciones de edad, sexo y altitud) y una disminución > 2 g/dL respecto a la concentración inicial de hemoglobina.
2. Leucoeritroblastosis.
3. Aumento de la esplenomegalia palpable > 5 cm con respecto al inicio de la TE (distancia desde el margen costal izquierdo, o en imagen) o desarrollo de esplenomegalia palpable en pacientes sin ella al diagnóstico de la TE.
4. LDH elevada (por encima del rango de referencia).
5. Desarrollo de > 2 de los siguientes síntomas constitucionales: > 10% de pérdida de peso en 6 meses, sudores nocturnos, fiebre inexplicable (> 37,5 °C).

Tabla 4.4. Criterios diagnósticos OMS/ICC 2022 de la MF post-PV (son necesarios los dos criterios requeridos y al menos dos criterios adicionales)

CRITERIOS REQUERIDOS

1. Documentación de un diagnóstico previo de PV definida por la OMS.
2. Fibrosis de la médula ósea de grado 2 a 3 en una escala de 0 a 3.

CRITERIOS ADICIONALES

1. Anemia (es decir, por debajo del rango de referencia dadas las consideraciones de edad, sexo y altitud) o pérdida mantenida de requerimiento terapéutico citorreductor o de sangrías.
2. Leucoeritroblastosis.
3. Aumento de la esplenomegalia palpable > 5 cm con respecto al inicio de la PV (distancia desde el margen costal izquierdo, o en imagen) o desarrollo de esplenomegalia palpable en pacientes sin ella al diagnóstico de la PV.
4. Desarrollo de > 2 de los siguientes síntomas constitucionales: > 10% de pérdida de peso en 6 meses, sudores nocturnos, fiebre inexplicable (> 37,5 °C).

4.2. PRUEBAS INICIALES Y DE SEGUIMIENTO

4.2.1. Pruebas iniciales

El estudio inicial debe permitir tanto confirmar el diagnóstico de MF como estratificar el pronóstico del paciente de cara a definir el manejo terapéutico.

- Anamnesis y exploración física: síntomas constitucionales (pérdida de peso, sudoración, fiebre), plenitud postprandial o dolor abdominal, prurito, astenia, clínica hemorrágica o infecciosa, historia de trombosis o antecedentes personales o familiares de NMP. Las escalas estandarizadas de síntomas (MPN-SAF TSS) pueden ayudar a precisar las necesidades de tratamiento. Medir la esplenomegalia por palpación o en su ausencia solicitar ecografía abdominal.
- Analítica: balance analítico inicial común a las enfermedades hematológicas, incluyendo frotis de SP, reticulocitos, LDH, ácido úrico, ferritina, colesterol, niveles de eritropoyetina, vitamina B12 y ácido fólico, así como pruebas básicas de coagulación.
- Serologías (VIH, VHC, VHB).
- Quantiferon y radiografía de tórax (previo al tratamiento con inhibidores de JAK).
- Estudios moleculares: *JAK2V617F*, exón 9 de *CALR* (especificando tipo de mutación) y exón 10 de *MPL* (ver capítulo 1.3.4 y figura 1.1). Estudio de NGS: dado su importante valor pronóstico, se recomienda en todos los pacientes. Además, según criterios OMS/ICC es obligatorio en pacientes con MFP triple negativa para identificar clonalidad. El panel de NGS debería incluir las regiones codificantes completas de *JAK2* y *MPL*, el exón 9 de *CALR* y las mutaciones involucradas en patología mielóide (ver capítulo 1.4 y figura 1.1). Descartar la presencia del reordenamiento *BCR::ABL1* (especialmente en casos triple negativos o con leucocitosis).
- Aspirado medular con estudio citogenético: en caso de ausencia de material para estudio citogenético convencional, situación que ocurre con frecuencia, debe solicitarse dicho estudio en muestra de SP sin estimular o realizar FISH para identificar las siguientes alteraciones: 13q, 20q-, +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3) o reordenamientos de 11q23. La técnica del mapeo óptimo genómico permite incrementar la detección de AC a partir

de muestras de SP, lo que resulta particularmente útil en caso de citogenética no valorable con técnicas convencionales.

- Biopsia medular con tinción de hematoxilina-eosina, reticulina y colágeno.

4.2.2. Pruebas de seguimiento

Se debe monitorizar la respuesta al tratamiento, calcular los índices pronósticos dinámicos y detectar precozmente la progresión de la enfermedad. Para ello es necesario:

- Anamnesis y exploración física.
- Analítica general, con hemograma (frotis de sangre) y bioquímica básica.
- En caso de sospecha de transformación a leucemia aguda, estudio citológico, citogenético, inmunofenotípico y molecular de la MO y/o de la SP.
- Monitorización de la carga alélica de la mutación *driver* en pacientes sometidos a trasplante alogénico.
- NGS y estudios citogenéticos: de utilidad en pacientes jóvenes, potenciales candidatos a trasplante, para detectar la adquisición de mutaciones y alteraciones citogenéticas adversas que permitan reevaluar el pronóstico en cualquier momento evolutivo, si bien no existen de momento recomendaciones al respecto.

4.2.3. Diagnóstico diferencial

La presencia de fibrosis medular no es sinónimo de MFP ya que hay un elevado número de condiciones que pueden provocarla. El término de MFP se restringe a una NMP con histología característica (proliferación megacariocítica atípica) y presencia de mutación *driver* en la mayoría de los casos (*JAK2*, *CALR*, *MPL*). La MFP triple negativa requiere una evaluación cuidadosa para distinguirla de otras neoplasias mieloides con fibrosis medular asociada como los SMD y las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, especialmente la LMMC, la neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con trombocitosis y mutación de *SF3B1* y la LMCa (ver capítulo 1.2.4). El término MF secundaria debe reservarse para aquellas entidades no mieloides que inducen fibrosis reactiva como los síndromes linfoproliferativos (tricoleucemia, linfoma), mieloma múltiple, neoplasias metastásicas, enfermedades autoinmunes, infecciones (micobacteriosis diseminada), radioterapia y fármacos.

4.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Debido a la gran heterogeneidad en la supervivencia de los pacientes con MF, la estratificación del riesgo es fundamental para facilitar la toma de decisiones en cuanto al tratamiento, especialmente en lo que respecta a la indicación de un trasplante alogénico o a considerar la inclusión en ensayos clínicos con fármacos experimentales. Para ello, se han identificado factores de riesgo asociados con la supervivencia que, a través de diversas escalas pronósticas, permiten clasificar a los pacientes en grupos de riesgo, facilitando así la toma de estas decisiones clínicas.

Disponemos de modelos pronósticos convencionales de supervivencia basados en factores clínicos-hematológicos: el IPSS (*International Prognostic Scoring System*), que es un sistema pronós-

tico aplicable tan solo en el momento del diagnóstico, y el DIPSS, que es un sistema dinámico que permite reevaluar el pronóstico de los pacientes en cualquier momento de su evolución. Ambos se basan en los mismos factores pronósticos, con la única diferencia de que la anemia tiene un mayor peso en el DIPSS. Este sistema se ha refinado posteriormente en el denominado DIPSS-plus, que además de factores clínicos incorpora la citogenética. Estas tres escalas identifican cuatro grupos de riesgo con distinta supervivencia (tabla 4.5).

Tabla 4.5. Sistemas convencionales de clasificación pronóstica de supervivencia en la MF			
Factor pronóstico	IPSS (puntos)	DIPSS (puntos)	DIPSS-Plus (puntos)
Edad > 65 años	1	1	1
Síntomas constitucionales	1	1	1
Hb < 10 g/dL	1	2	1
Leucocitos > 25 x 10 ⁹ /L	1	1	1
Blastos en sangre periférica ≥ 1%	1	1	1
Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L			1
Requerimiento transfusional			1
Cariotipo desfavorable: +8, -7/7q-, -5/5q-, i17q, 12p-, reord. 11q23			1
El score pronóstico se calcula a partir del sumatorio de puntos de cada modelo. Modelo pronóstico: grupo de riesgo (puntos), mediana de supervivencia IPSS: <i>International Prognostic Scoring System</i>. Riesgo bajo (0 puntos), 11,3 años; riesgo intermedio-1 (1 punto), 7,9 años; riesgo intermedio-2 (2 puntos), 4 años; riesgo alto (≥ 3 puntos), 2,3 años. DIPSS: IPSS dinámico. Riesgo bajo (0 puntos), no alcanzada; riesgo intermedio-1 (1-2 puntos), 14,2 años; riesgo intermedio-2 (3-4 puntos), 4 años; riesgo alto (5-6 puntos), 1,5 años. DIPSS-plus: riesgo bajo (0 puntos), 15,4 años; riesgo intermedio-1: (1 punto), 6,5 años; riesgo intermedio-2 (2-3 puntos), 2,9 años; riesgo alto (≥ 4 puntos), 1,3 años.			

Aunque los sistemas pronósticos anteriores fueron estudiados y validados en pacientes con MFP, en la práctica clínica también se aplican a aquellos con MF post-TE y MF post-PV. Sin embargo, tras observarse que no permitían discriminar adecuadamente entre los grupos de riesgo bajo e intermedio en la MF post-TE/PV, se diseñó un modelo pronóstico específico para este grupo de pacientes, denominado MYSEC-PM (<http://www.mysec-pm.eu/>). El principal inconveniente de este modelo es el excesivo peso asignado a la edad, lo que provoca que la mayoría de pacientes

de alto riesgo se clasifiquen como tales debido a su edad avanzada. Esto limita la utilidad del MYSEC-PM para la toma de decisiones sobre trasplante.

Las alteraciones citogenéticas y moleculares tienen un importante valor pronóstico en la MF, lo que ha motivado su incorporación en los modelos pronósticos más recientes (tabla 4.6). En general, los pacientes con mutación de *CALR* tienen un pronóstico más favorable. Por el contrario, los pacientes triples negativos (es decir, sin mutación en los tres genes *disease-driver*: *JAK2*, *CALR* y *MPL*), constituyen un grupo de pronóstico especialmente adverso, debido a que presentan con elevada frecuencia alteraciones moleculares de alto riesgo. Además de las mutaciones de alto riesgo molecular incluidas en los modelos actuales (*ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1/2*, *U2AF1Q157*), existe una evidencia creciente sobre el valor pronóstico desfavorable de las mutaciones en *TP53* y en genes de la vía RAS (*CBL*, *NRAS* y *KRAS*). Trabajos recientes sugieren que las mutaciones de *ASXL1* confieren un significado pronóstico adverso en pacientes con MFP exclusivamente y, según datos de GEMFIN, este efecto negativo se limita a los casos con una carga alélica >20%.

El modelo británico hace una predicción individual de la supervivencia y el riesgo leucémico basada en un amplio conjunto de características clínicas, citogenéticas y moleculares (<https://www.sanger.ac.uk/tool/progmod/progmod/>). Más recientemente, el grupo GEMFIN, utilizando los datos del registro español de MF, ha desarrollado un modelo pronóstico basado en inteligencia artificial, denominado AIPSS-MF. Este sistema se fundamenta exclusivamente en variables clínicas y proporciona estimaciones pronósticas personalizadas en pacientes con MFP o MF post-TE/PV. La incorporación a este modelo de la información molecular (NGS) ha dado lugar al AIPSSmol-MF, con mejor capacidad discriminativa para predecir la supervivencia libre de leucemia. Para facilitar el uso de estos modelos pronósticos se dispone de una calculadora en línea: <https://molecular-aipss-mf.prod.gemfin-env.gemfin.click/>.

Por último, no existen modelos validados para determinar el riesgo trombótico en los pacientes con MF. A este respecto, el antecedente de trombosis y la presencia de la mutación de *JAK2* son los factores pronósticos más útiles de cara a definir estrategias de prevención de trombosis en esta enfermedad.

4.4. TRATAMIENTO DE LA MF

4.4.1. Principios generales del tratamiento

Dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de la MF y la ausencia de un tratamiento eficaz para todas ellas, no existe un tratamiento estándar para la enfermedad. La elección de la modalidad terapéutica más adecuada en cada paciente deberá tener en consideración: a) la gran variabilidad clínica de la MF; b) que el tratamiento es por ahora fundamentalmente sintomático (con la excepción del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos); y c) las limitaciones derivadas de la edad, ya que la mayoría de los pacientes tiene una edad avanzada y, por lo tanto, no son candidatos para terapias intensivas.

Tabla 4.6. Sistemas de clasificación pronóstica de supervivencia en la MF que incluyen variables citogenéticas y moleculares

Factor pronóstico	MIPSS70 (puntos)	MIPSS70+v2 (puntos)
Síntomas constitucionales	1	2
Anemia <10g/L moderada ^a grave ^b	1	1 2
Leucocitos >25x10 ⁹ /L	2	
Plaquetas <100x10 ⁹ /L	2	
Blastos circulantes ≥ 2%	1	1
Fibrosis medular ≥ grado 2	1	
Ausencia de mutación <i>CALR</i> tipo 1	1	2
Mutaciones HMR ^c	1	2
≥2 mutaciones HMR ^c	2	3
Cariotipo desfavorable ^d		3
Cariotipo de muy alto riesgo ^e		4

El score pronóstico se calcula a partir del sumatorio de puntos de cada modelo.
^aAnemia moderada: Hb 8 - 9,9 g/dL en mujeres y 9 - 10,9 g/dL en varones.
^bAnemia grave: Hb <8 g/dL en mujeres y <9 g/dL en varones.
^cMutaciones HMR: MIPSS70 se incluyen *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *IDH1/2*; MIPSS70+v2 junto a las anteriores incluye *U2AF1Q157*.
^dCariotipo desfavorable: cualquiera distinto a cariotipo de muy alto riesgo (VHR), cariotipo normal o anomalías únicas de 20q-, 13q-, +9, cromosoma 1 translocación/duplicación, -Y, o anomalía del cromosoma sexual diferente de -Y.
^eCariotipo de muy alto riesgo (cariotipo de VHR): anomalías únicas/múltiples de 7, inv (3)/3q21, i(17q), 12p/12p11.2 or 11q-/11q23, trisomías autosómicas únicas/múltiples distintas a +9 y +8.

Modelo pronóstico: grupo de riesgo (puntos), mediana de supervivencia
MIPSS70: riesgo bajo (0-1), no alcanzada; riesgo intermedio (1-4), 6,3 años; riesgo alto (≥5), 3,1 años.
MIPSS70+v2: riesgo muy bajo (0), no alcanzada; riesgo bajo (1-2), -16,4 años-; riesgo intermedio (3-4), -7,7 años-; riesgo alto (5-8), -4,1 años-; riesgo muy alto (≥9), -1,8 años-.

La primera decisión en relación al manejo de un paciente con MF consiste en valorar si precisa o no tratamiento. Si el paciente está asintomático (~30% al diagnóstico) y no presenta datos analíticos que supongan un riesgo potencial (por ejemplo, leucocitosis marcada, trombocitosis o trombocitopenia intensa), es factible mantener una conducta expectante y realizar controles periódicos de cara a instaurar tratamiento cuando sea preciso. En caso contrario, debe determinarse si el paciente es candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, teniendo en cuenta su edad, estado general, comorbilidades y previsible supervivencia según los índices pronósticos de la MF.

La mayoría de pacientes con MF (~ 90%) no serán candidatos a trasplante y su tratamiento irá dirigido al control de los síntomas y a la prevención de las complicaciones de la enfermedad (deterioro funcional orgánico, trombosis, hemorragia). Para ellos se dispone de diferentes estrategias terapéuticas, que se pueden agrupar en tres apartados: a) tratamiento dirigido a mejorar la anemia; b) tratamiento para los síntomas relacionados con la enfermedad +/- manifestaciones hiperproliferativas de la MF (esplenomegalia, síntomas constitucionales, leucocitosis, trombocitosis); y c) profilaxis antitrombótica.

4.4.2. Tratamiento de la anemia

La anemia es uno de los problemas clínicos más frecuentes de la MF. Está presente en una cuarta parte de los pacientes al diagnóstico y hasta un 80% la desarrollarán durante el curso de la enfermedad. Suele tener un origen multifactorial (anemia arregenerativa, hiperesplenismo, hemodilución por expansión del volumen plasmático, hemólisis, ferropenia, déficit vitamínico). Por tanto, primero habrá que corregir todas aquellas causas tratables que puedan haber contribuido a su desarrollo.

4.4.2.1. Agentes estimuladores de la eritropoyesis

El tratamiento inicial dependerá de los niveles séricos basales de eritropoyetina. Si estos son inadecuados al grado de anemia (en la práctica, <125-150 U/L), el fármaco de elección es un agente estimulante de la eritropoyesis (eritropoyetina 30.000 U/semana, darbepoetina alfa 150-300 µg/semana). Con ello, se obtienen alrededor de un 50% de respuestas (incremento > 2 g/dL de la Hb y/o adquisición de independencia transfusional), muchas de ellas duraderas (mediana 19 meses). Cabe destacar que este tratamiento puede ser eficaz para el manejo de la anemia inducida por ruxolitinib. Las respuestas se observan en los tres primeros meses, por lo que una falta de respuesta tras ese período es criterio de suspensión del tratamiento. La presencia de alteraciones citogenéticas desfavorables, los niveles elevados de ferritina sérica (> 200 ng/mL) y la dependencia transfusional de hematíes se asocian a una menor probabilidad de respuesta. Tras el inicio del tratamiento el bazo puede agrandarse de forma moderada en algunos casos, pero esto no supone por lo general un problema clínico. Se ha observado un incremento del riesgo de trombosis venosa en los pacientes con neoplasias sólidas tratados con agentes eritropoyéticos, pero esta asociación no se ha descrito en enfermos con MF. De cualquier forma, este tratamiento debe suspenderse cuando la Hb sea >12 g/dL.

4.4.2.2. Tratamiento anabolizante

Cuando los niveles basales de eritropoyetina son altos una opción a considerar es el uso de danazol, ya que permite obtener un 30% de respuestas favorables de la anemia (duración mediana 14 meses), que con frecuencia se acompañan de un incremento en la cifra de plaquetas. La dosis inicial es de 600 mg/día, con disminución progresiva de la dosis una vez obtenida la respuesta hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 200 mg/día. Las respuestas suelen aparecer entre los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento. La probabilidad de respuesta es significativamente menor (~20%) en pacientes con dependencia transfusional de hematíes. En

cuanto a los efectos adversos, destacan el hirsutismo, las alteraciones en la función hepática y la posibilidad de inducir o estimular el crecimiento de tumores de próstata e hígado, motivo por el que se recomienda realizar un cribaje de cáncer de próstata antes de iniciar el tratamiento y controles ecográficos periódicos.

4.4.2.3. Momelotinib

El efecto beneficioso de momelotinib sobre la anemia de la MF se atribuye a la inhibición de la vía de señalización de TGF- β mediante el bloqueo del receptor de la activina tipo 1 (ACVR1). El ensayo clínico fase III MOMENTUM comparó momelotinib con danazol en pacientes sintomáticos con anemia previamente expuestos a ruxolitinib, demostrando la no inferioridad de momelotinib en la tasa de obtención de independencia transfusional en la semana 24 (31% con momelotinib frente a 20% con danazol). Este efecto se ha confirmado en una serie de pacientes con MF tratados en España dentro de un programa de acceso expandido a momelotinib. Así, entre los 108 pacientes dependientes de transfusiones antes de iniciar momelotinib, el 48,4% alcanzó la independencia de transfusional en el control realizado a los 3 meses del inicio del tratamiento.

4.4.2.4. Tratamiento corticoideo

Constituye el tratamiento de elección de la anemia hemolítica autoinmune asociada a la MF, pero también puede ser útil en casos seleccionados de anemia de origen no inmune tras fracaso a otros tratamientos. En una serie retrospectiva española un 40% de los pacientes respondió a los corticoides tras fracaso a tratamientos previos de la anemia, siendo la duración mediana de las respuestas de 12 meses. Una cuarta parte de los enfermos con trombocitopenia presentó un incremento clínicamente significativo de la cifra de plaquetas. En general se recomienda el uso de prednisona, a una dosis inicial de 30 mg/día, con disminución progresiva en caso de respuesta a una dosis de mantenimiento de 15-20 mg al día o retirada rápida si no la hay tras un mes de tratamiento. Las respuestas no suelen mantenerse si se suspende el tratamiento corticoideo.

4.4.2.5. Agentes inmunomoduladores (IMiDs)

Los agentes inmunomoduladores se asocian a tasas modestas de respuesta de la anemia con efectos adversos frecuentes, por lo que en la actualidad sólo se usan en casos muy seleccionados (principalmente en casos con deleción 5q, en los que la lenalidomida se consideraría el tratamiento de elección). La pauta habitual es talidomida (50 mg/día) o lenalidomida (10 mg/día; 5 mg/día si trombopenia) en combinación con prednisona a dosis bajas (30 mg/día el primer mes, con retirada progresiva en los siguientes dos meses). Provocan frecuentes efectos adversos, como la neuropatía, el estreñimiento y la aceleración mieloproliferativa en el caso de la talidomida o la mielosupresión y las erupciones cutáneas con la lenalidomida. Se recomienda el uso de AAS para la prevención de los fenómenos trombóticos.

4.4.2.6. Agentes en investigación

Una estrategia prometedora para el tratamiento de la anemia en la MF es el bloqueo de la señalización de TGF- β . El luspatcept actúa mediante este mecanismo, impidiendo la apoptosis de

los eritroblastos y estimulando su diferenciación. En un ensayo de fase II, luspatcept permitió que el 26% de los pacientes tratados con ruxolitinib que precisaban transfusiones regulares de hematíes alcanzaran la independencia transfusional. Este fármaco cuenta con la aprobación de la FDA para el tratamiento de la anemia en síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo con sideroblastos en anillo. Otra estrategia es el bloqueo de la producción de hepcidina, lo que facilita la liberación de los depósitos de hierro para la eritropoyesis. Este efecto se logra mediante inhibidores de los receptores de activina, como zilgisetib, momelotinib y pacritinib.

4.4.3. Tratamiento de los síntomas y/o manifestaciones hiperproliferativas

4.4.3.1. Inhibición de la vía JAK/STAT

En la patogénesis de la MF juega un papel fundamental la activación constitutiva de la señalización a través de la vía JAK-STAT. Los pacientes con MF tienen un incremento en los niveles de citocinas proinflamatorias en sangre que se correlaciona con algunas de sus manifestaciones clínicas, como la sintomatología constitucional o la fibrosis medular. La inhibición farmacológica de la actividad cinasa de las proteínas JAK permite interferir la señalización de las citocinas inmunomoduladoras (efecto inmunosupresor) y bloquear la activación constitutiva de la vía JAK-STAT (efecto anti-proliferativo).

Los inhibidores de la vía JAK/STAT son el tratamiento de elección en pacientes con síntomas relacionados con la enfermedad y/o esplenomegalia. En la actualidad, disponemos en Europa de tres inhibidores de JAK2 aprobados para el manejo de pacientes con MF que presenten síntomas relacionados con la enfermedad y/o esplenomegalia, a lo que se le une un cuarto inhibidor aprobado por la agencia americana FDA (tabla 4.7). Se trata de fármacos ATP-miméticos (inhibidores reversibles de tipo I) de administración oral, que son capaces de inhibir JAK2 de forma rápida y potente, pero no discriminan entre la forma mutada y la no mutada (pues la mutación típica de JAK2 en la MF tiene lugar en el dominio pseudocinasa). La tabla 4.8 resume las recomendaciones de los autores de este manual para la elección de tipo de inhibidor en práctica clínica.

4.4.3.1.1. Ruxolitinib

Ruxolitinib (Jakavi®), un inhibidor de JAK1 y JAK2, está indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con MFP, MF post-PV y MF post-TE. Su aprobación se sustenta en los estudios pivotaes fase III llamados COMFORT-I (ruxolitinib frente placebo) y COMFORT-II (ruxolitinib frente mejor tratamiento disponible).

En cuanto a su eficacia terapéutica, la experiencia conjunta de los dos estudios COMFORT que englobó ~300 pacientes tratados con ruxolitinib, evidenció una mejoría significativa de la carga sintomática (medida mediante escalas estandarizadas) de forma generalizada, mientras que alrededor de un 50% de los enfermos tuvieron una disminución de al menos un 35% en el volumen del bazo (50% tamaño por palpación) en algún momento evolutivo (en la semana

Tabla 4.7. Inhibidores de JAK2 para el tratamiento de la MF

	Ruxolitinib	Fedratinib	Momelotinib	Pacritinib
Indicación aprobada	Tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria o secundaria a trombocitemia o policitemia vera.	Tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis que no han recibido inhibidores de JAK previamente o han recibido tratamiento con ruxolitinib.	Tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con anemia moderada o grave que padecen mielofibrosis que no hayan sido tratados previamente con inhibidores de JAK o hayan sido tratados con ruxolitinib.	No aprobado por EMA.
Dosis	Cifra plaquetas: >200 x 10 ⁹ /L: 20mg/12h 100-200 x 10 ⁹ /L: 15mg/12h 75-100 x 10 ⁹ /L: 10mg/12h 50-75 x 10 ⁹ /L: 5mg/12h <50 x 10 ⁹ /L: no administrar	400mg/día Plaquetas <50 x10 ⁹ /L: no administrar	200mg/día	200mg/12 horas
Efectos adversos	- Trombocitopenia: muy común - Anemia: muy común - Leucopenia: común - Infecciones urinarias: común - Infecciones respiratorias: común - Mareo: común - Dolor de cabeza: común - Aumento de peso: común	- Anemia: muy común - Trombocitopenia: muy común - Náuseas: muy común - Diarrea: muy común - Vómitos: muy común - Fatiga: muy común - Aumento de la creatinina: común - Elevación de enzimas hepáticas (ALT/AST): común - Síndrome de Wernicke (encefalopatía inducida por déficit de tiamina): Poco común pero grave	- Anemia: común - Trombocitopenia: común - Náuseas: común - Fatiga: común - Diarrea: común - Dolor abdominal: común - Mareo: común - Elevación de enzimas hepáticas: común	- Diarrea: muy común - Náuseas: muy común - Fatiga: muy común - Anemia: muy común - Trombocitopenia: muy común - Edema periférico: común - Vómitos: común - Dolor abdominal: común
Consideraciones relevantes	- Citopenias	- Monitorización niveles tiamina o suplementación (riesgo de encefalopatía Wernicke). - Profilaxis/tratamiento precoz de los efectos adversos gastrointestinales.	- Riesgo de neuropatía periférica	- Aprobado únicamente por FDA y específicamente para pacientes con trombocitopenia severa. - Riesgo de hemorragias y eventos cardiovasculares.

Tabla 4.8. Recomendaciones generales de los autores sobre el uso de los inhibidores de JAK2 en pacientes con MF que presentan síntomas constitucionales y/o esplenomegalia sintomática

Tratamiento de primera línea	Tratamiento de segunda línea
- Ruxolitinib: tratamiento de elección en la mayoría de pacientes en base a su alta eficacia, perfil de toxicidad favorable y extensa experiencia clínica con su uso. - Fedratinib: puede plantearse como opción inicial en caso de trombocitopenia moderada (50-75 x 10⁹/L). - Momelotinib: puede plantearse como opción inicial en caso de anemia moderada/severa (Hb < 10g/dL) o trombocitopenia severa (<50 x 10⁹/L).	- Fedratinib: si el objetivo principal es el control de síntomas y/o la esplenomegalia. - Momelotinib: en caso de aparición de anemia con ruxolitinib y/o fedratinib (idealmente tras optimización de dosis y considerar tratamiento con eritropoyetina).

24: COMFORT-I: 42%, COMFORT-II: 32%). El tipo de mutación conductora (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) o su ausencia (casos triples negativos) no influyó en la probabilidad de respuesta. La mediana de duración de las respuestas fue de 3 años, pero muchos pacientes siguieron beneficiándose del control sintomático a pesar del aumento del tamaño del bazo. Resultados similares se obtuvieron en el estudio de fase 3b JUMP que incluyó ~2.000 pacientes con MF tratados con ruxolitinib. Diversos estudios sugieren un incremento en la supervivencia de los pacientes con MF tratados con ruxolitinib, lo que se atribuye a una mejora en su condición física que les hace menos vulnerables a las complicaciones de la enfermedad, sin reducir de forma significativa el riesgo de progresión leucémica.

La resistencia primaria a ruxolitinib es rara (~5%), siendo más frecuente el desarrollo de respuesta subóptima (pérdida de beneficio clínico) en el contexto de ajuste de dosis por efectos adversos. Es interesante reseñar que no se han descrito mutaciones del dominio catalítico de *JAK2* en los pacientes con resistencia a ruxolitinib. En su lugar, se ha observado experimentalmente que las células de pacientes con MF expuestas de forma prolongada a ruxolitinib pueden desarrollar resistencia al tratamiento por reactivación de la vía JAK-STAT a través de la heterodimerización de la forma activada de *JAK2* con *JAK1* o *TYK2*. A nivel clínico, la presencia de mutaciones adicionales, especialmente en la vía RAS, o su adquisición durante el tratamiento se ha asociado a un mayor riesgo de resistencia a ruxolitinib.

Ruxolitinib tiene una vida media corta (~3 horas) y un perfil de toxicidad favorable, siendo los efectos adversos más frecuentes las citopenias. La principal toxicidad limitante de dosis es la trombocitopenia, por lo que la dosis de inicio debe adaptarse al recuento de plaquetas del paciente. El descenso de la cifra de plaquetas suele ocurrir en las primeras 4-12 semanas de tratamiento. El ajuste de dosis, más que la interrupción, es la estrategia terapéutica de elección en pacientes con trombocitopenia. La anemia inducida por ruxolitinib suele alcanzar su nadir a las 8-12 semanas del tratamiento, con una recuperación paulatina posterior hasta niveles en un valor próximo a un 5% inferior al basal en un porcentaje importante de pacientes. La combina-

ción de ruxolitinib con agentes eritropoyéticos ha demostrado beneficio en mejoría de la anemia, principalmente a expensas de pacientes sin dependencia transfusional. Si bien la presencia de anemia no requiere de reducción de dosis por ficha técnica, ésta es una estrategia comúnmente utilizada. Cabe destacar, que las reducciones de dosis, sobre todo dosis inferiores a 10mg/12h, se han correlacionado con pérdida de eficacia en el control de la esplenomegalia, por lo que en estas situaciones cabe valorar el cambio de inhibidor. A pesar de que ruxolitinib puede provocar neutropenia, algunos pacientes presentan leucocitosis que puede controlarse añadiendo HU a bajas dosis.

En cuanto a la toxicidad extra hematológica, ruxolitinib es un fármaco bien tolerado, con efectos adversos leves (equimosis, diarrea, mareo, cefalea) que suelen ser fácilmente manejables. La toxicidad neurológica, que ha supuesto un problema limitante para algunos inhibidores de JAK, no es un efecto adverso frecuente con ruxolitinib, si bien algunos pacientes (~5%) desarrollan neuropatía periférica sensitiva de grado leve.

4.4.3.1.2. Fedratinib

Fedratinib (Inrebic®), es un inhibidor selectivo de JAK2 y FLT3, aprobado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con MFP, MF post-PV y MF post-TE que no han recibido inhibidores de JAK previamente o han recibido tratamiento con ruxolitinib. El estudio pivotal fase III JAKARTA que incluyó pacientes no tratados previamente mostró la superioridad de fedratinib frente a placebo en la reducción del volumen del bazo $\geq 35\%$ al final del ciclo 6 (37% con fedratinib frente al 1% con placebo). Por otro lado, el ensayo clínico de fase III FREEDOM2 incluyó pacientes con MF que habían desarrollado resistencia/intolerancia a ruxolitinib, aleatorizando el tratamiento entre fedratinib o mejor terapia disponible (incluyendo la posibilidad de continuación con ruxolitinib). Este estudio mostró la superioridad de fedratinib (reducción del volumen del bazo $\geq 35\%$ al final del ciclo 6 en el 36% de los pacientes tratados con fedratinib y del 6% en los tratados con BAT).

Fedratinib tiene una vida media prolongada (~ 41 horas) que permite su administración en una toma diaria. La dosis es de 400 mg/día en pacientes con una cifra de plaquetas $>50.000/\text{mm}^3$. Sus efectos adversos más frecuentes son las citopenias y las alteraciones digestivas (náuseas, diarrea). Se recomienda administrar antieméticos de forma profiláctica durante los dos primeros ciclos y loperamida si aparece diarrea. Se han referido algunos casos de encefalopatía de Wernicke por déficit de vitamina B1, por lo que es necesario medir los niveles de tiamina basales o bien administrar suplementos diarios de B1 (Benerva®, Hidroxil®) durante todo el tratamiento.

4.4.3.1.3. Momelotinib

Momelotinib (Omjara®), es un inhibidor de JAK1, JAK2 y ACVR1/ALK2, aprobado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con anemia moderada o grave que padecen MFP, MF post-PV o MF post-TE, que no hayan sido tratados previamente con inhibidores de JAK o hayan sido tratados con ruxolitinib.

Con respecto a los pacientes no expuestos previamente a inhibidores de JAK, el ensayo clínico fase III SIMPLIFY-1 demostró que momelotinib no fue inferior a ruxolitinib en la reducción del volumen del bazo, con beneficios en la carga transfusional, pero fue menos eficaz en el control de síntomas. El ensayo clínico fase III SIMPLIFY-2 aleatorizó el tratamiento de 156 pacientes con MF expuestos previamente a ruxolitinib a recibir momelotinib ($n=104$) o mejor terapia disponible, que consistió en ruxolitinib en 46 (89%) de los 52 pacientes. Un 7% de los pacientes en el grupo de momelotinib y un 6% en el grupo de BAT experimentaron una reducción en el volumen del bazo de al menos un 35%. El ensayo clínico fase III MOMENTUM comparó momelotinib frente a danazol en pacientes sintomáticos con anemia previamente expuestos a ruxolitinib, mostrando superioridad de momelotinib en mejoría de los síntomas (25% con momelotinib y del 9 % con danazol). Momelotinib fue superior al danazol en la tasa de respuesta esplénica observada en la semana 24 (22% frente a 3%). El efecto de momelotinib en el tratamiento de la anemia se detalla en el apartado 4.4.2.3.

La vida media de momelotinib es de unas 4-8 horas y la dosis inicial es de 200mg día, independientemente de la cifra basal de plaquetas. Por tanto, es el único inhibidor de JAK aprobado en Europa para pacientes con cifra de plaquetas inferior a $50.000/\text{mm}^3$. Se ha descrito un cuadro de hipotensión con la primera dosis. Los efectos adversos más frecuentes son las citopenias, los trastornos digestivos, la toxicidad hepática, la elevación de creatinina y las infecciones. Alrededor de un 10% de pacientes desarrolla neuropatía periférica, generalmente de grado 1-2.

4.4.3.1.4. Pacritinib

Pacritinib (Vonjo®), es un inhibidor de JAK2, FLT3 y IRAK1 aprobado por la FDA (no aprobado en Europa) para el tratamiento de la MF de riesgo intermedio o alto en pacientes con un recuento de plaquetas $<50 \times 10^9/\text{L}$. Los ensayos de fase III PERSIST-1 y PERSIST-2 mostraron mayor respuesta esplénica de pacritinib frente a placebo incluso en pacientes con trombocitopenia $\leq 100 \times 10^9/\text{L}$. El subanálisis del ensayo PAC203 (Fase II) que evaluó en pacientes con MF resistente o intolerante a ruxolitinib mostró que pacritinib conseguía reducir el bazo en el 17% de los pacientes con trombocitopenia $< 50 \times 10^9/\text{L}$, lo que llevó a la aprobación por parte de la FDA dadas las limitadas opciones terapéuticas de este subgrupo de pacientes. Sin embargo, la aprobación de pacritinib en Europa está supeditada al ensayo fase III PACIFICA para pacientes con trombocitopenia $< 50 \times 10^9/\text{L}$ que actualmente se encuentra en fase de reclutamiento.

4.4.3.1.5. Evaluación de la respuesta

En general, el control de los síntomas y de la esplenomegalia se observa de forma rápida, a las pocas semanas del inicio de los inhibidores de JAK. La mejor respuesta suele objetivarse transcurridos 3-6 meses de tratamiento. El modelo pronóstico RR6 (<http://www.rr6.eu/>), basado en la dosis de ruxolitinib, la respuesta esplénica y los requerimientos transfusionales de hemáties durante los primeros 6 meses del tratamiento con ruxolitinib, permite estimar la supervivencia de los pacientes a partir de ese momento. Dado que no es esperable una mejoría de la fibrosis,

no es necesario repetir la BMO durante el seguimiento, a no ser que existan datos clínicos que sugieran la progresión de la enfermedad. A pesar de que se ha observado una reducción de la carga alélica de las mutaciones *driver* (especialmente en *JAK2*) en algunos pacientes tratados con inhibidores de JAK, se desconoce su implicación pronóstica, por lo que no se recomienda la evaluación de la respuesta molecular en práctica clínica habitual.

En caso de toxicidad hematológica, lo recomendable es realizar una optimización de dosis y añadir tratamiento concomitante (por ejemplo, eritropoyetina), evitando en lo posible el cambio de tratamiento precoz, a fin de no agotar prematuramente las opciones terapéuticas.

No existen criterios estandarizados de fracaso terapéutico que indiquen la necesidad de cambio de tratamiento. En la tabla 4.9 se muestran los criterios canadienses de fracaso a ruxolitinib, junto con las recomendaciones terapéuticas de los autores de este manual en cada caso.

4.4.3.1.6. Consideraciones generales con respecto al manejo de los inhibidores de JAK

- Infecciones:

Las complicaciones infecciosas no son un problema prominente con el uso de los inhibidores de JAK, pero se ha descrito un aumento en la incidencia de infecciones urinarias y de reactivaciones del virus herpes zoster, sin relación con la dosis del fármaco. Se han referido infecciones por gérmenes oportunistas o reactivación del virus de la hepatitis B. Por tanto, de cara a la práctica clínica (tabla 4.10), conviene evaluar los antecedentes de tuberculosis o hepatitis B antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de JAK, así como realizar una adecuada monitorización ante la posible aparición de complicaciones infecciosas por gérmenes atípicos. Además, se recomienda la administración de la vacuna Shingrix para prevenir la reactivación del virus herpes zoster.

- Tumores cutáneos:

Se ha referido que ruxolitinib podría facilitar el desarrollo de tumores cutáneos no melanoma de perfil biológico agresivo, por lo que se recomienda protección solar y una adecuada monitorización dermatológica. Se desconoce si esta relación es exclusiva de ruxolitinib, por lo que debe realizarse la misma actitud en cualquier paciente tratado con inhibidores de JAK.

- Síndrome de discontinuación:

Es importante recordar que en caso de tener que suspender el tratamiento con inhibidores de JAK, ello debe hacerse de forma progresiva, a fin de evitar la reaparición brusca de los síntomas debido al aumento en la producción de las citocinas suprimidas por el fármaco. En ocasiones puede ser útil añadir prednisona a bajas dosis (30 mg/día) durante unos días, especialmente en aquellos pacientes tratados con ruxolitinib a dosis altas del fármaco y marcada carga sintomática.

En general, el cambio de ruxolitinib a momelotinib y viceversa se realiza de forma segura sin necesidad de transición. Por el contrario, el cambio de ruxolitinib o momelotinib a fedratinib debe hacerse con precaución, debido al riesgo potencial de hiperproducción de citocinas inflamatorias

Tabla 4.9. Criterios de fallo a ruxolitinib y recomendaciones de tratamiento*

Criterio de fallo	Descripción	Recomendación terapéutica
Respuesta subóptima del bazo	Reducción de menos del 25% en la longitud palpable del bazo después de al menos 3 meses de tratamiento con dosis óptima.	- Incremento de dosis si lo permite la cifra de plaquetas y hemoglobina. - Cambio a fedratinib.
Pérdida de respuesta del bazo	Aumento de $\geq 50\%$ en la longitud del bazo desde la mejor respuesta alcanzada.	- Incremento de dosis en función de dosis utilizada, cifra de plaquetas y hemoglobina. - Cambio a fedratinib (plantear momelotinib en caso de anemia moderada/severa y/o trombocitopenia severa).
Anemia dependiente de transfusiones	4 o más unidades de transfusión de glóbulos rojos en 8 semanas, después de 6 meses de tratamiento, si era previamente independiente de transfusiones.	- Cambio a momelotinib ¹ +/- uso de agentes eritropoyéticos.
Trombocitopenia severa	Incapacidad para mantener un recuento de plaquetas por encima de $35-50 \times 10^9/L$ en pacientes con anticoagulación, o por encima de $25 \times 10^9/L$ en el resto.	- Reducción de dosis en función de dosis previa, cifra de plaquetas y respuesta a tratamiento - Cambio a momelotinib ² .
Transformación a fase acelerada o blástica	Progresión de la mielofibrosis a fase acelerada o blástica.	- Candidato a trasplante: valorar tratamiento tipo leucemia aguda secundaria (quimioterapia intensiva vs agentes hipometilantes + venetoclax) previo a trasplante ³ . - No candidato a trasplante: tratamiento citorreductor (hidroxiurea, agentes hipometilantes +/- venetoclax) o tratamiento paliativo en función del estado del paciente. - El estudio NGS puede detectar mutaciones para las que hay terapia dirigida (<i>FLT3</i> , <i>NPM</i> , <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , reordenamiento <i>KMT2A</i>).
Desarrollo de cáncer secundario	Aparición de una segunda neoplasia maligna durante el tratamiento, especialmente si es una forma agresiva.	Suspensión de ruxolitinib. Puede plantearse inhibidor alternativo en caso de beneficio claro del tratamiento ⁴ .
Infecciones recurrentes	Infecciones frecuentes y graves, posiblemente relacionadas con la inmunosupresión inducida por ruxolitinib.	Suspensión de ruxolitinib. Puede plantearse inhibidor alternativo en caso de beneficio claro del tratamiento ⁴ .

1. El cambio a momelotinib es razonable en caso de anemia moderada sin necesidad de dependencia transfusional.

2. Si disponibilidad, pacritinib, sería una alternativa en casos con trombocitopenia mantenida $< 50 \times 10^9/L$.

3. La indicación de tratamiento para reducir la carga tumoral previo al trasplante en pacientes con fase de aceleración no está bien establecida.

4. El efecto inmunosupresor de ruxolitinib es bien conocido. Por el contrario, se dispone de menor información al respecto con los otros inhibidores de JAK.

*En todas las situaciones considerar la inclusión del paciente en ensayo clínico.

por desbloqueo de JAK1. Una opción es combinar ambos fármacos un par de días o parar uno primero progresivamente (con/sin cobertura de corticoides) y luego iniciar fedratinib.

Tabla 4.10. Manejo de las infecciones en pacientes tratados con inhibidores de JAK

Antes de iniciar el tratamiento

- No iniciar tratamiento hasta resolución de infecciones graves.
- Recoger historia previa de infecciones, incluyendo herpes simple/zoster y TBC.
- Informar al paciente del riesgo aumentado de reactivación del herpes zoster, de cara a iniciar tratamiento precozmente en caso de su aparición.
- Serología virus de hepatitis (VHB, VHC) y VIH:
 - Si serología VHB negativa: considerar vacunación.
 - Si HBsAg positivo: remitir a Hepatología.
 - Si HBsAg negativo / HBcAc positivo:
 - Carga ADN viral positiva: entecavir/tenofovir.
 - Carga ADN viral negativa: lamivudina o monitorización estrecha.
 - Si serología VHC positiva:
 - Hepatitis crónica avanzada/cirrosis: tratamiento antiviral erradicador previo al inicio de ruxolitinib.
 - Portador/hepatitis crónica leve: iniciar ruxolitinib y monitorizar.
- Radiografía de tórax y quantiferon:
 - Si TBC latente: isoniazida (reducir dosis inicial de ruxolitinib un 50% y ajustar posteriormente según tolerancia; a las 6-8 semanas puede considerarse la escalada de dosis de ruxolitinib en función de cifra de plaquetas si no hay alteración de enzimas hepáticas).
 - Si TBC activa: no empezar terapia con inhibidores de JAK hasta resolución de la TBC (6 meses).
- Vacunación frente a neumococo.
- Vacunación frente al herpes zoster (Shingrix), especialmente recomendada antes de iniciar tratamiento con inhibidores de JAK.

Durante el tratamiento

- Monitorización de carga viral en caso de contacto previo con virus de hepatitis.
- En general, no recomendada la profilaxis frente a bacterias, hongos o *pneumocystis*.
- No se recomienda suspender el tratamiento con fármacos inhibidores de JAK ante una infección común. Esto es especialmente relevante en casos por covid-19, donde su interrupción se ha asociado con un aumento de mortalidad. Sin embargo, una excepción a esta recomendación es la infección por TBC, donde se recomienda suspender el inhibidor de JAK hasta que la infección esté resuelta.
- En caso de infecciones urinarias o broncopulmonares de repetición, considerar profilaxis antibiótica de forma individualizada.
- Aciclovir profiláctico como profilaxis secundaria si herpes zoster desarrollado durante el tratamiento con ruxolitinib.
- Vacunación anual frente a virus de la gripe y covid-19.

4.4.3.2. Agentes citorreductores clásicos

En los enfermos con leucocitosis y/o trombocitosis, el tratamiento citorreductor oral constituye una opción terapéutica razonable. El fármaco más utilizado es la HU, a una dosis inicial de 500 mg/día, que posteriormente se ajusta en función de la tolerancia hematológica. En ocasiones su uso acentúa la intensidad de la anemia y obliga a reducir o suspender su administración, o a añadir un agente eritropoyético.

4.4.3.3. Interferón

El interferón pegilado α -2a se ha empleado en series pequeñas de pacientes con MF en fase inicial/prefibrótica o con un perfil clínico mieloproliferativo (con leucocitosis y/o trombocitosis). Es útil para controlar la leucocitosis, la trombocitosis y, en ocasiones, los síntomas constitucionales y el prurito. En cambio, tiene un efecto limitado para reducir la esplenomegalia. En un estudio francés, la carga alélica de *JAK2V617F* disminuyó más del 50% en 10 de 27 casos evaluables (37%), si bien este efecto no influyó en la supervivencia ni en el riesgo de leucemia. Los efectos adversos comunes del interferón incluyen el cuadro pseudogripal, la astenia, las alteraciones psiquiátricas (depresión) y el desarrollo de enfermedades autoinmunes, especialmente tiroiditis.

4.4.3.4. Esplenectomía y radioterapia esplénica

Desde la introducción del ruxolitinib en la práctica clínica estas opciones son poco utilizadas, dado que se asocian a importantes efectos adversos. La esplenectomía sigue teniendo un papel en el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune refractaria a los corticoides y en pacientes con esplenomegalia sintomática o dependencia transfusional de hemáties que no mejora con tratamiento farmacológico. En esta última situación, la esplenectomía permite respuestas duraderas de la anemia en un 25% de casos. La esplenectomía en la MF tiene una elevada morbilidad y una mortalidad perioperatoria del 5-10%, debido a complicaciones hemorrágicas (hemoperitoneo), infecciones y, con menor frecuencia, a trombosis. Por otra parte, tras la cirugía algunos pacientes presentan trombocitosis intensa de difícil control o una hepatomegalia progresiva con relación al desarrollo de una metaplasia mieloide hepática compensatoria. Por ese motivo, está contraindicada si hay trombocitosis. Debe recordarse que la esplenectomía suele controlar la sintomatología constitucional, pero tiene una eficacia muy limitada en los casos de trombocitopenia intensa, por lo que se desaconseja en esta indicación. En el contexto de pacientes candidatos a TPH, la esplenectomía es una opción a considerar en casos con esplenomegalia marcada (>15 cm por debajo del reborde costal) resistente a tratamiento con inhibidores de JAK.

La radioterapia esplénica, en dosis fraccionadas diarias de 0,4-1 Gy, es eficaz en el control transitorio del dolor (durante unos 4-6 meses), pero en un tercio de los casos provoca pancitopenia severa y prolongada, asociada a cierta mortalidad. Esta complicación se ha atribuido al efecto citolítico de la radioterapia sobre los progenitores existentes en el bazo o circulantes por el mismo. Es una opción para reducir la esplenomegalia de cara a trasplante alogénico, acoplándola justo antes del inicio del acondicionamiento.

4.4.4. Profilaxis antitrombótica

Las complicaciones trombóticas aumentan significativamente la morbilidad y mortalidad de la MF. Alrededor del 20% de los pacientes experimentan trombosis antes o en el momento del diagnóstico, y entre el 6% y el 12% desarrollan al menos un evento trombótico durante el seguimiento. Los principales factores de riesgo de trombosis en MF incluyen la edad avanzada, los antecedentes previos de trombosis y la presencia de mutación en el gen *JAK2*. Dado que el

riesgo de trombosis en MF puede variar ampliamente según los factores de riesgo individuales, así como el riesgo hemorrágico, es crucial una evaluación personalizada antes de iniciar cualquier terapia antitrombótica.

En MF post-PV y MF post-TE se recomienda continuar con la misma profilaxis que llevaba el paciente, siempre y cuando lo permita el recuento plaquetario. En caso de MFP, debe plantearse el uso de aspirina a bajas dosis en los casos con mutación de *JAK2* y sin contraindicaciones para su uso. En pacientes con un alto riesgo de eventos trombóticos, como aquellos con trombosis previa o múltiples factores de riesgo, puede estar indicado el uso de anticoagulantes. La elección del anticoagulante (por ejemplo, acenocumarol o anticoagulantes orales directos) debe basarse en el perfil de riesgo del paciente y en la presencia de otras comorbilidades, considerando siempre el balance entre el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado. Un estudio retrospectivo multicéntrico mostró un mayor riesgo de hemorragia con dabigatrán. La monitorización regular es esencial, ajustando la dosis y evaluando la necesidad continua del tratamiento en función de la evolución clínica.

4.5. TPH EN LA MF

4.5.1. Indicaciones

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) sigue siendo el único tratamiento con potencial curativo en la MF. Sin embargo, su uso se ve limitado por su alta morbi-mortalidad, incluso con regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida, por lo que es muy importante para su indicación el estado general del paciente y sus comorbilidades. En la práctica, dado que la mediana de edad al diagnóstico es de 65 años, solo una minoría de los pacientes serán candidatos a este procedimiento. Por supuesto también resultan muy importantes, y en ocasiones limitantes, las preferencias del paciente, no siendo infrecuente que pacientes con indicación médica para el trasplante, rechacen el procedimiento.

Las recomendaciones acerca de la indicación de trasplante en MF han sido recientemente actualizadas por los grupos EBMT/ELN (tabla 4.11). En general, se suele reservar el trasplante para los pacientes de edad inferior a 70 años con adecuado estado funcional cuya expectativa de vida sea inferior a 5 años en base a los modelos pronósticos estandarizados de la MF (IPSS, DIPSS, DIPSS+, MYSEC-PM, MIPSS70, MIPSS70+v2.0). Pacientes mayores de 70 años con MF de alto riesgo pueden considerarse candidatos a trasplante si no presentan comorbilidades relevantes. Existe controversia con respecto a los pacientes de riesgo intermedio-1, grupo en el que los resultados del trasplante son relativamente buenos. Así, la mayoría de autores considera excesiva la mortalidad del procedimiento como para recomendarlo, debiendo valorarse en estos casos la posible existencia de otros factores desfavorables como la anemia con dependencia transfusional refractaria al tratamiento, un porcentaje elevado de blastos circulantes (>2%) o alteraciones citogenéticas o moleculares de alto riesgo (mutación de los genes *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2*, *U2AF1Q157*, *IDH1*, *IDH2* y *TP53*). Recientemente, se ha diseñado un modelo pronóstico

de supervivencia en función de la respuesta a ruxolitinib tras 6 meses de tratamiento (RR6, <http://www.rr6.eu/>), que puede ser útil para identificar pacientes de alto riesgo candidatos a trasplante.

Tabla 4.11. Candidatos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos según las recomendaciones de la EBMT/ELN 2024
Edad < 70 años sin comorbilidades severas (ocasionalmente >70 años de forma individual).
Riesgo intermedio-2 o alto según escalas DIPSS o DIPSS plus.
MIPSS70 o MIPSS70-plus v.2 de alto riesgo.
MYSEC-PM de riesgo intermedio-2 o alto en MF post-TE/PV ^a .
MTSS riesgo bajo o intermedio*.
^a En realidad, este modelo tiene utilidad limitada para establecer la indicación de trasplante, dado que la mayoría de enfermos de alto riesgo tiene edad muy avanzada. [*] Los pacientes con bajo riesgo de mortalidad post-trasplante, pero de riesgo intermedio-1 según los modelos DIPSS o DIPSS plus no tienen clara indicación de trasplante, aunque podría valorar individualmente en algún caso.

La valoración pretrasplante completa, con las distintas pruebas de reserva funcional renal, hepática, cardíaca y pulmonar, resulta fundamental para acabar de confirmar qué enfermos son realmente buenos candidatos a afrontar el procedimiento.

4.5.2. Predictores de supervivencia

De cara a definir el riesgo del trasplante, disponemos de tres modelos pronósticos. El más utilizado es el *Myelofibrosis Transplant Scoring System* (MTSS), que incluye factores propios del paciente (edad, índice de Karnofsky), de la enfermedad (cifra de plaquetas y de leucocitos al trasplante, ausencia de mutaciones en *CALR/MPL* y presencia de la mutación de *ASXL1*) y del procedimiento (tipo de donante). Este modelo discriminó 4 grupos de riesgo en la serie inicial y es válido para pacientes con MFP, MF post-PV o MF post-TE. El segundo modelo, el del CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*), fue validado en una serie independiente del EBMT y discrimina tres grupos con distinta supervivencia en función de la edad del paciente, la Hb al trasplante y el tipo de donante.

Recientemente, el grupo del EBMT ha diseñado un modelo pronóstico de supervivencia post-trasplante en MF basado en técnicas de aprendizaje automático (<https://gemfin.click/ebmt>). Las ventajas de este modelo son que tiene en consideración las distintas modalidades de trasplante utilizadas en la actualidad (donantes haploidénticos, uso de ciclofosfamida post-trasplante, etc) y permite identificar un 25% de pacientes de alto riesgo (mortalidad global al año del trasplante de alrededor del 40%) (figura 4.1).

4.5.3. Manejo de la esplenomegalia pretrasplante

La esplenomegalia pre-trasplante (>5 cm por debajo del reborde costal) se ha asociado a una peor supervivencia, sobre todo si es masiva (>15 cm por debajo del reborde costal).

Por ese motivo, se recomienda minimizar el tamaño del bazo previo al trasplante, generalmente con el uso de inhibidores de JAK2. Para evitar un efecto rebote al suspenderlos, se recomienda disminuir de manera progresiva la dosis en los 7 días previos al inicio del acondicionamiento, administrando las últimas dosis el día antes del inicio del acondicionamiento o de la infusión de progenitores. En la actualidad, varios grupos están evaluando la posibilidad de mantener ruxolitinib a dosis bajas hasta el día +30, o incluso más tarde, con resultados preliminares favorables.

En los pacientes que fracasan al tratamiento con inhibidores de JAK2, una opción es realizar una esplenectomía, si bien este procedimiento se asocia a morbilidad significativa (infecciones, trombosis venosa, sangrado) e incluso mortalidad (~ 5%). Una alternativa cada vez más empleada es la irradiación esplénica justo antes del inicio del acondicionamiento (por ejemplo, 2 Gy/día durante 5 días), cuyo uso se asocia a buenos resultados en series retrospectivas.

4.5.4. Cifra de blastos pretrasplante

La cifra de blastos basal tiene un impacto pronóstico en los resultados del trasplante. Sin embargo, no hay evidencia de que disminuir el % de blastos en pacientes en fase crónica tenga beneficio clínico. En pacientes en fase acelerada/blástica suelen emplearse esquemas de quimioterapia intensiva tipo LMA o combinaciones de azacitidina +/- venetoclax +/- ruxolitinib previo al alo-TPH. El objetivo es lograr la remisión de la leucemia previo al trasplante ya que en caso contrario el resultado del mismo es ominoso. Ocasionalmente, pueden utilizarse terapias dirigidas según el perfil molecular (mutaciones de *FLT3*, *NPM1* o *IDH1/2*, reordenamiento de *KMT2A*). La elección de tratamiento debe ser individualizada y, dados los malos resultados con las terapias clásicas, se debe potenciar la participación en ensayos clínicos.

4.5.5. Sobrecarga férrica pretrasplante

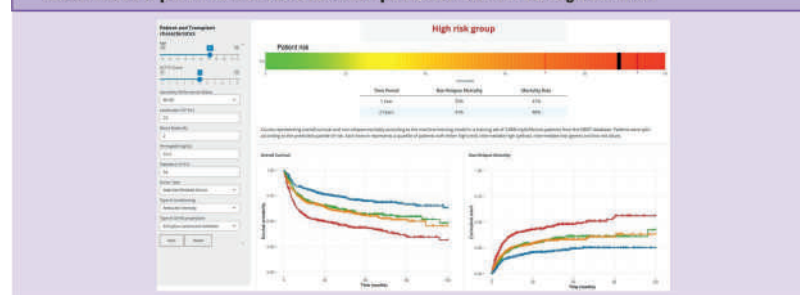
La sobrecarga férrica afecta negativamente los resultados del trasplante. En pacientes candidatos debe considerarse el tratamiento previo con quelantes del hierro (Deferasirox).

4.5.6. Donante, fuente y régimen de acondicionamiento

El donante de elección es el relacionado HLA idéntico, salvo que presente una edad muy avanzada o alta comorbilidad. En segundo lugar, debe considerarse el donante no emparentado HLA idéntico. En su ausencia, puede utilizarse un donante haploidéntico o un donante no emparentado con compatibilidad 9/10, utilizando ciclofosfamida post-trasplante (PTCy). En general, no se recomienda el uso de sangre de cordón umbilical en esta indicación.

La fuente de progenitores preferida habitualmente es la SP. La dosis alta de células CD34 (>7,0×10⁶ células CD34+/kg) parece mejorar los resultados en caso de donantes HLA idénticos.

Figura 4.1. Imagen de la calculadora en línea de riesgo de mortalidad post-trasplante alogénico desarrollada a partir de una serie de 5.183 pacientes con MF del registro EBMT



cos. No hay datos claros del impacto de la celularidad CD34+ en los resultados del trasplante con disparidad HLA donante/receptor.

Debido seguramente a la selección individualizada de la intensidad del acondicionamiento, no existen diferencias en la supervivencia postrasplante de los pacientes con MF en función de la intensidad del acondicionamiento (mieloablativo versus intensidad reducida). Los datos de estudios retrospectivos indican que el uso de busulfán conlleva una menor mortalidad relacionada con el trasplante y una mayor supervivencia en comparación con regímenes basados en irradiación corporal total o melfalán. En los últimos años, se están explorando distintas estrategias de acondicionamiento, como la incorporación de tiotepa o treosulfán.

4.5.7. Evaluación post-trasplante

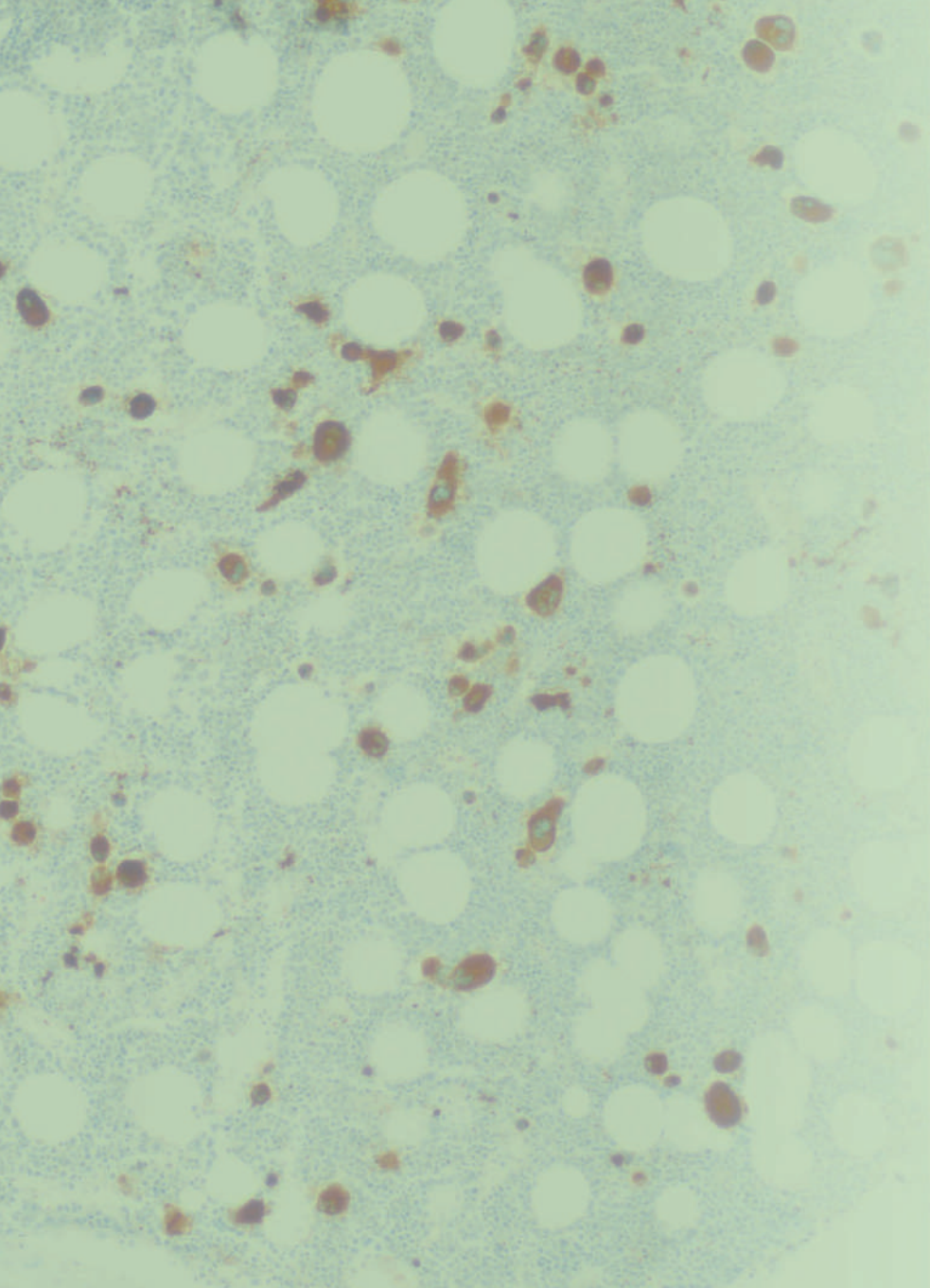
Debe efectuarse un seguimiento molecular post-trasplante en todos los casos. Generalmente, se hace seguimiento de la mutación *disease-driver* (*JAK2*, *CALR*, *MPL*) y en casos triple negativos de la mutación *clonal driver* predominante. Para ello, es recomendable emplear una técnica con alta sensibilidad que permita detectar una VAF <1%. La persistencia de detección de las mutaciones *driver* en el día +30 y +100 post-trasplante se correlaciona con el riesgo de recaída. Por ello, esta información en combinación con el quimerismo hematopoyético puede condicionar el manejo de la inmunosupresión o la indicación de infusiones de linfocitos para tratar recaídas precoces. En caso de existir AC, deben realizarse estudios citogenéticos post-trasplante para comprobar si éstas han desaparecido. Las recomendaciones del EBMT/ELN 2024 proponen realizar estos estudios mensualmente durante los primeros 100 días, luego cada 3 meses el primer año, y después considerar monitorización anual.

La resolución de la fibrosis puede ser tardía (entre 6 y 12 meses), por lo que no es necesario realizar una biopsia medular de control antes de los 6 meses.

4.6. BIBLIOGRAFÍA

- Al-Ali HK, Griesshammer M, Foltz L, et al. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. *Br J Haematol.* 2020;189(5):888-903. doi:10.1111/bjh.16462.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022;140(11):1200-1228. doi:10.1182/blood.2022015850.
- Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia.* 2018;32(5):1057-1069. doi:10.1038/s41375-018-0077-1.
- Cervantes F, Correa JG, Hernandez-Boluda JC. Alleviating anemia and thrombocytopenia in myelofibrosis patients. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(5):489-496. doi:10.1586/17474086.2016.1154452.
- 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(13):2895-2901. doi:10.1182/blood-2008-07-170449.
- Cervantes F. How I treat myelofibrosis [published correction appears in *Blood.* 2015 Aug 20;126(8):1048]. *Blood.* 2014;124(17):2635-2642. doi:10.1182/blood-2014-07-575373.
- Díaz-González Á, Mora E, Avetisyan G, et al. Cytogenetic Assessment and Risk Stratification in Myelofibrosis with Optical Genome Mapping. *Cancers (Basel).* 2023;15(11):3039. Published 2023 Jun 2. doi:10.3390/cancers15113039.
- Gagelmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R, et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood.* 2019;133(20):2233-2242. doi:10.1182/blood-2018-12-890889.
- Gagelmann N, Hobbs GS, Campodonico E, et al. Splenic irradiation for myelofibrosis prior to hematopoietic cell transplantation: A global collaborative analysis. *Am J Hematol.* 2024;99(5):844-853. doi:10.1002/ajh.27252.
- Gagelmann N, Quarder M, Badbaran A, et al. Clearance of Driver Mutations after Transplantation for Myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2025;392(2):150-160. doi:10.1056/NEJ-Moa2408941.
- Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):392-397. doi:10.1200/JCO.2010.32.2446.
- Gerds AT, Harrison C, Kiladjan JJ, et al. Safety and efficacy of luspatercept for the treatment of anemia in patients with myelofibrosis. *Blood Adv.* 2024;8(17):4511-4522. doi:10.1182/bloodadvances.2024012939.
- Gerds AT, Verstovsek S, Vannucchi AM, et al. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis previously treated with a JAK inhibitor (MOMENTUM): an updated analysis of an international, double-blind, randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2023;10(9):e735-e746. doi:10.1016/S2352-3026(23)00174-6.
- Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med.* 2018;379(15):1416-1430. doi:10.1056/NEJ-Moa1716614.
- Gupta V, Cerquozzi S, Foltz L, et al. Patterns of Ruxolitinib Therapy Failure and Its Management in Myelofibrosis: Perspectives of the Canadian Myeloproliferative Neoplasm Group. *JCO Oncol Pract.* 2020;16(7):351-359. doi:10.1200/JOP.19.00506.
- Harrison CN, Mesa R, Talpaz M, et al. Efficacy and safety of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (FREEDOM2): results from a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2024;11(10):e729-e740. doi:10.1016/S2352-3026(24)00212-6.
- Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis [published correction appears in *Leukemia.* 2017 Mar;31(3):775. doi: 10.1038/leu.2016.323.]. *Leukemia.* 2016;30(8):1701-1707. doi:10.1038/leu.2016.148.
- Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2018;5(2):e73-e81. doi:10.1016/S2352-3026(17)30237-5.
- Hernández-Boluda JC, Martínez-Trillos A, García-Gutiérrez V, et al. Long-term results of prednisone treatment for the anemia of myelofibrosis. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(1):120-124. doi:10.3109/10428194.2015.1046866.
- Hernández-Boluda JC, Mosquera Orgueira A, Gras L, Koster L, McLornan DP et al. Use of machine learning techniques to predict poor survival after hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis. *Blood.* 2025 Mar 27;blood.2024027287. doi: 10.1182/blood.2024027287. Epub ahead of print. PMID: 40145857.
- Hernández-Boluda JC, Pastor-Galán I, Arellano-Rodrigo E, et al. Predictors of thrombosis and bleeding in 1613 myelofibrosis patients from the Spanish Registry of Myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2022;199(4):529-538.
- Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1.
- Kröger N, Bacigalupo A, Barbui T, et al. Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group. *Lancet Haematol.* 2024;11(1):e62-e74. doi:10.1016/S2352-3026(23)00305-8.

- Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2018;93(3):339-347. doi:10.1002/ajh.24976.
- Maffioli M, Mora B, Ball S, et al. A prognostic model to predict survival after 6 months of ruxolitinib in patients with myelofibrosis. *Blood Adv.* 2022;6(6):1855-1864. doi:10.1182/bloodadvances.2021006889.
- Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol.* 2010;89(12):1233-1237. doi:10.1007/s00277-010-1019-9.
- McLornan DP, Hernandez-Boluda JC, Czerw T, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: proposed definitions and management strategies for graft failure, poor graft function and relapse: best practice recommendations of the EBMT Chronic Malignancies Working Party [published correction appears in *Leukemia.* 2021 Dec;35(12):3625. doi: 10.1038/s41375-021-01395-y.]. *Leukemia.* 2021;35(9):2445-2459. doi:10.1038/s41375-021-01294-2.
- Mesa R, Harrison C, Oh ST, et al. Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. *Leukemia.* 2022;36(9):2261-2268. doi:10.1038/s41375-022-01637-7.
- Mosquera-Orgueira A, Arellano-Rodrigo E, Garrote M, et al. Integrating AIPSS-MF and molecular predictors: A comparative analysis of prognostic models for myelofibrosis. *Hemasphere.* 2024;8(3):e60. Published 2024 Mar 20. doi:10.1002/hem3.60.
- Mosquera-Orgueira A, Pérez-Encinas M, Hernández-Sánchez A, et al. Machine Learning Improves Risk Stratification in Myelofibrosis: An Analysis of the Spanish Registry of Myelofibrosis. *Hemasphere.* 2022;7(1):e818. Published 2022 Dec 20. doi:10.1097/HS9.0000000000000818.
- Mullally A, Hood J, Harrison C, Mesa R. Fedratinib in myelofibrosis. *Blood Adv.* 2020;4(8):1792-1800. *Blood Adv.* 2020;4(14):3315. doi:10.1182/bloodadvances.2020002897.
- 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(9):1703-1708. doi:10.1182/blood-2009-09-245837.
- Passamonti F, Giorgino T, Mora B, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia.* 2017;31(12):2726-2731. doi:10.1038/leu.2017.169.
- Pastor-Galán I, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, et al. Impact of somatic gene mutations on the risk of thrombosis in myelofibrosis. *Leukemia.* 2024;38(11):2483-2486. doi:10.1038/s41375-024-02389-2.
- Pemmaraju N, Verstovsek S, Mesa R, et al. Defining disease modification in myelofibrosis in the era of targeted therapy. *Cancer.* 2022;128(13):2420-2432. doi:10.1002/cnrc.34205.
- Pérez-Lamas L, Álvarez-Larrán A, Hernández Boluda JC, García Gutiérrez V, et al. Real world outcomes of momelotinib in myelofibrosis patients with anemia: results from the MOMGEMFIN study. *Blood Cancer J.* 2025 Apr 17;15(1):67. doi: 10.1038/s41408-025-01275-z. PMID: 40246837; PMCID: PMC12006532.
- Polverelli N, Hernández-Boluda JC, Czerw T, et al. Splenomegaly in patients with primary or secondary myelofibrosis who are candidates for allogeneic hematopoietic cell transplantation: a Position Paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Lancet Haematol.* 2023;10(1):e59-e70. doi:10.1016/S2352-3026(22)00330-1.
- Tamari R, McLornan DP, Ahn KW, et al. A simple prognostic system in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic stem cell transplantation: a CIBMTR/EBMT analysis. *Blood Adv.* 2023;7(15):3993-4002.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1769-1770. doi:10.1200/JCO.2018.78.9867.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia.* 2018;32(7):1631-1642. doi:10.1038/s41375-018-0107-z.
- Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A, et al. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: Myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol.* 2023;98(3):544-545. doi:10.1002/ajh.26821.
- Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjan JJ, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica.* 2015;100(9):1139-1145. doi:10.3324/haematol.2014.119545.
- Verstovsek S, Mesa R, Talpaz M, et al. Retrospective analysis of pacritinib in patients with myelofibrosis and severe thrombocytopenia. *Haematologica.* 2022;107(7):1599-1607. Published 2022 Jul 1. doi:10.3324/haematol.2021.279415.
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366(9):799-807. doi:10.1056/NEJMoa1110557.



5 TRANSFORMACIÓN AGUDA DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

Anna Angona Figueras

Hematología y Hemoterapia

ICO Girona - Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona

5. TRANSFORMACIÓN AGUDA DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

5.1. INCIDENCIA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

La transformación de las NMP a una fase acelerada o blástica es un evento final en la evolución natural de estas enfermedades. Aproximadamente un 5-10% de los pacientes con TE y PV y alrededor de un 20% de los pacientes con MF desarrollan una progresión de este tipo. La fase acelerada se define por la presencia de 10-19% de blastos en SP o MO y la fase blástica por $\geq 20\%$ de blastos en SP o MO, tanto en la clasificación de la OMS como de la ICC. La fase blástica suele venir precedida por la fase acelerada, sobre todo en la MF, pero también puede aparecer de forma brusca. Cabe destacar que es posible la transformación aguda a nivel extra-medular, en forma de sarcoma mieloides.

Clínicamente, los pacientes suelen presentar anemia y trombocitopenia progresivas, leucocitosis y, con frecuencia, esplenomegalia. A nivel fenotípico, los blastos son casi siempre de estirpe mieloides y en el estudio citogenético predomina el cariotipo complejo, con una elevada representación de alteraciones de los cromosomas 5, 7 y 17p. Mutaciones recurrentes de las leucemias agudas mieloides de *novo*, como las de los genes *FLT3* y *NPM1*, son infrecuentes en la transformación aguda de las NMP. Las mutaciones más comunes ocurren en los genes *IDH1/2*, *ASXL1*, *SRSF2*, *TP53* y *TET2*. Ocasionalmente, pueden desaparecer algunas de las mutaciones presentes en la fase crónica, como las de *JAK2/CALR/MPL*, lo que refleja la aparición de un nuevo clon dominante.

5.2. PATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de transformación aguda se muestran en la tabla 5.1. En los últimos años ha habido avances en el conocimiento de la patogénesis y evolución clonal de esta complicación. En este sentido, se ha demostrado que la transformación aguda de los pacientes con NMP *JAK2V617F+* puede producirse indistintamente en progenitores con o sin dicha mutación, lo que sugiere que en algunos casos la leucemia se origina a partir de una clona previa a la adquisición de la mutación de *JAK2*.

Cabe destacar el papel del genotipo y de las mutaciones de alto riesgo en relación con el riesgo de transformación. Así, los pacientes con MF triple negativa presentan un mayor riesgo de evolución a leucemia aguda, probablemente por la existencia de mutaciones de alto riesgo molecular. Por otro lado, se ha descrito que la progresión leucémica se asocia a la adquisición de nuevas alteraciones moleculares o expansión de subclones previos (p.e. con *TP53* mutado). En este sentido, se ha identificado que aquellos pacientes que presentan mutaciones adicionales en el momento del diagnóstico de la fase crónica presentan un mayor riesgo de adquisición de nuevas mutaciones y, por lo tanto, más inestabilidad genética y mayor riesgo de transformación leucémica. Las mutaciones en los genes *TP53*, *RUNX1*, *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *U2AF1* y *IDH1/2*

se consideran de alto riesgo. Por último, estudios recientes sugieren un posible impacto del estado pro-inflamatorio del microambiente medular en esta transformación. En relación con los factores relacionados con el tratamiento, la única recomendación importante es, en la medida de lo posible, evitar la exposición a agentes con potencial leucemógeno.

Tabla 5.1. Factores de riesgo de transformación a NMP-FA/NMP-FB

Relacionados con el paciente
Edad avanzada. Susceptibilidad individual mediada por polimorfismos genéticos.
Relacionados con la enfermedad
Tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico inicial.
Tipo de NMP (MF>PV>TE).
Leucocitosis, blastosis en sangre periférica (>3%), anemia, trombocitopenia.
Cariotipo monosómico / complejo.
MF triple negativa (<i>JAK2</i> , <i>CALR</i> y <i>MPL</i> no mutados).
Mutaciones en genes de alto riesgo (<i>TP53</i> , <i>RUNX1</i> , <i>ASXL1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>EZH2</i> , <i>U2AF1</i> , <i>IDH1/2</i>).
DIPSS, MYSEC-PM, MIPSS70 de alto riesgo.
Relacionados con el tratamiento
Uso de agentes leucemógenos (P^{32} , clorambucil, pipobromán).
Resistencia al tratamiento con HU.
Tratamiento citorreductor secuencial.

5.3. DIAGNÓSTICO

Una importante proporción de pacientes con NMP en fase acelerada o blástica se corresponden a una neoplasia mieloides con mutación en *TP53*. Aunque dicho término se restringe en las clasificaciones OMS/ICC a pacientes con SMD, SMD/LMA y LMA con mutación de *TP53*, estudios recientes apoyan la inclusión de los pacientes con NMP en fase acelerada y blástica bajo la misma categoría, independientemente de que la mutación en *TP53* sea *unihit* o *multihit*. El razonamiento a favor de agrupar estas enfermedades radica en su comportamiento agresivo independientemente del porcentaje de blastos, lo que justifica una estrategia de tratamiento más unificada. De forma análoga, en buena parte de los pacientes sin mutaciones en *TP53*, la fase acelerada y blástica de la NMP se correspondería respectivamente con un SMD/LMA o una LMA con mutaciones genéticas relacionadas con mielodisplasia definidos por la cifra de blastos

y la presencia de mutaciones en *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, o *ZRSR2*. La transformación blástica linfóide en las NMP clásicas es excepcional. En estos casos debe procederse a una completa caracterización genética y molecular, incluyendo la exclusión del reordenamiento *BCR::ABL1*.

Las pruebas iniciales de estudio de un paciente con sospecha de transformación aguda son:

- **Hemograma y frotis de SP:** suele detectarse anemia progresiva, trombocitopenia y leucocitosis y aparición de blastos en SP. En raras ocasiones, algún proceso desencadenante como una infección grave o la exposición a algunos fármacos puede aumentar transitoriamente la cifra de blastos, pero habitualmente cifras > 10% son indicadoras de aceleración/transformación.
- **Aspirado de MO:** presencia de 10-19% o $\geq 20\%$ de blastos en MO. En los casos en los que el aspirado de MO no ha sido valorable, debe considerarse la realización de BMO, lo que casi siempre es necesario en casos con MF. De forma individualizada se puede valorar completar el estudio en SP, especialmente en pacientes frágiles y/o de edad muy avanzada.
- **Citometría de flujo:** para determinar el fenotipo (casi siempre mieloide).
- **Estudio citogenético:** para detectar nuevas alteraciones citogenéticas.
- **Estudio molecular:** debe revalorarse el estado mutacional de la mutación conductora o *driver* (*JAK2*, *CALR* o *MPL*) en SP o MO. Asimismo, es recomendable completar el estudio con un panel de NGS. Estos paneles no solo permitirán valorar la evolución clonal, sino también detectar posibles dianas terapéuticas y obtener información pronóstica.
- **Ecografía abdominal:** (cuantificación objetiva del tamaño del bazo).
- **Estudio HLA:** (en pacientes candidatos a trasplante alogénico).

5.4. TRATAMIENTO

El pronóstico de los pacientes con LMA post-MPN es infausto, especialmente en los pacientes con mutaciones en *TP53*, en los que se ha descrito una mediana de supervivencia < 6 meses. El único tratamiento potencialmente curativo es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH), pero su aplicabilidad en la práctica clínica es limitada dada la naturaleza de la enfermedad, la edad avanzada de la mayoría de pacientes y sus comorbilidades. Se aconseja seguir los protocolos vigentes en cada centro para el tratamiento de la LMA de acuerdo al riesgo citogenético y molecular y, siempre que sea posible, se debe intentar incluir al paciente en un ensayo clínico.

Paciente elegible para trasplante alogénico

Los pacientes que se consideren elegibles para recibir un TPH deben ser derivados de forma precoz a una unidad especializada. En estos pacientes debe considerarse la administración de quimioterapia intensiva ("7+3" citarabina+idarubicina o IDA-FLAG +/- tratamiento diana

en función del perfil molecular), como forma de preparación para el trasplante, dado que las respuestas obtenidas son generalmente transitorias. En este sentido, se han comunicado respuestas favorables en alrededor del 30-60% de pacientes, pero con una SG de 3-9 meses si no reciben posteriormente un trasplante. Los agentes hipometilantes (+/- venetoclax) son una opción terapéutica alternativa para el control de la enfermedad hasta el TPH, en particular en pacientes con cariotipo complejo o malos candidatos a quimioterapia intensiva. En pacientes con esplenomegalia marcada y/o clínica constitucional intensa puede ser necesario añadir un inhibidor de JAK a los regímenes convencionales.

Mientras existe consenso respecto a la necesidad de tratamiento de inducción en los pacientes en fase blástica, esto no es así en el caso de la fase acelerada. En esta situación, el tratamiento pre-trasplante puede individualizarse según cifra de blastos, tiempo previsible hasta el trasplante y situación clínica del paciente.

Recientemente se ha publicado la experiencia del registro EBMT con más de 600 pacientes con NMP transformadas a leucemia aguda, con una SG estimada a los 3 y 5 años del 36% y 32%, respectivamente. Los resultados fueron significativamente mejores en el subgrupo de pacientes trasplantados más recientemente y en aquellos que entraron al trasplante con mejor estado general y en RHC. Sin embargo, el impacto de la respuesta previa al trasplante no se ha corroborado en una serie reciente del CIBMTR.

Paciente no elegible para trasplante alogénico

Los pacientes no candidatos a recibir un TPH deben ser considerados para tratamientos de menor intensidad de acuerdo con las comorbilidades y las características de la enfermedad, como el estado mutacional de *TP53*.

- **Hipometilantes en monoterapia:** Los resultados disponibles proceden de estudios retrospectivos de cohortes pequeñas tratadas con azacitidina o decitabina. Se han comunicado respuestas globales entre el 30-61%, con una SG entre 6 y 13 meses.
- **Hipometilantes en combinación con venetoclax:** los datos disponibles muestran respuestas globales alrededor del 40%, sin diferencias en la SG respecto a cohortes históricas tratadas con hipometilantes en monoterapia.
- **Ruxolitinib en combinación con decitabina:** en un ensayo clínico reciente de fase 2 se registraron un 44% de respuestas globales, con una mediana de SG de 9,5 meses.
- **Tratamiento paliativo:** individualizado con el objetivo del control sintomático (transfusiones, citarabina subcutánea, mercaptopurina, etc.). En series históricas la supervivencia media de estos pacientes fue de 3 meses.

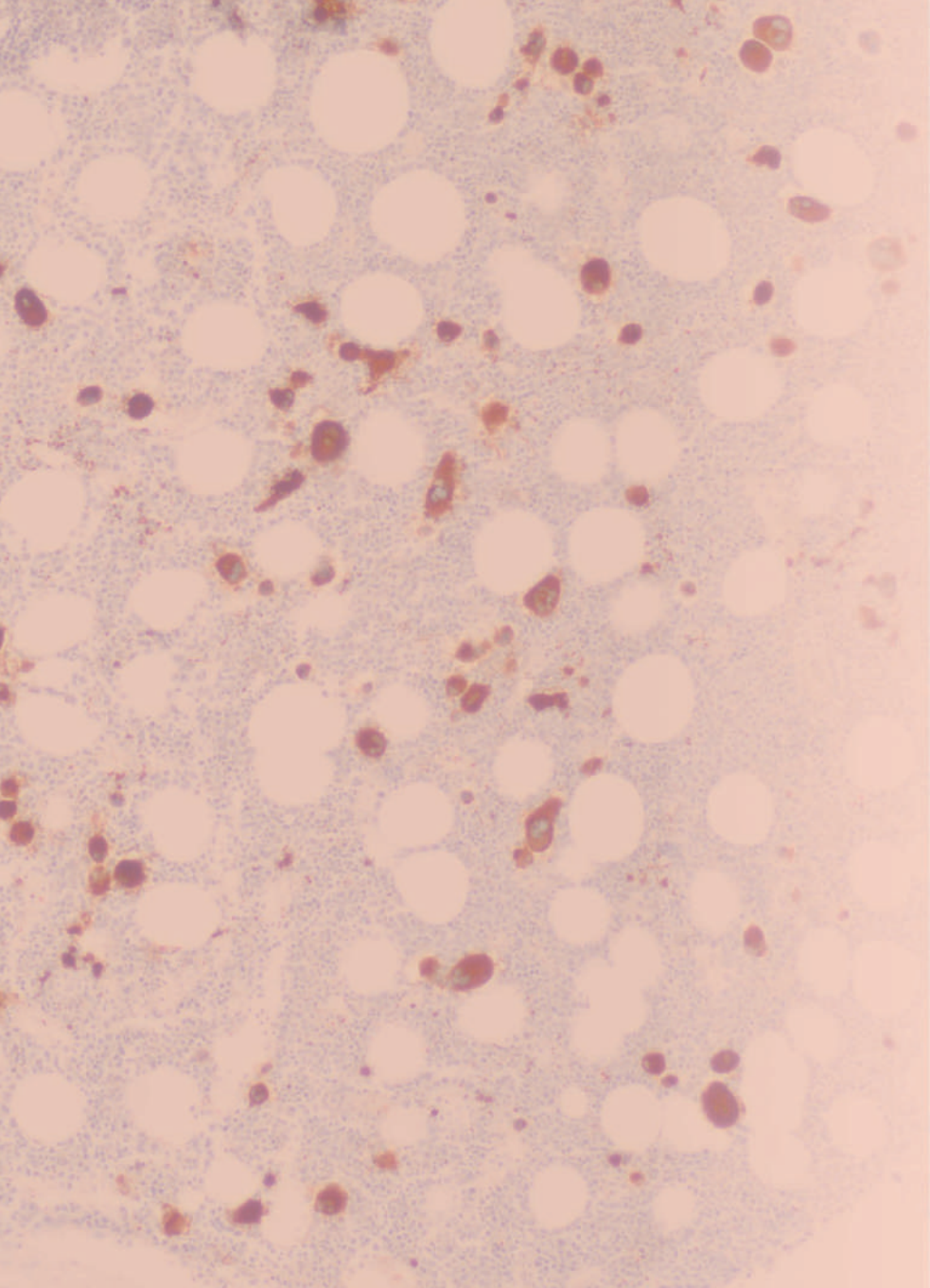
Con cualquiera de las opciones mencionadas puede considerarse la adición de un inhibidor de JAK2, especialmente en pacientes con esplenomegalia y/o clínica constitucional marcada.

Tratamientos frente a dianas moleculares: existen datos preliminares favorables con el uso de ivosidenib o enasidenib, en monoterapia o en combinación, en pacientes con mutaciones en *IDH1* o *IDH2*, respectivamente.

5.5. BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez-Larrán A, Senín A, Fernández-Rodríguez C, et al. Impact of genotype on leukemic transformation in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2017;178(5):764-771. doi:10.1111/bjh.14762.
- Andriani A, Elli E, Trapè G, et al. Treatment of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in accelerated/blastic phase with azacytidine. Clinical results and identification of prognostic factors. *Hematol Oncol*. 2019;37(3):291-295. doi:10.1002/hon.2635.
- Badar T, Kantarjian HM, Ravandi F, et al. Therapeutic benefit of decitabine, a hypomethylating agent, in patients with high-risk primary myelofibrosis and myeloproliferative neoplasm in accelerated or blastic/acute myeloid leukemia phase. *Leuk Res*. 2015;39(9):950-956. doi:10.1016/j.leukres.2015.06.001.
- Davidson MB, Kennedy JA, Capo-Chichi JM, et al. Outcomes of intensive and non-intensive blast-reduction strategies in accelerated and blast-phase MPN. *Blood Adv*. 2024;8(5):1281-1294. doi:10.1182/bloodadvances.2023011735.
- Gangat N, Guglielmelli P, Szuber N, et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in blast-phase myeloproliferative neoplasm: A multicenter series of 32 consecutive cases. *Am J Hematol*. 2021;96(7):781-789. doi:10.1002/ajh.26186.
- Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med*. 2018;379(15):1416-1430. doi:10.1056/NEJMoa1716614.
- Hernández-Boluda JC, Martínez-Cuadrón D, Pereira A, et al. Acute leukemia arising from myeloproliferative or myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms: A series of 372 patients from the PETHEMA AML registry. *Leuk Res*. 2022 Apr;115:106821. doi: 10.1016/j.leukres.2022.106821. Epub 2022 Mar 6.
- Lasho TL, Mudireddy M, Finke CM, et al. Targeted next-generation sequencing in blast phase myeloproliferative neoplasms. *Blood Adv*. 2018;2(4):370-380. doi:10.1182/bloodadvances.2018015875.
- Lundberg P, Karow A, Nienhold R, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014;123(14):2220-2228. doi:10.1182/blood-2013-11-537167.
- Luque Paz D, Jouanneau-Courville R, Riou J, et al. Leukemic evolution of polycythemia vera and essential thrombocythemia: genomic profiles predict time to transformation. *Blood Adv*. 2020;4(19):4887-4897. *Blood Adv*. 2020;4(22):5651. doi:10.1182/bloodadvances.2020003711.
- Mascarenhas JO, Rampal RK, Kosiorek HE, et al. Phase 2 study of ruxolitinib and decitabine in patients with myeloproliferative neoplasm in accelerated and blast phase. *Blood Adv*. 2020;4(20):5246-5256. doi:10.1182/bloodadvances.2020002119.

- Ortí G, Gras L, Zinger N, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplant in patients diagnosed with blast phase of myeloproliferative neoplasms: A retrospective study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Am J Hematol.* 2023;98(4):628-638. doi:10.1002/ajh.26833.
- Patel AA, Yoon JJ, Johnston H, et al. Treatment approach and outcomes of patients with accelerated/blast-phase myeloproliferative neoplasms in the current era. *Blood Adv.* 2024;8(13):3468-3477. doi:10.1182/bloodadvances.2024012880.
- Rampal R, Ahn J, Abdel-Wahab O, et al. Genomic and functional analysis of leukemic transformation of myeloproliferative neoplasms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(50):E5401-E5410. doi:10.1073/pnas.1407792111.
- Senín A, Fernández-Rodríguez C, Bellosillo B, et al. Non-driver mutations in patients with JAK2V617F-mutated polycythemia vera or essential thrombocythemia with long-term molecular follow-up. *Ann Hematol.* 2018;97(3):443-451. doi:10.1007/s00277-017-3193-5.
- 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):2507-2615. doi:10.1182/blood-2014-05-579136.



6 ASPECTOS PRÁCTICOS EN EL MANEJO DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

Eduardo Arellano Rodrigo

*Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínic, Barcelona*

Laura Fox

*Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona*

Ana Kerguelen Fuentes

*Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario La Paz, Madrid*

Edelmira Martí Sáez

*Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico Universitario de Valencia*

Maribel Mata Vázquez

*Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Costa del Sol, Málaga*

Rodrigo Ortega Pérez

*Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario QuirónSalud Madrid
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid*

José M^a Raya Sánchez

*Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife*

6. ASPECTOS PRÁCTICOS EN EL MANEJO DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

6.1. CONTROL DE LOS FRCV

Para determinar los objetivos de tratamiento de los diferentes FRCV para la prevención de trombosis es muy importante estratificar el riesgo cardiovascular de los pacientes de forma precisa. Para ello se aconseja seguir las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología que estratifica el riesgo cardiovascular en tres grupos: bajo-moderado, alto o muy alto (Tabla 6.1).

Tabla 6.1. Estratificación del riesgo cardiovascular en la población general en función de la probabilidad de padecer evento cardiovascular fatal/no fatal a 10 años			
	<50 años	50-69 años	≥70 años
Riesgo bajo a moderado: por norma general no se recomienda el tratamiento de los factores de riesgo	<2,5%	<5%	<7,5%
Riesgo alto: se debe considerar el tratamiento de los factores de riesgo	2,5-7,5%	5-10%	<7,5-15%
Riesgo muy alto: se recomienda el tratamiento de los factores de riesgo	≥7,5%	≥10%	≥15%

Algunos pacientes presentan ciertas patologías que condicionan un riesgo cardiovascular "per se". En estos casos, no es necesario aplicar las escalas SCORE2/SCORE2-OP y deben ser manejados en función del grupo de riesgo al que pertenecen según la tabla 6.2. En resumen:

Se consideran de muy alto riesgo los pacientes que presentan cualquiera de las siguientes condiciones:

- ERC grave,
- diabéticos con daño de órgano diana grave,
- pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida (historia previa de trombosis arterial).

Se consideran de alto riesgo los pacientes que presentan cualquiera de las siguientes condiciones:

- HF asociada a cifras de colesterol extremadamente altas,
- ERC moderada,
- resto de pacientes diabéticos (excepto DM de menos de 10 años de evolución, sin otros FRCV ni DOD).

En el resto de pacientes, se recomienda el uso de los modelos de la Sociedad Europea de Cardiología para el cálculo del riesgo de evento cardiovascular (fatal y no fatal) a 10 años en la

Tabla 6.2. Enfermedades que condicionan un riesgo CV *per se*

Pacientes con DM tipo II		
Los pacientes con DM1 mayores de 40 años también se pueden clasificar según estos criterios.	Pacientes con DM bien controlada de corta duración (p. ej., <10 años) sin evidencia de DOD ni otros factores de riesgo de EA.	Riesgo moderado
	Pacientes con DM sin EA o DOD grave que no cumplan los criterios de factores de riesgo moderado.	Riesgo alto
	Pacientes diabéticos con EA establecida y/o DOD grave: -TFGe <45 ml/min/1,73 m ² independientemente de la albuminuria. -TFGe 45-59 ml/min/1,73 m ² y microalbuminuria (cociente albúmina/creatinina 30-300 mg/g). -Proteinuria (cociente albúmina/ creatinina>300 mg/g). - Presencia de enfermedad microvascular en al menos 3 localizaciones (p. ej., microalbuminuria y retinopatía más neuropatía).	Riesgo muy alto
Pacientes con ERC		
En este apartado estratificamos a pacientes con ERC aislada (sin DM ni EA).	ERC moderada (TFGe 30-40 ml/min/1,73 m ² y cociente albúmina/creatinina <30 o TFGe 45-59 ml/min/1,73m ² y cociente albúmina/creatinina 30-300 o TFGe > 60 ml/min/1,73 m ² y cociente albúmina/ creatinina >300).	Riesgo alto
	ERC grave (TFGe<30 ml/min/1,73 m ² o TFGe 30-44 ml/min/1,73 m ² y cociente albúmina/creatinina>30).	Riesgo muy alto
Pacientes con HF		
Asociada con cifras de colesterol extremadamente altas.		Riesgo alto
Pacientes con EA establecida		
EA documentada por clínica o técnicas de imagen inequívocas. La EA documentada por <u>clínica</u> incluye anteriores IAM, SCA, revascularización coronaria y otros procedimientos de revascularización arterial, ictus y AIT, aneurisma aórtico y EAP. La EA documentada inequívocamente en <u>pruebas de imagen</u> incluye placas en la angiografía o la ecografía carotídea o en la angio-TC.		Riesgo muy alto
AIT: accidente isquémico transitorio; angio-TC: angiografía por tomografía computarizada; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; DOD: daño a órgano diana; EA: enfermedad aterosclerótica; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HF: hipercolesterolemia familiar; IAM: infarto agudo de miocardio; TC: tomografía computarizada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.		

población general (Figura 6.1). El SCORE2 se aplica a individuos con edad comprendida entre los 40 y los 69 años y el SCORE2-OP ("older persons") en caso de edad ≥ 70 años. Para el cálculo del riesgo cardiovascular en población española se puede acceder al sitio web de la ESC (<https://>

108

[illegible]

B

SCORE2-OP

10-year risk of CV events in populations at low CVD risk

Women

Men

≥70 years

<7.5%
7.5 to <15%
≥15%

Non-smoking Smoking Age Non-smoking Smoking

160-179	28 29 30 31	31 32 33 34	85 - 89	29 35 42 49	29 35 42 49
140-159	26 27 28 29	29 30 31 32		28 33 40 47	27 33 40 47
120-139	24 25 26 27	27 28 29 30		26 32 38 45	26 32 38 45
100-119	23 24 25 26	25 26 27 28		25 30 36 43	25 30 36 43
160-179	20 21 22 23	25 26 28 29	80 - 84	23 27 32 37	26 31 36 41
140-159	18 19 20 21	23 24 25 26		21 25 29 34	24 28 33 38
120-139	16 17 18 19	20 21 22 23		19 22 26 31	22 25 30 34
100-119	15 15 16 17	18 19 20 21		17 20 24 28	19 23 27 31
160-179	15 15 16 17	21 22 23 24	75 - 79	19 21 24 27	24 27 31 34
140-159	13 13 14 15	18 19 20 21		16 18 21 23	21 23 26 30
120-139	11 11 12 13	15 16 17 18		14 15 18 20	18 20 23 26
100-119	9 10 10 11	13 14 15 15		12 13 15 17	15 17 19 22
160-179	10 11 12 12	17 18 19 20	70 - 74	15 16 18 19	22 24 26 28
140-159	9 9 10 10	14 15 16 16		12 13 14 16	18 19 21 23
120-139	7 7 8 8	11 12 13 14		10 11 12 13	14 16 17 19
100-119	6 6 6 7	9 10 10 11		8 8 9 10	12 13 14 15

3.0-4.0-5.0-6.0-3.9 4.9 5.9 6.9 3.0-4.0-5.0-6.0-3.9 4.9 5.9 6.9 3.0-4.0-5.0-6.0-3.9 4.9 5.9 6.9 3.0-4.0-5.0-6.0-3.9 4.9 5.9 6.9

Non-HDL cholesterol (mmol/L)

150 200 250

Recomendaciones para todos los pacientes

- Realizar al menos 150-300 min/semana de actividad física de intensidad moderada (por ejemplo, caminar 4-6 Km/h) o 75-150 min/semana de actividad vigorosa (marcha atlética,

correr). Se recomienda también al menos dos días de ejercicio de fuerza a la semana. En aquellos que no puedan conseguir la carga de ejercicio mencionada por existir alguna condición clínica limitante, se debe incentivar realizar el máximo posible dentro de las posibilidades del paciente.

- Una dieta basada en el patrón mediterráneo (frutas, verduras, legumbres, productos integrales, frutos secos -30 g/día, pescado al menos 1-2 veces por semana, en especial pescado graso y limitar el consumo de carne roja). Se desaconseja la ingesta de bebidas azucaradas.
- Cesar todo consumo de tabaco. Para ello, además del consejo médico, puede considerarse el uso de intervenciones farmacológicas (nicotina, bupropion, vareniclina o citisina).

Tratamiento de los FRCV

Las guías clínicas de la ESC recomiendan tratar los FRCV en todos los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, considerar su tratamiento en los pacientes de alto riesgo y no indican su tratamiento en los pacientes con riesgo bajo-moderado. A continuación, se resume las recomendaciones específicas sobre el tratamiento de los distintos FRCV:

- **Colesterol:** en pacientes de muy alto riesgo el objetivo con respecto a las cifras de colesterol LDL debería ser conseguir una reducción $\geq 50\%$ respecto a las cifras basales alcanzando una concentración final idealmente inferior a 55 mg/l (o al menos inferior a 70 mg/dL). Para ello se pueden utilizar estatinas de alta intensidad como rosuvastatina o atorvastatina y, en ocasiones, se precisará la combinación con ezetimiba. Si es necesario intensificar el tratamiento hipolipemiente (ácido bempedoico, inclisiran o inhibidores de PCSK-9) se recomienda derivar a un especialista. En pacientes de alto riesgo y/o de muy alto riesgo mayores de 70 años conseguir cifras de cLDL inferior a 70 mg/dL sería suficiente.
- **Hipertensión arterial:** Se recomienda iniciar tratamiento farmacológico si hipertensión de grado 1 (TAS 140-159 y/o TAD 90-99 mmHg). Generalmente, suele indicarse un IECA o ARA-II con un bloqueante de los canales de calcio o un diurético tiazídico, pero lo mejor es derivar a su médico de primaria. Se debe perseguir alcanzar una tensión arterial sistólica <120/129 mmHg, salvo en pacientes ancianos.
- **DM:** el objetivo de Hb glicosilada (HbA1c) es mantenerla inferior al 7%. Se puede aceptar un objetivo más laxo en pacientes frágiles, con una expectativa de vida corta o con historia de diabetes de larga evolución. En caso de presentar enfermedad cardiovascular concomitante, situación muy frecuente en este subgrupo de pacientes, se recomienda la implementación de fármacos con evidencia contrastada en la reducción de eventos cardiovasculares, como son los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, conocidos como "ISGLT2" (empaglifozina, dapaglifozina) o los análogos de GLP-1 (semaglutida, liraglutida). De nuevo, es recomendable el control de este factor de riesgo desde la Atención Primaria.

Aplicación del cálculo de riesgo cardiovascular en las NMP

El tratamiento de los FRCV en pacientes con NMP debe seguir las mismas directrices que en población general. No existen estudios que hayan evaluado la utilidad de implementar las escalas de riesgo cardiovascular para decidir sobre el tratamiento específico de la NMP. Tampoco existen recomendaciones de expertos al respecto. No obstante, el cálculo del riesgo cardiovascular puede ser de utilidad en la decisión de administrar profilaxis primaria de trombosis con AAS o tratamiento citorreductor en casos seleccionados. Así, en pacientes de bajo riesgo según la estratificación de riesgo trombótico específica de su NMP, podría considerarse la indicación de tratamiento citorreductor o la profilaxis primaria con AAS si el riesgo cardiovascular es alto/muy alto (este aspecto es especialmente aplicable a pacientes con ERC grave, diabéticos con daño de órgano diana o pacientes con lesión aterosclerótica establecida documentada inequívocamente en pruebas de imagen).

6.2. TROMBOSIS EN NMP

Las complicaciones trombóticas mayores representan un importante problema clínico de las NMP debido a su elevada morbi-mortalidad asociada. La trombosis arterial comprende el 60-70% de los casos. La historia de trombosis comporta una estratificación de alto riesgo trombótico y determina el inicio o la optimización del tratamiento citorreductor, así como el uso de terapia antiplaquetaria o anticoagulante como profilaxis secundaria. A pesar de ello, hasta el 20-30% de los pacientes sufre una recurrencia trombótica, generalmente en el mismo territorio vascular inicial.

6.2.1. Trombosis arterial

Los eventos trombóticos arteriales son la principal causa de morbilidad y mortalidad en las NMP. Por orden de frecuencia, comprenden el accidente cerebrovascular isquémico (ictus y AIT), la cardiopatía isquémica y la arteriopatía periférica. Recientemente se ha propuesto una nueva escala de riesgo trombótico arterial para las NMP (*Arterial Thrombosis Score*, ARTS, tabla 6.3). La principal novedad de dicha escala es la inclusión de las mutaciones en *DNMT3A/TET2* como factor de riesgo de trombosis arterial y el mayor peso otorgado a los FRCV. La aplicación de la escala ARTS podría ayudar en la decisión de administrar profilaxis primaria con AAS o citorreducción en pacientes sin indicación de dicho tratamiento al aplicar las escalas de riesgo convencionales.

6.2.1.1. Ictus isquémico y AIT

La incidencia combinada de ictus isquémico y accidente isquémico transitorio en las NMP oscila entre el 4-11% al diagnóstico y el 1,5-7% durante la evolución, siendo más común en la TE y la PV. En un estudio que incluyó 9.429 pacientes con NMP, el riesgo de sufrir un ictus isquémico fue decreciendo a los 3 meses, 1 año y 5 años desde el diagnóstico (riesgo relativo de 3,7, 2,3 y 1,5, respectivamente) en comparación con 35.820 controles sanos apareados por edad y sexo.

Tabla 6.3. Estratificación del riesgo trombótico arterial en las NMP (índice ARTS)

Factor de riesgo	Puntos	Riesgo relativo
Factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, tabaquismo o hipercolesterolemia)	3	3,00
Edad ≥ 60 años al diagnóstico	2	2,19
Trombosis arterial previa o al diagnóstico	1	1,81
Mutaciones en <i>TET2</i> o <i>DNMT3A</i>	1	1,80
Grupo de riesgo	Puntuación total	Riesgo de trombosis arterial (% pacientes/año)
Bajo	0-3	0,37
Alto	4-7	1,19

6.2.1.1.1. Factores de riesgo

Aproximadamente la mitad de los pacientes tiene al menos un FRCV, con una frecuencia decreciente para la hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo y DM. La fibrilación auricular es poco prevalente en este contexto (7% en ictus y 4% en AIT), pero su presencia incrementa el riesgo trombótico. La edad >65 años y el antecedente de ictus isquémico/AIT se asocian a un incremento del riesgo de sufrir esta complicación.

6.2.1.1.2. Diagnóstico

Cabe diferenciar los eventos isquémicos cerebrales de la sintomatología neurológica microvascular, como la cefalea, síncope, vértigo, inestabilidad cefálica y alteraciones visuales, que se asocia a una exploración neurológica normal y buena respuesta al AAS a dosis bajas.

La forma más frecuente de presentación del ictus isquémico/AIT es la hemiparesia/hipoestesia con disartria o afasia, la paresia motora pura y la hipoestesia pura o afasia pura. Las principales causas son la aterosclerosis de grandes vasos, la enfermedad de pequeño vaso de origen indeterminado, la fibrilación auricular y la disección arterial. El estudio de trombofilia tiene poca utilidad práctica, si bien su rendimiento es mejor en pacientes jóvenes.

6.2.1.1.3. Tratamiento

En el periodo inmediato del ictus la terapia se dirige a disminuir la carga trombótica y su impacto. Posteriormente, el propósito es disminuir el riesgo de recurrencia (tabla 6.4). Es importante controlar los FRCV.

6.2.1.1.4. Evolución

La complicación hemorrágica del ictus isquémico es infrecuente, aunque se ha descrito su asociación con el tratamiento con anagrelida.

La recurrencia del ictus es baja, siendo del 0% y 1,25% para el AIT y del 2% y 6,5% para el ictus establecido al año y 5 años del diagnóstico, respectivamente. La incidencia combinada de ictus y AIT recurrentes, infarto agudo de miocardio y muerte de causa cardiovascular es del 4,2% y 19,2% al año y 5 años del evento índice, respectivamente. El ictus en las NMP es menos grave

Tabla 6.4. Tratamiento de los eventos isquémicos cerebrovasculares en las NMP

Trombolisis	- El uso del activador titular del plasminógeno (alteplasa) durante las 4,5 primeras horas desde el inicio de los síntomas se ha utilizado con éxito en pacientes con NMP.
Trombectomía endovascular	- Requiere el acceso a angiografía cerebral y equipo especializado intervencionista en las primeras 6 horas.
Antiplaquetarios	- Indicado en el AIT de cualquier etiología excepto la cardioembólica e ictus isquémico aterotrombótico, lacunar o indeterminado. - En el ictus cardioembólico en fase aguda previo al inicio del tratamiento anticoagulante de forma segura. - AAS 300 mg como dosis de carga inmediatamente o a las 24-48 horas tras tratamiento de reperusión y a dosis de 100-300 mg/día como dosis de mantenimiento, si no existe contraindicación. - Como alternativa, clopidogrel 75 mg/día (carga de 300 mg) o trifusal 300 mg/12 hs. - El AAS (100 mg/d) ha demostrado su eficacia en profilaxis secundaria de eventos cerebrovasculares en NMP.
Anticoagulantes	- Heparina sódica o heparina de bajo peso molecular a las 48-96 horas tras ictus cardioembólico, aterotrombótico o disección carotídea o vertebral. - Aunque infrecuente se han descrito casos de trombocitopenia inducida por heparina. - A largo plazo uso de antagonistas de la vitamina K con un INR entre 2 y 3. - El uso de AVK ha mostrado su eficacia en la reducción de eventos arteriales en general. - Ante la presencia de fibrilación auricular no valvular y aunque existe reducida evidencia en NMP, estaría indicado el uso de anticoagulantes directos en lugar de AVK, dada su eficacia similar o superior y menor riesgo hemorrágico intracraneal. - El uso de dabigatrán en mielofibrosis se asoció a un aumento del riesgo hemorrágico.
Tratamiento citorreductor	- En TE, la anagrelida se asoció a un mayor riesgo de AIT cuando se comparó con la hidroxiurea. - Ruxolitinib o interferón han demostrado ser eficaces en reducir el riesgo de eventos arteriales en general.
Flebotomía isovolumétrica	- Ante un hematocrito elevado, se recomienda flebotomía con reposición y monitorización si la situación neurológica lo permite.
Trombocitoáferesis	- Ante la persistencia de trombocitosis extrema a pesar del tratamiento citorreductor, en casos seleccionados.

y con menor recurrencia que en la población general, probablemente porque se asocia a una menor prevalencia de comorbilidad y fibrilación auricular.

6.2.1.2. Cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica

En las NMP, la cardiopatía isquémica tiene una incidencia del 2-6% en el momento del diagnóstico y del 1-5% durante el período evolutivo. La frecuencia de arteriopatía periférica es menor, siendo del 0,3-3% al diagnóstico y del 1-2% durante el seguimiento. En un estudio poblacional, el riesgo de padecer un infarto de miocardio en pacientes con NMP decreció a los 3 meses, 1 año y 5 años desde el diagnóstico (riesgo relativo de 2,5, 1,8 y 1,4, respectivamente) en comparación con controles sanos.

6.2.1.2.1. Factores de riesgo

La edad mayor a 65 años se asocia a mayor riesgo de infarto agudo de miocardio o arteriopatía periférica. El antecedente de infarto agudo de miocardio, arteriopatía periférica, fibrilación auricular o claudicación intermitente es un marcador de alto riesgo de trombosis en el mismo territorio arterial. La aterosclerosis coronaria grave medida por un aumento de la calcificación coronaria es más frecuente en los pacientes con NMP que en la población general y se asocia a una mayor carga mutacional de JAK2. Un recuento leucocitario superior a $10 \times 10^9/L$ o $15 \times 10^9/L$ constituye un factor de riesgo independiente para el infarto agudo de miocardio en la TE o PV, respectivamente.

6.2.1.2.2. Diagnóstico

Un porcentaje elevado de pacientes con PV y TE tiene una disfunción coronaria microvascular en ausencia de sintomatología coronaria. La presentación clínica de la isquemia coronaria por orden de frecuencia incluye el infarto agudo de miocardio con y sin elevación del segmento ST, la angina inestable y la parada cardíaca.

Las úlceras inducidas por HU y las úlceras necróticas de origen isquémico son ambas dolorosas, pero su localización es diferente: preferentemente perimaleolar las primeras y en porciones más distales del pie las segundas. Un índice tobillo-brazo con Doppler inferior a 0,9 permite un diagnóstico precoz de isquemia periférica, siendo las arterias más comúnmente afectadas las tibiales, femoropoplíteas o aortoiliacas.

6.2.1.2.3. Tratamiento

Deben tratarse de forma enérgica los FRCV (deshabitación tabáquica si procede, presión arterial < 130 mmHg y colesterol LDL < 55 mg/dL) e instaurar tratamiento citorreductor. El manejo es interdisciplinar con el cardiólogo y el cirujano vascular. Las recomendaciones de tratamiento se indican en las tablas 6.5 y 6.6.

6.2.1.2.4. Evolución

Los eventos vasculares tras un infarto agudo de miocardio son frecuentes y suelen incluir la recurrencia trombótica coronaria y el ictus isquémico. Se ha descrito que los pacientes con recurrencia trombótica arterial presentan más frecuentemente un tratamiento citorreductor subóptimo (definido por un Htc $> 50\%$, recuento leucocitario $> 12 \times 10^9/L$ o plaquetario $> 600 \times 10^9/L$). Existe controversia acerca de si los pacientes con NMP tienen mayor riesgo de trombosis del stent y consiguiente reestenosis coronaria.

Por su parte, en los pacientes con NMP la arteriopatía periférica suele tener un curso clínico

Tabla 6.5. Tratamiento de la cardiopatía isquémica en las NMP	
Fibrinolisis	- Si la intervención coronaria percutánea primaria no es posible, la fibrinolisis con tenecteplasa, alteplasa o reteplasa es una opción antes de las 12 horas desde el inicio de los síntomas, si bien existe información limitada en pacientes con NMP.
Intervención coronaria percutánea	- La intervención coronaria percutánea con acceso radial antes de las 12 horas del inicio de los síntomas coronarios es el tratamiento de elección. - Si existen estenosis significativas, se recomienda el implante de stents metálicos o farmacoactivos con menor riesgo de retrombosis.
Antiplaquetarios	- El uso de antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa ha demostrado ser eficaz en distintas series, pero con aumento del riesgo hemorrágico. - Se recomienda tratamiento antiagregante doble con AAS 100 mg/24 horas (dosis de carga 300 mg) y un inhibidor del P2Y₁₂ como prasugrel 10 mg/24 horas (dosis de carga 60 mg), ticagrelor 90 mg/12 horas (dosis de carga 180 mg) o clopidogrel 75 mg/24 horas (dosis de carga 300-600 mg) durante 3-6 meses. - No se recomienda el estudio de funcionalismo plaquetario para ajustar el tratamiento antiplaquetario en las NMP. - Si existe alto riesgo hemorrágico se puede valorar suspender el inhibidor del P2Y₁₂ a los 3 meses. - A largo plazo, tratamiento antiplaquetario único con AAS 100 mg/24 horas (alternativa, clopidogrel 75 mg/24 horas). - El tratamiento antiagregante doble o monoterapia con un inhibidor del P2Y₁₂ se asocia a mayor riesgo hemorrágico en NMP aunque sin significación estadística. - La dosis de AAS 100 mg/12 horas puede indicarse ante sintomatología microvascular persistente o recurrencia trombótica arterial, aunque no existe evidencia clínica que muestre su balance beneficio-riesgo.
Anticoagulantes	- Añadir tratamiento anticoagulante transitorio con heparina sódica o enoxaparina combinado con doble antiagregación durante la terapia de reperfusión. - Tener en cuenta el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina. - Uso de AVK o ACOD ante la presencia de fibrilación auricular o trombo intracardiaco. - El uso combinado de un ACOD con un inhibidor del P2Y₁₂ sin AAS tiene menos riesgo hemorrágico, pero no existe evidencia en las NMP.
Tratamiento citorreductor	- El inicio precoz de hidroxiurea es recomendable dada su eficacia como profilaxis antitrombótica. Más adelante, puede plantearse el cambio a otro citorreductor (interferón) de forma individualizada.

Tabla 6.6. Tratamiento antitrombótico en la arteriopatía periférica en las NMP

Antiplaquetarios	- Se recomienda tratamiento antiagregante de agente único con AAS 100 mg/24 horas o clopidogrel 75 mg/24 horas a largo plazo en pacientes sintomáticos y en aquellos sometidos a revascularización o cirugía de <i>bypass</i>. - Considerar tratamiento antiagregante plaquetario doble con AAS 100 mg/24 horas y clopidogrel 75 mg/24 horas durante al menos 1 mes tras el implante de <i>stent</i> infrainguinal o <i>bypass</i> por debajo de la rodilla con injerto protésico.
Anticoagulantes	- Considerar el tratamiento con AVK tras un <i>bypass</i> infrainguinal con vena autóloga. - Heparina de bajo peso molecular, AVK con INR 2-3 o ACOD en fibrilación auricular. - La utilización combinada de AVK y AAS en casos de recurrencia trombótica puede ser útil, aunque incrementa el riesgo hemorrágico. - El uso combinado de AAS y rivaroxabán 2,5 mg/12 horas es más eficaz que AAS en monoterapia, pero no existe evidencia de uso en las NMP.

tórpido, con frecuentes recurrencias, lo que refuerza la necesidad de instaurar precozmente tratamiento citorreductor y antiplaquetario.

6.2.2. Trombosis venosa

La incidencia de ETEV en las NMP es aproximadamente un tercio de la arterial. Aunque son más frecuentes la TVP y la tromboembolia pulmonar, la incidencia de trombosis venosa en localizaciones inusuales, concretamente TVE y TVC, está especialmente aumentada en estos pacientes.

La incidencia combinada de TVP y TEP en las diferentes NMP es del 1-5% al diagnóstico y del 3-6% durante la evolución, siendo más frecuentes en la PV. El riesgo relativo de ETEV respecto a la población general es superior el primer año tras el diagnóstico de la NMP, especialmente los 3 primeros meses, lo que pone de manifiesto la necesidad de establecer el diagnóstico de forma rápida e instaurar tratamiento de forma precoz.

6.2.2.1. Factores de riesgo

La edad >60 años es un factor de riesgo de trombosis venosa y de su recurrencia. La mutación *JAK2V617F* es un factor de riesgo de ETEV y algunos pacientes desarrollan trombosis, especialmente TVE, asociada con la mutación *JAK2* pese a la ausencia de alteraciones en el hemograma o bajas cargas alélicas. En PV una carga mutacional de *JAK2V617F* >50% se asocia a un mayor riesgo de trombosis venosa.

Otros factores de riesgo son la ETEV previa, el Htc elevado, la leucocitosis o la existencia de trombofilia, particularmente en pacientes jóvenes. El estudio de trombofilia realizado fuera del periodo agudo puede ser útil en pacientes jóvenes con trombosis no provocadas, ya que es un factor de riesgo de recurrencia en algunas series.

Recientemente se ha propuesto una nueva escala de riesgo trombótico venoso para las NMP (*Venous Thrombosis Score*, VETS, tabla 6.7) que incluye dos variables, la historia de trombosis venosa previa y la carga mutacional de *JAK2V617F*. La aplicación de la escala VETS podría ser útil para determinar la necesidad de citorreducción en pacientes de bajo riesgo según las escalas convencionales, así como a definir la duración de la anticoagulación oral en aquellos que han presentado una trombosis venosa.

Tabla 6.7. Estratificación del riesgo trombótico arterial en las NMP (índice VETS)

Factor de riesgo	Puntos	Riesgo relativo
Trombosis venosa previa o al diagnóstico	1	2,17
<i>JAK2V617F</i> VAF ≥ 50%	1	2,01
Grupo de riesgo	Puntuación total	Probabilidad de trombosis venosa a 10 años
Bajo	0	5,8
Intermedio	1	9,5
Alto	2	24,9

6.2.2.2. Tratamiento

La terapia anticoagulante es fundamental para evitar la embolización, progresión del trombo y prevenir la recurrencia trombótica. Se distinguen 3 fases en el tratamiento anticoagulante: fase inicial (~7 días), de mantenimiento (~3 meses) y extendida (>3 meses). El tratamiento anticoagulante debe siempre ir asociado al control de la enfermedad de base mediante una citorreducción óptima.

En las tablas 6.8 y 6.9 se muestra el resumen de los tratamientos actualmente disponibles para el manejo de la trombosis venosa en NMP. Los AVK son los anticoagulantes más utilizados. Desde hace unos años el uso de ACOD está aumentando para el tratamiento de ETEV en la población general y en pacientes con cáncer. Sin embargo, la eficacia y seguridad de los ACOD en NMP no han sido establecidas mediante estudios aleatorizados.

La duración óptima del tratamiento en pacientes con NMP tras un primer episodio de trombosis venosa no está establecida y la práctica es heterogénea. No existe consenso sobre este aspecto y, por tanto, la duración de la anticoagulación debe individualizarse teniendo en cuenta si existe o no control de la enfermedad, la presencia de factores desencadenantes, el riesgo de recurrencia asociado a la NMP, las preferencias del paciente y el riesgo hemorrágico. Tras un

Tabla 6.8. Tratamientos antitrombóticos para la ETEV en las NMP

Heparina	- Heparina sódica o no fraccionada: en desuso, por la necesidad de monitorización e infusión continua por vía intravenosa y mayor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (ésta ha de sospecharse en casos de recurrencia de trombosis y caída brusca de la cifra de plaquetas). Uso en fase inicial en pacientes con elevado riesgo hemorrágico, por su vida media corta y posibilidad de reversión. - Heparina de bajo peso molecular (HBPM): administración subcutánea, efecto más predecible y no precisa controles. Uso en fase inicial y mantenimiento.
Antagonistas de la vitamina K	- Se recomienda su uso con INR diana 2-3. - Inicialmente solapar con heparina hasta INR ≥ 2. - Es recomendable el control en unidades especializadas. - En algunos casos, los pacientes pueden beneficiarse de programas de autocontrol con el objetivo de mejorar el control de INR y disminuir la tasa de complicaciones.
Anticoagulantes de acción directa	- Ensayos diseñados para TVP y TEP demostraron no inferioridad de los ACOD respecto a los AVK en población general (aunque con menor riesgo de sangrado, especialmente cerebral) y respecto a HBPM en trombosis asociada a cáncer. Pocos pacientes con NMP fueron incluidos en estos ensayos. - Usar con precaución en pacientes con riesgo de hemorragia digestiva.
Ácido acetilsalicílico	- Por regla general, el AAS debe suspenderse al iniciar la anticoagulación, ya que el tratamiento combinado aumenta el riesgo hemorrágico. - En caso de suspender la anticoagulación tras episodio de ETEV, se recomienda reanudar el tratamiento con AAS.

primer episodio trombotico en pacientes con NMP, el riesgo de recurrencia trombotica es elevado, incluso con anticoagulación. A pesar de la anticoagulación con AVK, la incidencia anual de recurrencia de ETEV varía entre 3,9% y 4,7%. Está por determinar si el uso de ACOD disminuye esta tasa de recurrencia. La retirada de la anticoagulación duplica la tasa de recurrencia por lo que en trombosis venosas no provocadas bajo adecuada citorreducción se sugiere mantener la anticoagulación de manera indefinida (ver tablas 6.10-6.12). Además, en la escala VETS los pacientes con historia de trombosis venosa con VAF de *JAK2V617F* >50% eran los que tenían un mayor riesgo de recurrencia, por lo que dichos pacientes podrían ser candidatos a tratamiento anticoagulante a largo plazo.

6.2.2.3. Trombosis en localizaciones especiales

6.2.2.3.1. Trombosis venosa esplénica

Las NMP constituyen la causa más frecuente de la TVE, que incluye la trombosis venosa portal, la trombosis venosa esplénica, la trombosis venosa mesentérica y la trombosis de las venas hepáticas o síndrome de Budd-Chiari. La incidencia de TVE en las NMP oscila entre 0,5-10% al diagnóstico y el 2-3% durante el seguimiento, siendo más frecuente en la PV, seguida de la TE y la MF. En una serie reciente, el 23%, 47% y 30% de los episodios de TVE fueron previos,

Tabla 6.9. Dosificación de ACOD en trombosis venosa*

		Tratamiento inicial	Dosis estándar	Dosis reducida.
Inhibidor de trombina (IIa)	DABIGATRAN	Heparina al menos los primeros 5 días	150 mg/12 h	No contemplada en ETEV.
Inhibidores de factor Xa	RIVAROXABAN	15mg/12h primeros 21 días	20 mg/d	- 15 mg/d pacientes con elevado riesgo hemorrágico. - 10 mg/d tratamiento extendido (>3-6 meses).
	APIXABAN	10mg/12h primeros 7 días	5 mg/12 h	2.5 mg/12h Tratamiento extendido >3-6 meses.
	EDOABAN	Heparina al menos los primeros 5 días	60 mg/d	30mg/d si: - Aclaramiento de la creatinina 15-50 ml/min. - Peso corporal $\leq$ 60 kg. - Uso concomitante de inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol. - No contemplada la dosis extendida.
*Datos extraídos de ficha técnica para trombosis en población general y en trombosis asociada a cáncer. No datos específicos para NMP.				

coincidentes o posteriores al diagnóstico de la NMP, respectivamente. Aunque los datos de mieloproliferación pueden no ser aparentes al diagnóstico, en la mitad de los casos aparecerán durante el seguimiento.

El manejo de la TVE debe realizarse en colaboración con unidades de Hepatología con experiencia acreditada en esta complicación. El tratamiento anticoagulante y citorreductor es fundamental. La anticoagulación reduce la recurrencia de trombosis y se administra de por vida, pero no previene la aparición de hipertensión portal y sus complicaciones. En pacientes que no respondan al tratamiento médico inicial hay que considerar la derivación transyugular intrahepática portosistémica (TIPS) y la recanalización portal, eficaz en la reversión de la hipertensión portal en la mayoría de casos (tabla 6.13).

6.2.2.3.2. Trombosis venosa cerebral

La trombosis venosa cerebral afecta a las venas cerebrales y a los senos venosos duros. Su incidencia se estima entre el 0,3-0,7% al diagnóstico y el 0,14% durante la evolución, siendo

Tabla 6.10. Propuesta de la duración de la anticoagulación oral tras el primer episodio de TVP/TEP en las NMP^a

	TRATAMIENTO PRIMEROS 3-6 MESES	TRATAMIENTO A LARGO PLAZO
Trombosis venosa superficial ^b	-HBPM a dosis intermedias/terapéuticas -Fondaparinux 2,5mg/d 30-45 días o hasta que la NMP esté controlada.	AAS a dosis bajas.
TVP distal	Anticoagulación a dosis plenas.	AAS a dosis bajas.
TVP/TEP con factor precipitante transitorio mayor (tabla 6.11)	Anticoagulación a dosis plenas.	AAS a dosis bajas si el factor precipitante ha desaparecido.
TVP/TEP con factor precipitante transitorio menor (tabla 6.11)	Anticoagulación a dosis plenas.	AAS a dosis bajas vs ACOD a dosis de extensión en función de riesgo recurrencia, riesgo hemorrágico y preferencia del paciente ^c .
TVP/TEP sin factor precipitante en debut de NMP o enfermedad sin citorreducción adecuada	Anticoagulación a dosis plenas.	AAS a dosis bajas vs ACOD a dosis de extensión en función de riesgo recurrencia, riesgo hemorrágico y preferencia del paciente ^c .
TVP/TEP sin factor precipitante en el curso de la enfermedad con citorreducción adecuada	Anticoagulación a dosis plenas.	Anticoagulación a dosis plenas indefinida. Valorar ACOD a dosis de extensión a partir de 6 meses.

^aEl tratamiento anticoagulante debe ir asociado al tratamiento de la NMP de base según las indicaciones establecidas
^b< 5 cm de extensión y > 5 cm alejada de cayado de safena.

^cUna VAF de JAK2V617F > 50% confiere un mayor riesgo de recurrencia. Los factores de riesgo de hemorragia se muestran en la tabla 12. Dado que no hay evidencia en cuanto a la duración del tratamiento, deben tenerse en cuenta las preferencias del paciente. La evidencia disponible de ACOD a dosis de extensión proviene de series de pacientes con cáncer, pero no hay estudios específicos en pacientes con NMP.

Tabla 6.11. Factores precipitantes transitorios de trombosis venosa en la población general (TVP/TEP)*

Factores precipitantes mayores Presentes en los 3 meses previos a la trombosis.
- Cirugía mayor de más de 30 minutos de duración con anestesia general. - Paciente ingresado por patología aguda 3 días o más. - Inmovilización de extremidad secundaria a fractura.
Factores precipitantes menores Presentes en los 2 meses previos a la trombosis.
- Cirugía menor. - Paciente ingresado menos de 3 días por patología aguda. - Tratamiento hormonal (estrógenos). - Embarazo/puerperio. - Reposo en cama ≥ 3 días fuera del hospital. - Inmovilización de extremidad sin fractura. - Viaje en avión de >6-8 horas.
*Extraído de <i>ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society.</i>

Tabla 6.12. Factores de riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados por trombosis venosa

Factores de riesgo generales*	Factores específicos de las NMP
- Edad > 65-75 años - Antecedente de sangrado - Cáncer - Insuficiencia renal - Fallo hepático/abuso de alcohol - Ictus previo - Diabetes - Anemia - Antiagregación, AINEs - Mal control del tratamiento anticoagulante - Comorbilidad y capacidad funcional disminuida - Cirugía reciente - Caídas frecuentes	- Trombocitopenia - Trombocitosis extrema ($>1.000 \times 10^9/l$) - Hipertensión portal, varices esofágicas
-BAJO RIESGO: 0 factores de riesgo -RIESGO INTERMEDIO: 1 factor de riesgo -ALTO RIESGO: ≥ 2 factores de riesgo	

*Extraído de Kearon C et al., *Antithrombotic therapy for vte disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2016.

Tabla 6.13. Aspectos relevantes del tratamiento de las trombosis en localizaciones anatómicas atípicas en pacientes con NMP

TROMBOSIS VENOSA ESPLÁCNICA

- Tratamiento anticoagulante de instauración precoz con heparina seguida de AVK o ACOD + tratamiento citorreductor.
- Se recomienda tratamiento anticoagulante indefinido, siempre que no haya contraindicación, con reevaluaciones periódicas.
- En pacientes con valores hematimétricos elevados se indicará la citorreducción de modo precoz con el objetivo de normalizarlos. No se dispone de información si los valores hematimétricos no están elevados.
- El citorreductor más empleado es la hidroxiurea aunque el uso de interferón alfa pegilado o ruxolitinib pueden ser opciones adecuadas según necesidades del paciente.
- La presencia de varices esofágicas no es contraindicación para el tratamiento anticoagulante, pero sí aumenta la tasa de sangrado. Se recomienda revisión periódica con endoscopia y ligadura, si procede.
- En pacientes con una estenosis corta o con oclusión parcial venosa, se recomienda superar la obstrucción mediante angioplastia percutánea con o sin colocación de *stent*.
- Derivación transyugular intrahepática portosistémica (TIPS): indicada en pacientes con síntomas secundarios a hipertensión portal que no responden a otras terapias. Hasta un 40% de pacientes presenta trombosis del TIPS cuyo manejo endovascular suele ser satisfactorio.
- Si el TIPS fracasa o no es posible, valorar la realización de una recanalización portal.
- El trasplante hepático está indicado en el fallo hepático agudo o en el crónico refractario al tratamiento derivativo. Se recomienda continuar con el tratamiento anticoagulante después del trasplante.

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

- Tratamiento anticoagulante de instauración precoz con heparina seguida de AVK o ACOD (experiencia limitada) + tratamiento citorreductor.
- Se recomienda anticoagulación aunque haya hemorragia concomitante.
- Anticoagulación indefinida, con reevaluaciones periódicas.

significativamente mayor que en la población general. La incidencia es mayor en PV que en TE o MF (0,7% versus 0,3% versus 0,2%, respectivamente). Los factores de riesgo incluyen la presencia de un estímulo hormonal como la gestación, el uso de anticonceptivos orales o el tratamiento hormonal sustitutivo. Suele afectar a mujeres jóvenes y en torno al 80% de los pacientes presenta la mutación *JAK2V617F*. La mortalidad y focalidad neurológica residual son menores en NMP que en otras etiologías. El riesgo de recurrencia es del 2% en la misma localización, pero existe un riesgo aumentado de recurrencia de trombosis venosa en otras localizaciones.

El manejo de la TVC debe ser interdisciplinar en colaboración estrecha con el neurólogo. En la tabla 6.13 se resumen los aspectos más importantes del tratamiento de las TVE y TVC asociadas a NMP.

6.3. CONTROL DE SÍNTOMAS EN LAS NMP

Las NMP son enfermedades inflamatorias donde las clonas neoplásicas producen citoquinas que son responsables de la carga sintomática, la cual impacta en la calidad de vida de los pacientes. Las terapias que reducen la carga de síntomas son cruciales para minimizar el impacto de la enfermedad en la vida de los pacientes. Por ello, uno de los objetivos primordiales del tratamiento de las NMP debe ser el control de síntomas.

Además de la sintomatología derivada de la esplenomegalia (como malestar abdominal, saciedad precoz, pérdida de peso), las alteraciones microvasculares (eritromelalgia, parestesias, migrañas) y las complicaciones trombo-hemorrágicas, los pacientes con NMP pueden experimentar otros síntomas como fatiga, inactividad y dificultad de concentración, prurito, sudores nocturnos, fiebre, dolores óseos, síntomas depresivos y disfunción sexual. La correlación entre la intensidad de los síntomas y la estratificación del riesgo está establecida en la MF, pero no en la TE o PV. Así, el 60% de los pacientes con TE y PV de bajo riesgo presenta síntomas, siendo la fatiga el más frecuente.

El formulario denominado *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF-TSS)* o "Evaluación de Síntomas en pacientes con NMP y la Puntuación Total de Síntomas", en español, valora la gravedad de 10 síntomas (de 0 a 10 cada uno de ellos): fatiga, saciedad precoz, inactividad, sudoración nocturna, dolor óseo, dificultad de concentración, malestar abdominal, prurito, fiebre y pérdida de peso (tabla 6.14). Según la puntuación asignada, cada uno de ellos se considera grave (7 o más puntos), moderado (4-6), leve (1-3) o ausente (0). Esta escala constituye una herramienta fácil de usar, permite monitorizar la evolución de los síntomas (infraestimados por los médicos y no siempre acordes con el nivel de recuentos hematológicos) y facilita la valoración del efecto del tratamiento sobre los mismos. Tanto las guías de la NCCN como las de la *European LeukemiaNet* recomiendan su uso durante el tratamiento. Existen otros formularios aplicados en investigación, que valoran más específicamente la fatiga (*Brief Fatigue Inventory*) o los síntomas depresivos (*Patient Health Questionnaire-2*).

6.3.1. Manejo de la fatiga

Hasta un 95% de los pacientes con NMP experimentan fatiga, que puede ser persistente y grave. Sin embargo, existe escasa información sobre los factores que contribuyen a la misma. Una mayor fatiga se ha correlacionado con un índice de masa corporal más elevado, el consumo de alcohol y tabaco, y un menor nivel de actividad física. Asimismo se ha relacionado con el síndrome de piernas inquietas, la DM, la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica y la ERC. El consumo de antidepresivos, antihistamínicos, ansiolíticos y analgésicos se relaciona con la intensidad de este síntoma. Por ello, el manejo de la fatiga debe ser multifactorial, con una evaluación integral y un plan de tratamiento para afrontar todas sus causas, siendo recomendables medidas como el ejercicio físico y la dieta saludable.

6.3.2. Manejo del prurito

El 65% de los pacientes con PV y el 40-50% de los pacientes con TE o MF señalan el prurito como el segundo síntoma más impactante en su vida, tras la fatiga. Puede llegar a afectar al sueño, la actividad laboral, las relaciones sociales y la higiene personal (al rechazar la ducha). En casos graves puede originar un grado de ansiedad muy elevado, depresión e incluso ideas de suicidio. En la PV el prurito se asocia con una carga alélica de *JAK2V617F* elevada, pero no con el Htc, y en la MF con la mutación *JAK2V617F*, la leucocitosis y los síntomas constitucionales.

Tabla 6.14. Evaluación de los síntomas en pacientes con NMP según el formulario MPN-SAF TSS versión MPN10

Síntoma	1 a 10 (0 ausente y 10 el peor)
Fatiga Señale el grado de fatiga, rodeando el número que mejor describa su peor nivel de fatiga en las últimas 24 horas.	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Rodee el número que describa cuánto le ha supuesto el cada uno de los síntomas en la última semana	
Saciedad precoz	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Inactividad	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Sudoración nocturna	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Dolor óseo	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Dificultad de concentración	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Malestar abdominal	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Prurito	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Fiebre	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Pérdida de peso	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
TOTAL (rango 0-100)	
*Modificado de: Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. <i>Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPN</i> . J Clin Oncol. 2012;30(33):4098-103.	

El prurito puede aparecer antes, coincidiendo o tras el diagnóstico de la NMP. No se acompaña de lesiones cutáneas visibles, más allá de los propios signos de rascado. Puede ser espontáneo o precipitado por agua o cambios en la temperatura. En un tercio de los casos se trata del típico prurito acuagénico, sobre todo tras la exposición al agua caliente. El desencadenante también puede ser el agua fría, los cambios bruscos de temperatura, la sudoración y el alcohol. Los pacientes con PV que refieren prurito tienen un marcado aumento de basófilos activados circulantes y de mastocitos en la piel sin aparente correlación con los niveles de histamina o de citoquinas inflamatorias plasmáticas.

No existen estudios prospectivos que permitan determinar el tratamiento idóneo del prurito en NMP, por lo que él mismo se centra en la actualidad en:

- Medidas preventivas
 - Preferible ambientes fríos.
 - Evitar ropas estrechas.
 - Evitar productos irritantes tópicos.
 - Evitar vasodilatadores (cafeína, alcohol y agua caliente).
 - Evitar la ducha con agua caliente y friccionar al secarse.
- Tratamiento farmacológico no específico, en primera línea:
 - Antihistamínicos (sólo parcialmente eficaces, se pueden añadir antagonistas H2 para bloqueo histamínico dual).
 - Cremas analgésicas/hidratantes que contengan:
 - Polidocanol (+ mentol, urea, azulenos, bisabolol, caléndula, aceite de coco, aloe vera, pantenol).
 - Capsaicina (alcaloide derivado del chile).
- Tratamiento farmacológico no específico, en segunda línea (casos resistentes):
 - Inhibidores de la recaptación de serotonina: paroxetina (20 mg/día) o fluoxetina (10 mg/día).
 - Anticonvulsivantes: gabapentina o pregabalina.
 - Antidepresivos tricíclicos.
- Tratamiento farmacológico citorreductor (ruxolitinib, HU, interferón).

En caso de depleción férrica importante secundaria a sangrías, el prurito puede mejorar con suplemento férrico, aunque habrá que vigilar estrechamente los recuentos celulares. Un estudio mostró que el prurito era de similar intensidad en los pacientes controlados con flebotomía o con hidroxycarbamida. En series de tamaño limitado, el interferón ha demostrado un adecuado control del prurito en un 70-80% de pacientes con PV. Sin embargo, el fármaco más efectivo para el control del prurito es el ruxolitinib, capaz de obtener respuestas rápidas (en menos de 4 semanas). En los ensayos se ha evaluado este síntoma mediante cuestionarios específicos como el *Pruritus Symptom Impact Scale*. En los ensayos *RESPONSE*, *RESPONSE-2* y *RELIEF* para pacientes con PV, ruxolitinib alcanzó respuesta del prurito en el 78%, 71% y 54% de los casos. En MF, otros fármacos inhibidores de JAK (mometinib, fedratinib, pacritinib) han demostrado un control integral de los síntomas relacionados con la enfermedad, con una mejoría general de la calidad de vida. Este efecto se ha atribuido a la inhibición de moléculas mediadoras producidas por los mastocitos (IL-6, TNF-alfa, MCP-1).

En caso de fracaso en las medidas generales de tratamiento, se aconseja consultar a Dermatología. La fototerapia con luz ultravioleta B (UVB) de banda estrecha o PUVA, a razón de 2-3 sesiones a la semana, puede resultar de utilidad en casos seleccionados.

6.3.3. Manejo de otros síntomas

Los síntomas depresivos son frecuentes en pacientes con enfermedades crónicas, incluyendo

las NMP. Los niveles elevados de IL-6 y TNF-alfa en sangre se asocian con mayor riesgo de depresión. Un estudio reciente de la Clínica Mayo sobre 1.344 pacientes con NMP, aplicando el *Patient Health Questionnaire-2*, constató síntomas de depresión en un 23% de casos, que se asociaron con una menor edad y nivel de estudios, mayor estrés emocional, menor actividad física, tabaquismo y consumo de antidepresivos, analgésicos y ansiolíticos. Este grupo de enfermos presentó con mayor frecuencia un antecedente de trombosis, mayor prevalencia de anemia y una puntuación de *MNP-SAF TSS* más elevada.

Asimismo, los pacientes con NMP tienen mayor frecuencia de disfunción sexual que la población general (64% algún grado, 43% síntomas graves). La presencia de este problema se asocia a una calidad de vida reducida, con un impacto global (a nivel físico, social, cognitivo y emocional). Su frecuencia es mayor en pacientes >65 años, en aquellos con citopenias y requerimientos transfusionales y en los que reciben inmunomoduladores o esteroides. Como con los síntomas depresivos, la valoración y eventual tratamiento por otros especialistas resulta fundamental.

La eritromelalgia [del griego *erythros* (enrojecimiento), *melos* (extremidad) y *algos* (dolor)], es un síntoma consistente en extremidades distales enrojecidas y congestionadas, y una sensación de ardor dolorosa sobre todo en la planta y dedos del pie y las palmas o las yemas de los dedos de las manos. Pueden precederse por acroparestesias sentidas como unas sensaciones de picazón, hormigueo o ardor. Los ataques de quemazón doloroso se ven favorecidos o exacerbados por caminar, permanecer tiempo en bipedestación, hacer ejercicio o por calor ambiental o ropa o zapatos calurosos, y se alivian con el reposo, elevación y enfriamiento de la extremidad afectada. Estudios histopatológicos han revelado microtrombos arteriulares ricos en plaquetas con abundante depósito de factor de von Willebrand e inflamación endotelial. El tratamiento consiste habitualmente en AAS a dosis bajas (100 mg/día) y, cuando no se controla el síntoma, aumentar la dosis a dos veces al día (si el riesgo de sangrado no es alto).

Un mal control sintomático puede ser indicación de comenzar tratamiento citorreductor (primera línea) en pacientes con bajo riesgo trombótico. Sin embargo, sólo un 19-32% de los pacientes con TE o PV van a referir una mejoría clínicamente significativa de los síntomas tras el inicio de la citorreducción. En la PV, la sudoración nocturna y el prurito son los que mejor responden, con una mayor correlación entre la mejoría hematológica y sintomática. Finalmente, algunos pacientes refieren mejoría de los síntomas a través de la práctica del yoga o meditación.

6.4. EMBARAZO

La información sobre gestación proviene fundamentalmente de pacientes con TE y, en menor medida, de PV. El riesgo de complicaciones obstétricas es mayor que en la población general, sobre todo los abortos espontáneos (antes del primer trimestre). En un metaanálisis sobre 1.210 embarazos en 767 mujeres con NMP, la incidencia de pérdidas fetales fue del 28,7% (el 59% de ellas en el primer trimestre). Otras complicaciones observadas fueron el parto prematuro y

el retraso del crecimiento intrauterino (3%). De las complicaciones maternas, la más frecuente fue la preeclampsia (3,1%), seguida de trombosis (venosa 1,5%, arterial 1,3%), hemorragia (postparto 1,4%, otras 1,1%) y desprendimiento prematuro de placenta (1,2%).

No existen ensayos clínicos aleatorizados en este contexto, por lo que las recomendaciones están basadas en estudios retrospectivos y en opiniones de expertos.

6.4.1. Preconcepción

La hidroxycarbamida está contraindicada durante el embarazo por su potencial efecto teratógico y la anagrelida porque puede atravesar la barrera placentaria. No existen datos acerca del impacto de ruxolitinib en este contexto. Por tanto, es recomendable interrumpir dichos fármacos al menos 3 meses antes de la concepción y sustituirlos por interferón alfa pegilado.

Durante toda la gestación debe existir una estrecha vigilancia por parte del hematólogo y la colaboración de un obstetra con experiencia en embarazos de alto riesgo. Se recomienda control de los recuentos celulares y de los FRCV. Se debe clasificar el embarazo como de bajo o alto riesgo, según si presenta alguna de las condiciones descritas en la tabla 6.15.

Tabla 6.15. Definición de gestación de alto riesgo (al menos un criterio)
- Trombosis o hemorragia previa. - Complicaciones asociadas a embarazo previo: - 3 o más abortos inexplicados consecutivos de 1º trimestre. - 1 o más pérdidas fetales a partir del 2º trimestre. - Parto prematuro (de feto normal) secundario a preeclampsia grave, eclampsia o insuficiencia placentaria. - Desprendimiento de placenta u otra evidencia de disfunción placentaria (oligohidramnios, retraso del crecimiento intrauterino, recién nacido bajo peso). - Plaquetas $\geq 1500 \times 10^9/L$.
Modificado de Robinson and Harrison. Br J Haematol. 2020.

6.4.2. Manejo de la gestación

- Embarazo de bajo riesgo.
 - Existe correlación entre el empleo de AAS y un aumento de recién nacidos vivos. Diversos estudios han demostrado el papel protector del AAS en la prevención de las pérdidas fetales del primer trimestre en la TE, independientemente del genotipo. Por tanto, salvo contraindicación clínica, se recomienda dosis bajas de AAS a todas las pacientes durante el embarazo. Se deberá suspender dos semanas antes de la fecha probable de parto y sustituirlo por heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas, que se mantendrá durante las primeras 6 semanas del puerperio, salvo contraindicación.
 - En caso de recuento de plaquetas superior a $1.000 \times 10^9/L$ debe descartarse una EVWA. La EVWA suele mejorar a lo largo de la gestación conforme se reduce la cifra de plaquetas.

Se recomienda monitorizar los niveles de FVW en el tercer trimestre, dado que una actividad de FVW < 30% implica un riesgo de hemorragia elevado.

- En las pacientes con PV se deben realizar flebotomías para mantener el Htc en el rango apropiado para la edad gestacional: 0,31-0,41 (primer trimestre); 0,30-0,38 (2º trimestre); y 0,28-0,39 (3º trimestre). Se debe advertir sistemáticamente a las pacientes que no acepten suplementos de hierro sin la autorización del hematólogo, en cuyo caso se hará a bajas dosis y con control frecuente del Htc (cada 4 semanas). En gestantes sanas se considera déficit de hierro niveles de ferritina sérica inferiores a 25 µg/L durante el primer trimestre y a 20 µg/L en el segundo y tercero.
- Además de las ecografías de control de rutina, se recomienda eco-doppler de las arterias uterinas en la semana 20 con la finalidad de detectar un posible aumento del índice pulsátil medio, que es predictor de disfunción placentaria. Si este es superior a 1,4, habría que considerar la gestación como de alto riesgo, y por tanto, aumentar la frecuencia de controles y asociar HBPM e interferón alfa pegilado.
- Es importante evitar la deshidratación y la inmovilidad.
- En caso de factores de riesgo adicionales tales como trombofilia de riesgo alto sin ETEV previa, comorbilidades como enfermedades inflamatorias activas, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, diabetes tipo 1 con nefropatía o procedimientos quirúrgicos, considerar la adición de HBPM a dosis profilácticas.

• Embarazo de alto riesgo

Es necesario un abordaje individualizado.

- Se recomienda asociar al AAS, HBPM a dosis profilácticas durante todo el embarazo. Algunos autores recomiendan escalar la dosis en la semana 16 o en caso de trombosis previa durante la gestación. Las pacientes anticoaguladas previamente deberán recibir dosis terapéuticas con controles de actividad anti-Xa.
- El interferón alfa pegilado es el fármaco de elección cuando se precisa citorreducción. La dosis de inicio recomendada es 45 µg semanales sc con ajustes según recuentos celulares y tolerancia.

6.4.3. Parto

La HBPM debe suspenderse 12 horas antes del parto programado (24 horas si la dosis es terapéutica) o en caso de parto espontáneo, una vez haya comenzado este. La anestesia regional se podrá administrar pasadas, al menos, 12 horas de la última dosis de HBPM (24 horas si la dosis es terapéutica). La retirada del catéter no tendrá lugar hasta pasadas, al menos, 12 horas de la última dosis de HBPM. Se podrá reiniciar a las 4 horas de la retirada del catéter.

6.4.4. Postparto

En un metaanálisis donde se valoró el riesgo de ETEV en pacientes con TE no tratadas con

HBPM, la incidencia de trombosis fue del 2,5% anteparto y del 4,4% postparto. Así, se recomienda administrar a todas las pacientes HBPM a dosis profilácticas durante las 6 semanas siguientes al parto. Las pacientes que recibían AAS antes del embarazo, deberán reiniciarlo tras el parto, a las dosis previas, salvo riesgo hemorrágico alto. Las pacientes que recibían citorreducción previamente deberán retomarla inmediatamente tras el parto, siendo de elección el interferón alfa pegilado en caso de lactancia materna.

Debe controlarse la cifra de Htc y de plaquetas; estas últimas se recuperan rápidamente en el postparto. El grupo inglés realiza control de hemograma a las seis semanas post-parto.

El resumen de los aspectos más relevantes del manejo del embarazo en pacientes con NMP se muestra en la tabla 6.16.

6.5. CIRUGÍA

6.5.1. Valoración del riesgo trombótico y hemorrágico

Los datos de series retrospectivas muestran un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas y trombóticas en el postoperatorio de pacientes con NMP en comparación a la población general, lo que pone de manifiesto la necesidad de una adecuada citorreducción antes de la realización de procedimientos quirúrgicos.

En un estudio retrospectivo multicéntrico sobre 311 intervenciones en 255 pacientes con PV y TE, se observó una tasa de trombosis venosa del 5,1% en cirugía mayor y del 2,5% en cirugía menor, una tasa de trombosis arterial del 3,8% y de hemorragia mayor del 7,3%. En esta serie, el 74% de los pacientes recibía citorreducción o flebotomías antes de la cirugía y sólo una minoría no estaba en respuesta hematológica. La trombosis arterial fue más frecuente en la TE y en pacientes con más de un FRCV, mientras que la trombosis venosa fue más común en la PV que en la TE (7,7% vs 1,1%), incluso en respuesta completa/parcial (riesgo 5 veces mayor que los controles sin PV). Globalmente, la PV tuvo un mayor riesgo de complicaciones post-quirúrgicas.

El riesgo hemorrágico asociado a las NMP es multifactorial y se debe a las alteraciones en la función plaquetaria (potenciadas por el tratamiento antiagregante), a la profilaxis antitrombótica y a la existencia de una EVWA. Por ello, es fundamental realizar una anamnesis dirigida y descartar la presencia de EVWA y/o disfunción plaquetaria, independientemente del número de plaquetas, especialmente si el procedimiento programado es de alto riesgo hemorrágico.

EVWA

Se asocia principalmente a trombocitosis extrema, pero también puede presentarse en pacientes con NMP que tengan cifras plaquetarias más bajas. En la serie de Mohri y cols., el recuento plaquetario mediano en pacientes con NMP y EVWA fue de $980 \times 10^9/L$ (rango, $607-1305 \times 10^9/L$).

Tabla 6.16. Manejo del embarazo en las NMP

Preconcepción	- Información. - Valoración del riesgo. - Optimización de recuentos celulares. - Control de factores de riesgo cardiovascular. - En pacientes en tratamiento citorreductor con potencial teratogénico, suspenderlo y cambiar a interferón alfa.
Embarazo en general	- AAS a bajas dosis. Descartar EvWa. Suspender 2 semanas antes de fecha prevista del parto y sustituir por HBPM. - Sangrías en policitemia vera para mantener Htc según edad gestacional. - HBPM si factor de riesgo de trombosis adicional. - Eco-Doppler arterias uterinas en semana 20. - Evitar deshidratación e inmovilidad.
Embarazo de alto riesgo	- Todo lo anterior. - Interferón alfa. - HBPM (dosis profilácticas; terapéuticas si anticoagulación previa). - Aumento de controles fetales.
Parto	- Suspender HBPM 12h antes del parto (24h si dosis terapéuticas). - Anestesia regional mínimo 12h tras suspensión de HBPM (24h si dosis terapéuticas). - Reiniciar HBPM a las 4 horas de retirada del catéter.
Post-parto	- HBPM durante las 6 semanas postparto (dosis profilácticas). - Reiniciar AAS si la estaba recibiendo antes del embarazo. - Citorreducción si la estaba recibiendo antes del embarazo (si lactancia materna, interferón alfa de elección).

A su vez, en el estudio de Rottenstreich y cols., al comparar la EVWA en pacientes con TE y PV, los recuentos plaquetarios medianos fueron de $920 \times 10^9/L$ y $679 \times 10^9/L$, respectivamente.

Por ello, se recomienda realizar un estudio de diátesis hemorrágica en los pacientes con NMP que se someten a procedimientos quirúrgicos, especialmente si no reciben citorreducción y/o presentan trombocitosis $>600 \times 10^9/L$. Dicho estudio debe incluir la determinación de PFA, FVW antígeno y FVW funcional. La EVWA debe sospecharse cuando el PFA está alargado tanto tras estimulación con epinefrina como con ADP, y la ratio FVW actividad/FVW antígeno es $<0,7$. El análisis de los multímeros de FVW permite confirmar el diagnóstico al objetivar la pérdida de multímeros de elevado peso molecular. El riesgo de hemorragia suele ser clínicamente significativo cuando la actividad de FVW es inferior al 30%, por lo que esta alteración debe corregirse antes de someter al paciente a una cirugía programada.

6.5.2. Manejo perioperatorio

Las recomendaciones se basan en series retrospectivas y guías multidisciplinarias. Se recomienda hacer una aproximación individualizada considerando el tipo de cirugía, el tipo de NMP, los factores de riesgo individuales, los protocolos de profilaxis antitrombótica locales y el riesgo

tanto de trombosis como de sangrado. Para que esta valoración sea efectiva, es fundamental que el paciente esté informado sobre la importancia de consultar a su hematólogo en caso de una cirugía y que transmita esta necesidad a los demás profesionales sanitarios implicados.

En un estudio canadiense, se observó que un 25% de los hematólogos encuestados suspendía la citorreducción durante el perioperatorio por preocupación en relación con la cicatrización de las heridas o las citopenias que podría causar el tratamiento de la NMP. Sin embargo, no existe evidencia de que la citorreducción tenga un efecto negativo en la cicatrización de las heridas quirúrgicas y las citopenias pueden evitarse con la monitorización estrecha, por lo que esta práctica no está recomendada por los autores del presente manual.

6.5.2.1. Recomendaciones ante cirugía programada

- El paciente debería estar en RHC el día de la intervención (plaquetas $< 400 \times 10^9/L$, leucocitos $< 10 \times 10^9/L$, Htc $< 45\%$ en caso de PV). Para ello, se aconseja ajustar la dosis en aquellos pacientes que ya reciben citorreductores o iniciar citorreducción temporal con HU en los pacientes no tratados (idealmente, 12 semanas antes del procedimiento). En pacientes con trombocitosis el objetivo fundamental es reducir el riesgo hemorrágico, mientras que en pacientes con leucocitosis y/o eritrocitosis el objetivo es reducir el riesgo trombótico asociado a la cirugía (factor precipitante mayor de trombosis venosa).
- No se recomienda discontinuar la citorreducción. En relación con ruxolitinib, si fuera imprescindible su discontinuación, ésta debería realizarse gradualmente (1 o 2 semanas antes del procedimiento), debido al riesgo de reaparición de los síntomas.
- En caso de anemia, valorar la adición de eritropoyetina y/o suplementos de hierro de forma individualizada.
- Realizar profilaxis antitrombótica perioperatoria con heparina de bajo peso molecular (HBPM), según la pauta local recomendada para cada procedimiento. Asegurar deambulación precoz y, si no es posible, realizar una profilaxis antitrombótica más prolongada.
- En relación con la antiagregación pueden distinguirse distintas situaciones (tabla 6.17):
 - Cirugías o procedimiento de alto riesgo hemorrágico:
 - Profilaxis primaria: suspender el AAS (5-7 días antes de la cirugía) o el clopidogrel (5 días antes de la cirugía). Reiniciar antiagregación a las 24 horas del procedimiento, una vez asegurada la hemostasia.
 - Profilaxis secundaria: mantener el tratamiento con AAS a dosis bajas en todo momento, excepto en cirugía de muy alto riesgo hemorrágico (ver tabla 6.17), donde habría que suspenderlo 5-7 días antes. En pacientes tratados con clopidogrel o AAS a dosis altas, sustituir por AAS a dosis bajas 5-7 días antes.
 - Resto de cirugías o procedimientos invasivos:
 - Mantener la antiagregación, salvo que exista algún factor de riesgo hemorrágico individual que justifique la suspensión.

6.5.2.2. Recomendaciones ante cirugía urgente no postergable

- Suspender el tratamiento anticoagulante/antiagregante. Contactar con la Unidad de Hemostasia para valorar revertir la terapia anticoagulante y/o la necesidad de transfundir plaquetas.
- En caso de EVWA documentada o plaquetas $> 1.000 \times 10^9/L$:
 - TA: si logísticamente factible, dado que consigue normalizar la cifra de plaquetas de forma rápida y corregir la EVWA (ver capítulo 6.6).
 - Administrar desmopresina y tratamiento antifibrinolítico (local y/o sistémico). Este último como única intervención en cirugía menor no postergable.
 - Administrar concentrado de FVIII/FVII como profilaxis en cirugía de muy alto riesgo hemorrágico (tabla 6.17) o en complicaciones hemorrágicas que no respondan a las medidas iniciales.
- Manejo post-quirúrgico como en la cirugía programada.

6.6. INDICACIONES DE ERITROCITOAFÉRESIS Y TA EN LAS NMP

6.6.1. Justificación de la aféresis en NMP

6.6.1.1. EA de reducción

La viscosidad sanguínea aumenta significativamente cuando el Htc supera el 50%, causando síntomas y aumentando el riesgo de trombosis. En la PV es esencial mantener un Htc $\leq 45\%$ para corregir la hiperviscosidad, mejorar la perfusión tisular y reducir significativamente la mortalidad cardiovascular y los eventos trombóticos.

La EA es un procedimiento basado en la separación extracorpórea de los diferentes componentes sanguíneos, retirando exclusivamente los hematíes o glóbulos rojos (mediana volumen hematíes: 800 ml por procedimiento, rango: 350-1.000) y devolviendo el resto al paciente. La EA reduce el Htc de manera más eficiente y personalizada (considerando peso y talla del paciente) que la flebotomía manual, disminuyendo el número de procedimientos y aumentando el intervalo entre ellos. Ambos procedimientos son seguros y bien tolerados, con reacciones adversas raras y leves. Además, la EA presenta menor incidencia de efectos adversos hemodinámicos (mareo, hipotensión) porque mantiene al paciente isovolémico, crucial en caso de inestabilidad hemodinámica. Además de reducir el Htc a un objetivo prefijado ($<45\%$), disminuye levemente los leucocitos, aumenta la hepcidina y reduce significativamente la ferritina sérica y la saturación de transferrina. La deficiencia de hierro no debe tratarse, a menos que sea sintomática, para evitar el aumento de la masa eritroide. La EA no retira los factores de coagulación y mejora la función plaquetaria, reduciendo el riesgo trombótico. Los pacientes encuestados la prefieren por ser un procedimiento selectivo, menos repetitivo y molesto que la flebotomía, y con menos visitas hospitalarias.

6.6.1.2. TA reductora

Los mecanismos terapéuticos de la TA no están bien definidos. Se cree que mejora rápidamente los factores protrombóticos y los síntomas asociados a las plaquetas disfuncionales. Un ensayo

Tabla 6.17. Estratificación del riesgo hemorrágico de intervenciones quirúrgicas y procedimientos invasivos, según las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)

Riesgo alto	- Cualquier procedimiento con anestesia neuroaxial*. - Neurocirugía (intracraneal y espinal)*. - Intervención polo posterior de ojo*. - Cirugía cardíaca (<i>bypass</i>, recambio valvular). - Cirugía vascular mayor (reparación de aneurisma aórtico, <i>bypass</i> aorto-femoral). - Cirugía ortopédica mayor (fractura/reemplazo de cadera, rodilla, hombro). - Cirugía urológica: anastomosis, resección prostática, resección vesical, ablación tumoral, biopsia renal, nefrectomía, resección transuretral. - Cirugía gastrointestinal: anastomosis intestinal, resección de pólipo colónico, resección intestinal, CPRE, PEG. - Cirugía en órganos altamente vascularizados (riñón, bazo, hígado, biopsia prostática). - Cirugía mayor sobre gran extensión de tejido. - Cirugía oncológica, destacando resección de tumor sólido. - Cirugía plástica reconstructiva. - Cirugía torácica mayor (resección pulmonar). - Pericardiocentesis. - Polipectomía.
Riesgo bajo-moderado	- Procedimientos oftalmológicos: cataratas con anestesia peribulbar y resto de intervenciones. - Procedimientos dentales complejos: ≥ 3 extracciones, cordales, implantes. - Otras intervenciones de Cirugía General (cirugía laparoscópica, colecistectomía, reparación de hernia, cirugía hemorroidal). - Endoscopia gastrointestinal con biopsia. - Biopsias de médula ósea y ganglionar. - Broncoscopia +/- biopsia. - Coronariografía/cateterismo con abordaje femoral. - Otras intervenciones ortopédicas (artroscopia, mano, pie). - Otras intervenciones vasculares. - Cirugía dermatológica oncológica.
Riesgo mínimo	- Procedimientos dermatológicos menores: biopsia, queratosis, nevus y escisión de basocelular y escamoso por debajo de 3cm. - Procedimiento oftalmológico: intervención de cataratas con anestesia anterior (tópica). - Procedimientos dentales menores: ≤ 2 extracciones, endodancias, limpiezas, prótesis. - Implantación de dispositivos cardíacos (marcapasos, DAI). - Angiografía coronaria por abordaje radial. - Gastroscopia/colonoscopia sin biopsia. - Procedimientos con aguja fina: toracocentesis, paracentesis, artrocentesis.

*Muy alto riesgo hemorrágico.

clínico con 185 pacientes con NMP mostró una mediana de reducción del 45% en la cifra plaquetar, siendo más efectiva cuando las plaquetas basales eran $<1.500 \times 10^9/L$. Otra serie con 81 pacientes mostró una reducción del 26%. Normalizar el número de plaquetas es crucial para corregir la corta semivida de los multímeros de gran tamaño del FWW, especialmente en pacientes con EVWA. Sin embargo, la TA es sólo un tratamiento puente, siendo necesario el uso de terapia citorreductora para evitar el rebote plaquetario.

6.6.2. Indicaciones de aféresis

En líneas generales, la citoféresis reductora, y en particular la EA, es un procedimiento eficiente si el paciente presenta un índice de masa corporal (IMC) y volemia elevados, así como una gran diferencia entre el Htc inicial (Htc pre-aféresis: 50-55%) y el objetivo (Htc pos-aféresis <45%). La indicación de aféresis en NMP con Htc pre-aféresis <50% estaría justificada en ciertos casos (múltiples FRCV, síndrome de hiperviscosidad y/o antecedentes de trombosis).

6.6.2.1. Tratamiento agudo

EA de reducción:

- Hallazgo analítico de Htc amenazante para la vida (>60%), aun cuando el diagnóstico de NMP no esté filiado siempre que no se trate de una cardiopatía cianósica con shunt.
- Tratamiento de la hiperviscosidad sanguínea (dolor de cabeza, mareos, confusión, fatiga, mialgia, angina de pecho y/o disnea) de instauración aguda o características graves.
- Previo a una intervención quirúrgica urgente/emergente para minimizar las complicaciones trombo-hemorrágicas perioperatorias en el paciente con NMP de alto riesgo.
- Evento trombohemorrágico agudo asociado a eritrocitosis no controlada o sin respuesta a la citorreducción.
- Prevenir la recurrencia de evento trombo-hemorrágico en pacientes con eritrocitosis no controlada.

En estas indicaciones con un solo procedimiento se disminuye de manera rápida la masa eritroide (Htc <42-45%).

TA reductora:

- Hallazgo analítico de trombocitosis extrema ($>1.000-1.500 \times 10^9/L$) en paciente con NMP hemodinámicamente inestable.
- Previo a una intervención quirúrgica urgente/emergente (especial interés la esplenectomía) en el paciente con NMP de alto riesgo, para minimizar las complicaciones trombo-hemorrágicas perioperatorias y evitar la trombocitosis de rebote (esplenectomía).
- Evento trombohemorrágico agudo asociado a trombocitosis no controladas o sin respuesta a la citorreducción.
- Prevenir la recurrencia de evento trombo-hemorrágico en pacientes con trombocitosis no controladas.

6.6.2.2. Tratamiento crónico y/o mantenimiento

- EA como alternativa terapéutica a flebotomía en las siguientes indicaciones:
 - Pacientes de edad avanzada y/o con comorbilidades (cardiopatía, arritmias).
 - Pacientes de bajo peso (<50 kg) y/o con mala tolerancia a las flebotomías.
 - Elevado número de flebotomías (5-6 flebotomías/año) para lograr el control de Htc y de los síntomas (siempre y cuando no cumpla criterios de inicio de tratamiento

citorreductor). Asimismo, de cara a mejorar la calidad de vida y mantener una vida laboral satisfactoria, siempre y cuando no esté indicado el tratamiento citorreductor.

- EA para controlar el Htc o la sintomatología (síndrome de hiperviscosidad) cuando la citorreducción esté contraindicada, no haya respuesta hematológica y /o negativa del paciente a su ingesta.
- TA en pacientes con trombocitosis extrema, EVWA y/o clínica microvascular cuando la citorreducción esté contraindicada, no haya respuesta hematológica y /o negativa del paciente a su ingesta.
- Durante el embarazo, la EA puede ser una alternativa a las flebotomías en pacientes de bajo riesgo y un complemento para lograr el control del Htc en pacientes de alto riesgo tratadas con interferón pegilado. En la TE, la TA puede ser de ayuda en pacientes de bajo riesgo con trombocitosis extrema o EVWA, así como en pacientes de alto riesgo resistentes o intolerantes a tratamiento citorreductor con interferón pegilado.
- Prevenir la recurrencia de evento trombohemorrágico en pacientes con trombocitosis y/o eritrocitosis no controladas.

No existe una pauta definida en el tratamiento crónico. Se recomienda un régimen individualizado y consensuado entre la unidad clínica y el servicio de transfusión.

6.7. BIBLIOGRAFIA

6.1. CONTROL DE LOS FRCV

- Leiva O, Hobbs G, Ravid K, Libby P. Cardiovascular Disease in Myeloproliferative Neoplasms: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2022;4(2):166-182. Published 2022 Jun 21. doi:10.1016/j.jaccao.2022.04.002.
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes [published correction appears in *Eur Heart J.* 2023 Dec 21;44(48):5060. doi: 10.1093/eurheartj/ehad774.] [published correction appears in *Eur Heart J.* 2024 Feb 16;45(7):518. doi: 10.1093/eurheartj/ehad857.]. *Eur Heart J.* 2023;44(39):4043-4140. doi:10.1093/eurheartj/ehad192.
- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension [published correction appears in *Eur Heart J.* 2025 Apr 7;46(14):1300. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf031.]. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [published correction appears in *Eur Heart J.* 2022 Nov 7;43(42):4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458.]. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.

6.2. TROMBOSIS EN NMP

- Arachchillage DR, Laffan M. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(6):604-611. doi:10.1055/s-0039-1693477.
- Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia.* 2018;32(5):1057-1069. doi:10.1038/s41375-018-0077-1.
- Baysal M, Bayrak M, Eşkazan AE. Current evidence on the use of direct oral anticoagulants in patients with myeloproliferative neoplasm: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2023;16(2):131-140. doi:10.1080/17474086.2023.2174515.
- Benevolo G, Marchetti M, Melchio R, et al. Diagnosis and Management of Cardiovascular Risk in Patients with Polycythemia Vera. *Vasc Health Risk Manag.* 2023;19:765-778. Published 2023 Nov 22. doi:10.2147/VHRM.S429995.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes [published correction appears in *Eur Heart J.* 2024 Apr 1;45(13):1145. doi: 10.1093/eurheartj/ehad870.]. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
- Finazzi G, De Stefano V, Barbui T. Splanchic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018;8(7):64. Published 2018 Jun 26. doi:10.1038/s41408-018-0100-9.
- Hamulyák EN, Daams JG, Leebeek FWG, et al. A systematic review of antithrombotic treatment of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood Adv.* 2021;5(1):113-121. doi:10.1182/bloodadvances.2020003628.

- Huang J, Zhang P, Shen F, et al. Prediction of acute coronary syndrome in patients with myeloproliferative neoplasms. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1369701. Published 2024 Jun 25. doi:10.3389/fcvm.2024.1369701.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report [published correction appears in *Chest.* 2016 Oct;150(4):988. doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1442.]. *Chest.* 2016;149(2):315-352. doi:10.1016/j.chest.2015.11.026.
- Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023;41(16):3063-3071. doi:10.1200/JCO.23.00294.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
- Leiva O, Jenkins A, Rosovsky RP, Leaf RK, Goodarzi K, Hobbs G. Risk Factors for Death or Cardiovascular Events after Acute Coronary Syndrome in Patients with Myeloproliferative Neoplasms. *Hematol Rep.* 2023;15(2):398-404. Published 2023 Jun 7. doi:10.3390/hematolrep15020040.
- Liu A, Naymagon L, Tremblay D. Splanchic Vein Thrombosis in Myeloproliferative Neoplasms: Treatment Considerations and Unmet Needs. *Cancers (Basel).* 2022;15(1):11. Published 2022 Dec 20. doi:10.3390/cancers15010011.
- Martinelli I, De Stefano V, Carobbio A, et al. Cerebral vein thrombosis in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. An European Leukemia Net study. *Am J Hematol.* 2014;89(11):E200-E205. doi:10.1002/ajh.23809.
- Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J.* 2024;45(36):3538-3700. doi:10.1093/eurheartj/ehae179.
- McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2019;184(2):161-175. doi:10.1111/bjh.15647.
- Oyama N, Iwamoto T, Doyu K, et al. JAK2 V617F Mutation and Large Cerebral Artery Disease in Patients with Myeloproliferative Neoplasms. *J Atheroscler Thromb.* 2023;30(12):1917-1926. doi:10.5551/jat.64118.
- Pasquer H, Daltro de Oliveira R, Vasseur L, et al. Distinct clinico-molecular arterial and venous thrombosis scores for myeloproliferative neoplasms risk stratification. *Leukemia.* 2024;38(2):326-339. doi:10.1038/s41375-023-02114-5.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.

- Tefferi A, Barbui T. Aspirin use in essential thrombocythemia: Once-daily or twice-daily or not at all?. *Am J Hematol.* 2024;99(8):1450-1453. doi:10.1002/ajh.27369.
- Wen S, Zhang W, Fei Y, et al. Risk factors for ischemic stroke in patients with Philadelphia chromosome (Ph)-negative myeloproliferative neoplasms. *J Clin Neurosci.* 2024;125:159-166. doi:10.1016/j.jocn.2024.05.025.

6.3. CONTROL DE SÍNTOMAS EN LAS NMP

- Bradford A, Young K, Whitechurch A, Burbury K, Pearson EJM. Disabled, invisible and dismissed-The lived experience of fatigue in people with myeloproliferative neoplasms. *Cancer Rep (Hoboken).* 2023;6(1):e1655. doi:10.1002/cnr2.1655.
- Eckert R, Huberty J, Gowin K, Mesa R, Marks L. Physical Activity as a Nonpharmacological Symptom Management Approach in Myeloproliferative Neoplasms: Recommendations for Future Research. *Integr Cancer Ther.* 2017;16(4):439-450. doi:10.1177/1534735416661417.
- 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 [published correction appears in *J Clin Oncol.* 2012 Dec 20;30(36):4590. Ferarri, Maria L [corrected to Ferrari, Maria LJ]. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4098-4103. doi:10.1200/JCO.2012.42.3863.
- Goulart H, Mascarenhas J, Tremblay D. Low-risk polycythemia vera and essential thrombocythemia: management considerations and future directions. *Ann Hematol.* 2022;101(5):935-951. doi:10.1007/s00277-022-04826-7.
- Gowin K, Langlais BT, Kosiorek HE, et al. The SIMM study: Survey of integrative medicine in myeloproliferative neoplasms. *Cancer Med.* 2020;9(24):9445-9453. doi:10.1002/cam4.3566.
- Huberty J, Eckert R, Larkey L, Joeman L, Mesa R. Experiences of Using a Consumer-Based Mobile Meditation App to Improve Fatigue in Myeloproliferative Patients: Qualitative Study. *JMIR Cancer.* 2019;5(2):e14292. Published 2019 Jul 22. doi:10.2196/14292.
- Marchetti M, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Appropriate management of polycythemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol.* 2022;9(4):e301-e311. doi:10.1016/S2352-3026(22)00046-1.
- Mesa R, Palmer J, Eckert R, Huberty J. Quality of Life in Myeloproliferative Neoplasms: Symptoms and Management Implications. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021;35(2):375-390. doi:10.1016/j.hoc.2020.12.006.
- Mesa RA, Harrison C, Palmer JM, et al. Patient-reported Outcomes and Quality of Life in Anemic and Symptomatic Patients With Myelofibrosis: Results From the MOMENTUM Study. *Hemasphere.* 2023;7(11):e966. Published 2023 Oct 24. doi:10.1097/HS9.0000000000000966.
- Niscola P, Efficace F, Abruzzese E. Sexual health in patients with hematological malignancies: a neglected issue. *Support Care Cancer.* 2018;26(6):1699-1701. doi:10.1007/s00520-018-4124-2.
- Padnos L, Scherber R, Geyer H, et al. Depressive symptoms and myeloproliferative neoplasms: Understanding the confounding factor in a complex condition. *Cancer Med.*

2020;9(22):8301-8309. doi:10.1002/cam4.3380. Surapaneni P, Scherber RM. Integrative Approaches to Managing Myeloproliferative Neoplasms: the Role of Nutrition, Exercise, and Psychological Interventions. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14(3):164-170. doi:10.1007/s11899-019-00516-w.

- Tremblay D, Mesa R. Addressing symptom burden in myeloproliferative neoplasms. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2022;35(2):101372. doi:10.1016/j.beha.2022.101372.
- Win H, Russell S, Wertheim BC, et al. Mobile App Intervention on Reducing the Myeloproliferative Neoplasm Symptom Burden: Pilot Feasibility and Acceptability Study. *JMIR Form Res.* 2022;6(3):e33581. Published 2022 Mar 31. doi:10.2196/33581.

6.4. EMBARAZO

- Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):761-770. doi:10.1200/JCO.2010.31.8436.
- Gangat N, Singh A, Ilyas R, et al. Aspirin therapy is associated with a lower risk of pregnancy loss in both JAK2- and CALR-mutated essential thrombocythemia-A Mayo Clinic study of 200 pregnancies. *Am J Hematol.* 2024;99(10):1862-1869. doi:10.1002/ajh.27416.
- Gangat N, Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms and pregnancy: Overview and practice recommendations. *Am J Hematol.* 2021;96(3):354-366. doi:10.1002/ajh.26067.
- Griesshammer M, Sadjadian P, Wille K. Contemporary management of patients with BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms during pregnancy. *Expert Rev Hematol.* 2018;11(9):697-706. doi:10.1080/17474086.2018.1506325.
- Maze D, Kazi S, Gupta V, et al. Association of Treatments for Myeloproliferative Neoplasms During Pregnancy With Birth Rates and Maternal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(10):e1912666. Published 2019 Oct 2. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.12666.
- McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2019;184(2):161-175. doi:10.1111/bjh.15647.
- Mei Z, Addo OY, Jefferds MED, Flores-Ayala RC, Brittenham GM. Physiologically based trimester-specific serum ferritin thresholds for iron deficiency in US pregnant women. *Blood Adv.* 2024;8(14):3745-3753. doi:10.1182/bloodadvances.2024013460.
- Robinson S, Ragheb M, Harrison C. How I treat myeloproliferative neoplasms in pregnancy. *Blood.* 2024;143(9):777-785. doi:10.1182/blood.2023020729.
- Robinson SE, Harrison CN. How we manage Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms in pregnancy. *Br J Haematol.* 2020;189(4):625-634. doi:10.1111/bjh.16453.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 37a. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. April 2015.
- Skeith L, Carrier M, Robinson SE, Alimam S, Rodger MA. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2017;129(8):934-939. doi:10.1182/blood-2016-09-728006.

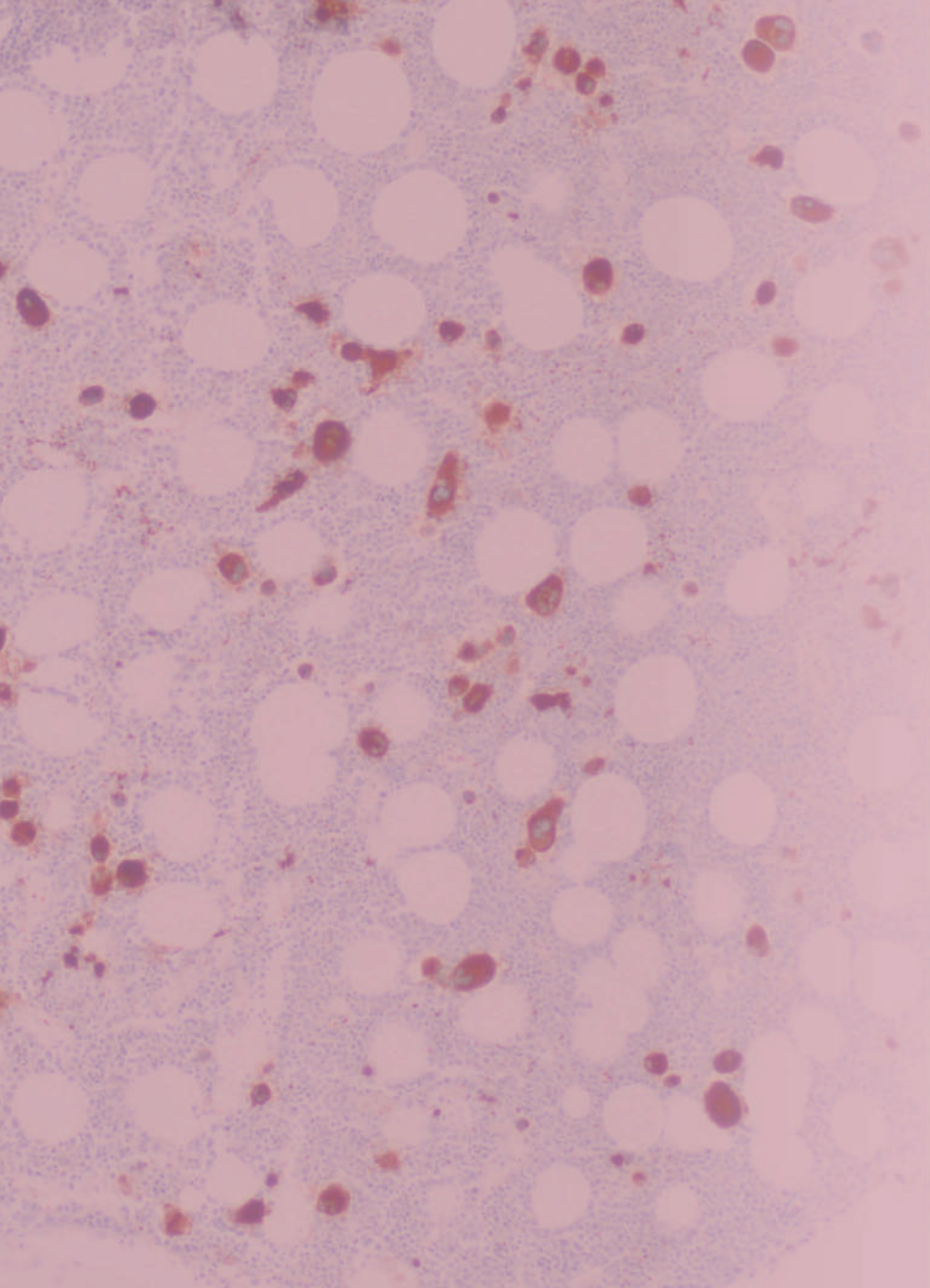
6.5. CIRUGÍA

- Andreescu M, Andreescu B. A Review About the Assessment of the Bleeding and Thrombosis Risk for Patients With Myeloproliferative Neoplasms Scheduled for Surgery. *Cureus*. 2024;16(3):e56008. Published 2024 Mar 12. doi:10.7759/cureus.56008.
- Appellmann I, Kreher S, Parmentier S, et al. Diagnosis, prevention, and management of bleeding episodes in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: recommendations by the Hemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) and the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH). *Ann Hematol*. 2016;95(5):707-718. doi:10.1007/s00277-016-2621-2.
- Boddu P, Falchi L, Hosing C, Newberry K, Bose P, Verstovsek S. The role of thrombocytapheresis in the contemporary management of hyperthrombocytosis in myeloproliferative neoplasms: A case-based review. *Leuk Res*. 2017;58:14-22. doi:10.1016/j.leukres.2017.03.008.
- Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol*. 2008;140(5):496-504. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06968.x.
- Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, et al. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia*. 2012;26(4):716-719. doi:10.1038/leu.2011.258.
- Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica*. 2020;105(8):2032-2037. doi:10.3324/haematol.2020.255117
- Gerds AT, Dao KH. Polycythemia Vera Management and Challenges in the Community Health Setting. *Oncology*. 2017;92(4):179-189. doi:10.1159/000454953.
- Jones E, Dillon B, Swan D, Thachil J. Practical management of the haemorrhagic complications of myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol*. 2022;199(3):313-321. doi:10.1111/bjh.18322.
- Kreher S, Ochsenschlaeger S, Trappe RU, et al. Prophylaxis and management of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms: consensus statement of the Haemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHÖ) and Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH e.V.). *Ann Hematol*. 2014;93(12):1953-1963. doi:10.1007/s00277-014-2224-8.
- Marjancu D, Carmichael J, Andrick BJ, Oxenberg J. Stopping Oral Chemotherapy Agents With a High Bleeding Risk Before and After Minor Surgical Procedures. *J Hematol Oncol Pharm*. 2023;13(3):140-4.
- Mohri H, Motomura S, Kanamori H, et al. Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome [published correction appears in *Blood* 1999 Jan 1;93(1):413]. *Blood*. 1998;91(10):3623-3629.
- Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171-354. doi:10.1002/jca.21705.

- Rottenstreich A, Kleinstern G, Krichevsky S, Varon D, Lavie D, Kalish Y. Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Intern Med*. 2017;41:49-54. doi:10.1016/j.ejim.2016.11.011.
- Ruggeri M, Rodeghiero F, Tosetto A, et al. Postsurgery outcomes in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: a retrospective survey. *Blood*. 2008;111(2):666-671. doi:10.1182/blood-2007-07-102665.
- Spiers J, Mahdi D, Saunders C, McLornan DP. Myeloproliferative neoplasms. *Mol Hematol*. 2024;99-111. doi:10.1002/9781394180486.ch7.
- Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1966-1972. doi:10.1111/jth.14598.
- Szuber N, Dagenais-Bellefeuille S, Tanguay M, et al. Perioperative Outcomes and Management in Patients with Myeloproliferative Neoplasms: A Multicentric Retrospective Analysis of 354 Surgical Interventions. *Blood*. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):3183-3183. doi:10.1182/blood-2023-188259.
- Szuber N, Toliopoulos P, Busque L, et al. Perioperative management of myeloproliferative neoplasms: A pan-Canadian physician survey and international expert opinion. *Am J Hematol*. 2022;97(12):E466-E469. doi:10.1002/ajh.26739.
- Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganzer A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood*. 2011;117(25):6777-6785. doi:10.1182/blood-2010-11-297580.

6.6. INDICACIONES DE EA Y TA EN LAS NMP

- Jiang H, Jin Y, Shang Y, et al. Therapeutic Plateletpheresis in Patients With Thrombocytosis: Gender, Hemoglobin Before Apheresis Significantly Affect Collection Efficiency. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:762419. Published 2021 Dec 24. doi:10.3389/fmed.2021.762419.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368(1):22-33. doi:10.1056/NEJMoa1208500.
- Marchioli R, Vannucchi AM, Barbui T. Treatment target in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013;368(16):1556. doi:10.1056/NEJMc1301262.
- Nguyen TH, Bach KQ, Vu HQ, Nguyen NQ, Duong TD, Wheeler J. Therapeutic thrombocytapheresis in myeloproliferative neoplasms: A single-institution experience. *J Clin Apher*. 2021;36(1):101-108. doi:10.1002/jca.21847.
- Rombout-Sestriénková E, Nieman FH, Essers BA, et al. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the initial treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized trial. *Transfusion*. 2012;52(3):470-477. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03292.x.
- Rusak T, Ciborowski M, Uchimiak-Owiczko A, Piszcz J, Radziwon P, Tomasiak M. Evaluation of hemostatic balance in blood from patients with polycythemia vera by means of thromboelastography: the effect of isovolemic erythrocytapheresis. *Platelets*. 2012;23(6):455-462. doi:10.3109/09537104.2011.633178.



7 EOSINOFILIAS Y NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS INFRECIENTES

Gonzalo Carreño Gómez-Tarragona

Hematología y Hemoterapia

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Marta Garrote Ordeig

Hematología y Hemoterapia

Hospital Clínic, Barcelona

Manuel Pérez Encinas

Hematología y Hemoterapia

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Elena Sebastián Pérez

Hematología y Hemoterapia

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid

7. EOSINOFILIAS Y NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS INFRECIENTES

7.1. NEOPLASIAS MIELOIDES/LINFÓIDES CON REORDENAMIENTOS ESPECÍFICOS

7.1.1. Diagnóstico

El término “Neoplasias mieloides/linfoideas con eosinofilia y genes de fusión tirosina cinasa” (NML-Eo-TK) es la denominación de la OMS y de la ICC para este grupo de enfermedades. Comprenden un grupo de neoplasias mieloides y/o linfoideas, típicamente asociadas con eosinofilia, que resultan de la formación de un gen de fusión que afecta a una oncoproteína tirosina cinasa, cuya activación desregulada induce señales de proliferación y supervivencia celular. Los genes de fusión afectan a *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2*, *FLT3*, o *ABL1*.

Criterios diagnósticos: neoplasia mieloides y/o linfoide, usualmente con prominente eosinofilia, y demostración por FISH, PCR o NGS de alguno de los reordenamientos mostrados en la tabla 7.1.

Tabla 7.1. Genes de fusión en NML-Eo-TK*	
Tirosina cinasa	Fusión con
PDGFRA (4q12)	FIP1L1 (4q12). Otros: BCR (22q11.23); ETV6 (12p13); KIF5B (10p11); CDK5RAP2 (9q33); STRN (2p24); TNKS2 (10q23); FOXP1 (3p14).
PDGFRB (5q31-33)	ETV6 (12p13). Otros: SPTBN1 (2p16); TPM3 (1q21); PDE4DIP (1q22); SPDR (2q32); WDR48 (3p22); GOLGA4 (3p22); GOLGB1 (3q12); PRKG2 (4q21); DIAPH1 (5q31); TNIP1 (5q33); KANK1 (9p24); SART3 (12q23); CEP85L (6q22); CCDC6 (10q21); GIT2 (12q24); NDEL1 (17p13); HIP1 (7q11); GPIAP1 (11p13); NIN (14q24); SPECC1 (17p11); ERC1 (12p13); TRIP11 (14q32); DTD1 (20p11); RABEP1 (17p13); MYO18A (17q11); MPRIP (17p11); NDE1 (16p13); TP53BP1 (15q22); CPSF6 (12q15); BIN2 (12q13); CCDC88C (14q32).
FGFR1 (8p11-12)	ZMYM2 (13q12). Otros: FGFR1OP (6q27); CNTRL (9q33); LRRFIP1 (2q37); RANBP2 (2q13); SQSTM1 (5q35); CUX1 (7q22); TRIM24 (7q34); TPR1 (1q25); HERV-K (19q13); FGFR1OP2 (12p11); BCR (22q11); MYO18A (17q11); PCM1 (8p21); CPSF6 (12q15); TFG (3q12).
JAK2 (9p24)	PCM1 (8p21). Otros: ETV6 (12p13); BCR (22q11).
FLT3 (13q12)	ETV6 (12p13). Otros: SPTBN1 (2p16); GOLGB1 (3q12); TRIP11 (14q32); NTRK3 (15q25); LYN (8q12); SYK (9q22).
ABL1 (9q34)	ETV6 (12p13).
Otros (WHO 2022)	ETV6::FGFR2; ETV6::LYN; ETV6::NTRK3; RANBP2::ALK; BCR::RET; FGFR1OP::RET.

* En las LAL-B, BCR::ABL like, son frecuentes los reordenamientos en *PDGFRA/B*, *FGFR1* y *JAK2* pero si no hay historia previa o simultánea de una NMP en principio se deben diagnosticar como LAL-B y no como NML-Eo-TK.

* Algunos de estos reordenamientos pueden emerger en la fase blástica de una NMP, sin estar presentes al diagnóstico. Estos casos quedan excluidos de las NML-Eo-TK, pero podrían igualmente beneficiarse de tratamiento con un ITC.

El reto del diagnóstico es grande por la rareza de estas enfermedades y su variabilidad clínica, morfológica y genética. La sospecha suele venir por la eosinofilia en sangre o por la citogenética característica. En las tablas 7.2 y 7.3 se sugiere el proceso de estudio, que siempre hay que individualizar. Este capítulo no aborda de modo global el estudio de las eosinofilias, para lo cual recomendamos guías y revisiones específicas.

Tabla 7.2. Estudio de un paciente con posible NML-Eo-TK*
- Historia clínica y examen físico, en particular esplenomegalia y adenopatías. - Hemograma con frotis: describir displasia, monocitosis, blastos, precursores inmaduros, eosinófilos. - Bioquímica sérica completa con LDH, vitamina B12 y triptasa sérica, troponina, NT-proBNP, IgE. - Aspirado y biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica al menos para mastocitos (triptasa, CD25, CD2, CD117) y precursores (CD34). Detallada descripción de la celularidad, número y morfología de los megacariocitos, fibrosis medular, infiltrados de mastocitos, eosinófilos, blastos, displasia. - Citometría en MO y SP: fenotipo de los blastos (B, T, mieloides o mixtos). En SP buscar clones linfocitarios T (lo cual sugiere una variante linfocitaria del SHE). - Si adenopatías: biopsia nodal, para estudio anatomopatológico con IHQ. Valorar estudios genéticos y citometría nodal. Biopsias de otros órganos afectados. - Estudios genéticos en SP y/o MO (tabla 7.1 y 7.3). - Estadíaje: TC o TC-PET para enfermedad extramedular, como las adenopatías. - Evaluación de daño orgánico por la eosinofilia (sobre todo daño cardíaco y pulmonar en las NML PDGFRA/B): Rx tórax, troponina, NT-proBNP, ECG, TC tórax-abdomen, ecocardiografía transtorácica, RMN cardíaca, pruebas de función respiratoria, endoscopia digestiva, biopsia cutánea, biopsia hepática, electromiografía etc.
*Datos de sospecha de una eosinofilia clonal: frotis atípico, aumento de triptasa o de vitamina B12, citopenias, esplenomegalia, adenopatías. La secuencia de estudios se debe individualizar según la sospecha.

Tabla 7.3. Estudios genéticos cuando se sospecha una NML-Eo-TK*
- RT-PCR para BCR::ABL1 y FIP1L1::PDGFRA. PCR para mutaciones JAK2V617F, CALR, MPL, c-KITD816V. - Cariotipo en MO. Algunos reordenamientos son crípticos, el más característico es el FIP1L1::PDGFRA. En las demás formas el cariotipo suele ser anormal y orienta hacia el diagnóstico**. - FISH con sondas para 4q12 (PDGFRA); 5q31-33 (PDGFRB); 8p11-12 (FGFR1); 9p24 (JAK2), 9q34 (ABL1); 13q12 (FLT3). Preferiblemente en MO, pero la SP puede ser válida. - Si presentación como leucemia aguda: panel FISH o PCR para las LMA asociadas a eosinofilia como la t(8;21), inv(16), t(16;16), o las LAL-B con eosinofilia como la t(5;14) (q31;q32). - NGS en DNA: panel mieloides (en algunos casos también linfoide). Muestra SP o MO. - NGS en RNA para genes de fusión. Muestra SP o MO.
*La secuencia de estudios puede individualizarse. El reordenamiento PDGFRA es el 75-80% de todas las NML-Eo y entre estas la mayoría son FIP1L1::PDGFRA. La segunda entidad son las PDGFRB, el resto son excepcionales. La disponibilidad de NGS simplifica la secuencia de estudios.
**Las anomalías citogenéticas en 4q12, 5q31-33, 8p11-12, 9p24, 9q34 o 13q12 deben poner en alerta de una posible NMP-Eo-TK, pero siempre precisa confirmación molecular.

Presentación clínica: pueden debutar como una LEC, HE, SHE, NMP, SMD, una NMP/Mielodisplásica, una Mastocitosis Sistémica, una Leucemia Aguda Mieloblástica, y/o una Leucemia Aguda Linfoblástica o Linfoma Linfoblástico. El fenotipo de los blastos en sangre y médula suele ser

mieloide, pero puede ser linfoide, y el linfoma suele ser de línea T, pero puede ser B. El fenotipo predominante de los blastos puede ser distinto en SP/MO que en los ganglios. En esta compleja presentación la eosinofilia es lo que hace pensar en una NML-Eo-TK, pero la eosinofilia puede pasar desapercibida en un contexto de monocitosis, mielema y blastosis, o incluso puede no haber eosinofilia porcentual ni absoluta. El fenotipo mixto o ambiguo de los blastos también debe hacernos sospechar una NML-Eo-TK. La neoplasia mieloide y la linfoide pueden estar ambas desde el diagnóstico o aparecer de modo secuencial. En las eosinofilias clonales puede haber daño orgánico debido a la infiltración por eosinófilos similar a un SHE. Este daño debe buscarse de modo expreso en las formas con reordenamiento en *PDGFRA* y *PDGFRB*, mientras que en las demás formas dependerá de la sospecha clínica.

Síntomas y exploración: claro predominio en varones, sobre todo en las formas con reordenamiento *PDGFRA* y *PDGFRB*. Los síntomas son los propios de un proceso neoplásico (sintomatología constitucional), pero también pueden ser los de un SHE. En la exploración física los hallazgos más característicos son la hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías.

Datos analíticos: el hemograma habitualmente presenta datos de una NMP, con leucocitosis, mielema, monocitosis, eosinofilia, blastos, anemia, trombocitopenia o trombocitosis. En la bioquímica sérica suele haber aumento de LDH, vitamina B12 y triptasa.

BMO: suele mostrar rasgos propios de una NMP como hiper celularidad, eosinofilia, megacariocitos atípicos, aumento de células inmaduras, aumento de mastocitos y aumento de la fibrosis.

Citometría e inmunohistoquímica: son técnicas imprescindibles para el estudio de los blastos.

Estudios genéticos: es imprescindible demostrar el gen de fusión (tabla 7.1) para el diagnóstico correcto. El cariotipo es importante, pero se requiere confirmar el reordenamiento (gen de fusión) por FISH, PCR o NGS. Ninguna técnica por sí sola garantiza el diagnóstico genético en todos los casos. El estudio genético clásico se basa en el cariotipo y la FISH, pero la NGS sobre RNA (NGS-RNAseq) para genes de fusión es muy útil y altamente recomendable. En las formas menos frecuentes el diagnóstico es casi imposible sin NGS-RNAseq. La NGS-DNAseq identifica mutaciones adicionales en un 20-50% de los casos, la mayoría en los genes *ASXL1*, *BCOR*, *DNMT3A*, *ETV6*, *STAG2*, *SRSF2*, o *RUNX1*. El significado pronóstico de estas mutaciones no está claro. La mutación en *RUNX1* es muy frecuente (80%) en la neoplasia *FGFR1*. Otras técnicas también pueden ser útiles como la WGS o el mapeo óptico genómico.

7.1.2. Estadificación y pronóstico

Estadificación: a) determinar la extensión de la enfermedad, es decir la afectación de SP, de MO y la posible enfermedad extramedular, lo cual además de una BMO puede requerir estudios de imagen y biopsias ganglionares o de otros órganos; b) clasificar como fase crónica o fase blás-

tica; c) determinar en cada compartimento la línea afecta, lo cual implica estudio por citometría y/o inmunohistoquímica.

Formas de presentación: en base al porcentaje de blastos en SP o MO y a la presencia o no de enfermedad extramedular se reconocen 5 formas de presentación: a) Fase crónica en SP/MO (blastos < 20%) sin enfermedad extramedular; b) Fase crónica en SP/MO con enfermedad extramedular; c) Fase blástica ($\geq 20\%$) en SP/MO sin enfermedad extramedular; d) Fase blástica en SP/MO con enfermedad extramedular; y e) solo enfermedad extramedular (sin expresión neoplásica en SP ni MO). La crisis blástica se define por blastos $\geq 20\%$ en SP o MO. La enfermedad extramedular más habitual es el linfoma linfoblástico que puede ser B, o T, pero también lo es un sarcoma en hueso, faringe, cerebro u otros órganos. No hay una definición de fase acelerada.

El 25% de los pacientes se presentan al diagnóstico en fase blástica, bien como criterio blástico en SP/MO o como enfermedad extramedular. El fenotipo de los blastos es predominantemente mieloide en el 61% y en el resto es linfoide. En la mitad de los casos el fenotipo de los blastos en la SP/MO y en la enfermedad extramedular es distinto.

Pronóstico: son enfermedades agresivas y sin un tratamiento adecuado evolucionan a una fase blástica. Imatinib ha cambiado la evolución de las NML-Eo-TK con reordenamiento *PDGFRA* y *PDGFRB*, con un pronóstico excelente en la mayoría de los pacientes, incluso en aquellos con criterios de fase blástica. El daño cardíaco por la eosinofilia suele ser irreversible, y si es severo puede condicionar la supervivencia, de ahí la importancia de hacer un diagnóstico precoz. El pronóstico en las NML-Eo-TK sin reordenamientos en *PDGFRA* o *PDGFRB* es malo y solo el TPH alógeno ha demostrado largas supervivencias.

El Alo-TPH: el grupo EBMT recomienda el Alo TPH en las NML asociadas con *FGFR1*, *JAK2*, *FLT3* y *ABL1*, después de reducir la carga tumoral con un inhibidor de tirosina cinasas. En las NML *FGFR1* y *ETV6-ABL1* con respuesta profunda a pemigatinib o dasatinib-nilotinib, y con alto riesgo de muerte asociada al trasplante, se puede optar diferir el Alo-TPH hasta que se observe algún signo de pérdida de respuesta. En el caso de las NML *PDGFRA/B* solo se recomienda en caso de resistencia a imatinib. En el paciente joven con una NML *PDGFRA/B* que debuta en fase blástica también podría considerarse un Alo TPH después de haber alcanzado una respuesta con imatinib. En todos los casos hay que hacer una cuidadosa valoración de la función cardíaca y pulmonar para determinar la elegibilidad al Alo TPH y para adaptar la plataforma del TPH. Después del TPH se recomienda una monitorización molecular. No se establecen indicaciones sobre inhibidores de tirosina cinasas de mantenimiento post Alo TPH.

Criterios de respuesta: se han definido criterios de respuesta para los ensayos clínicos, pero su aplicación en la práctica clínica es compleja. En general, la evaluación de la respuesta en SP/MO se hace por FISH, o si es posible por una PCR cuantitativa, y la enfermedad extramedular por técnicas de imagen.

7.1.3. Neoplasia mieloide/linfoide con reordenamiento *PDGFRA*

El 5-10% de las HE aparentemente idiopáticas son positivas para *FIP1L1::PDGFRA*. Lo más habitual es la presentación como una NMP en fase crónica, con eosinofilia, y en ocasiones con adenopatías. Pueden debutar en fase blástica. Se diagnostica casi de forma exclusiva en el sexo masculino, con frecuencia a una edad de 40-50 años. El 70% tiene síntomas como tos, fatiga, prurito, diarrea, erupción cutánea. La fibrosis endomiocárdica por infiltración eosinofílica es irreversible y condiciona la supervivencia.

El tratamiento con imatinib está indicado en todos los casos, incluso en los asintomáticos. Se asocian corticoides si hay afectación cardíaca o pulmonar (por ejemplo, prednisona 1 mg/kg desde unos días antes del inicio de imatinib hasta una semana después del mismo). Monitorizar la troponina cada 48 h. Considerar el ingreso hospitalario según la severidad del daño cardíaco. La dosis de imatinib es de 100 mg/día, pero pueden indicarse dosis iniciales más altas (200-400 mg/d), sobre todo en fase blástica. La respuesta hematológica ocurre en 1-2 semanas, la respuesta citogenética precisa semanas o meses y la respuesta molecular completa puede tardar un año. El tratamiento debe mantenerse indefinidamente y sin interrupciones. En pacientes con respuesta molecular puede bajarse la dosis a 100 mg tres veces a la semana.

Control hematológico mensual al inicio, a los 3 meses realizar evaluación citogenética (FISH) y, una vez alcanzada la respuesta citogenética completa, lo ideal es seguimiento mediante PCR cuantitativa o FISH en SP cada 3-6 meses. También hay que monitorizar el daño orgánico. La tolerancia a imatinib es buena, pero puede haber complicaciones cardíacas al inicio de la terapia.

El pronóstico de los pacientes diagnosticados en fase crónica y tratados con imatinib es excelente, con supervivencias a 10 años superiores al 90%. Los que se presentan con enfermedad extramedular o fase blástica también suelen responder bien a imatinib. El daño cardíaco es irreversible y si es severo puede condicionar la supervivencia. El ALo-TPH solo se recomienda en los raros casos de fallo a imatinib. En el paciente joven con enfermedad que ha debutado en fase blástica se puede valorar un ALoTPH después de citarreducir con imatinib.

Si aparece intolerancia a imatinib, se pueden ensayar otros inhibidores de tirosina-cinasa como dasatinib o nilotinib, aunque la experiencia clínica es limitada. Pueden aparecer resistencias a imatinib por mutación T674I, T874I y D842V, habitualmente en contexto de fase blástica. En base a los datos in vitro otros inhibidores como dasatinib, nilotinib, midostaurina o ponatinib podrían ser parcialmente efectivos. Avapritinib muestra actividad frente a la mutación D842V. Interferón puede ser una opción. En caso de resistencia a imatinib debe considerarse la opción de un trasplante alogénico.

De modo similar a la leucemia mieloide crónica, es posible suspender el imatinib de forma segura en pacientes con respuesta profunda y estable. La experiencia acumulada muestra que un

40-50% de los pacientes mantiene la remisión libre de recaída. No se han establecido criterios de consenso para discontinuar el tratamiento ni criterios de recidiva. En general, serían candidatos a la suspensión aquellos pacientes que hayan recibido al menos 5 años de tratamiento con imatinib, con un mínimo de 3 años en respuesta molecular completa. Tras la suspensión, se recomienda una monitorización con nested RT-PCR al menos cada 3 meses el primer año, y a partir del segundo año cada 4-6 meses indefinidamente. En caso de recidiva, reiniciar imatinib.

7.1.4. Neoplasia mieloide/linfoide con reordenamiento *PDGFRB*

El cuadro hematológico más típico es una LMMC con eosinofilia, pero puede variar. La edad mediana de presentación es la quinta década, con un claro predominio en varones (80-90%). Pueden aparecer síntomas atribuibles al daño orgánico por la eosinofilia (SHE).

El tratamiento de elección es imatinib, a la dosis inicial de 400 mg/d. La respuesta molecular puede precisar más de 18 meses. También se asociarán corticoides al inicio si hay daño cardíaco o pulmonar. El seguimiento se realiza por FISH, pero para valorar respuestas profundas es mejor una PCR cuantitativa.

Si el tratamiento se inicia antes de daño cardíaco el pronóstico es bueno, con supervivencia a 10 años del 80-90%. Incluso las formas que se presentan como leucemia o linfoma suelen responder a imatinib. Las resistencias son muy raras, pero si hay fallo o intolerancia a imatinib se debe considerar un TPH alogénico. No hay experiencia con otros inhibidores de tirosina cinasa, pero si fuera necesario se podría optar por dasatinib, ponatinib o avapritinib. No hay experiencia en discontinuación, aunque parece razonable en largos respondedores de modo similar a las NML-Eo-TK con reordenamiento en *PDGFRA*.

7.1.5. Neoplasia mieloide/linfoide con reordenamiento *FGFR1*

La presentación clínica varía en función del tipo de gen de fusión, pero en general suelen ser cuadros muy agresivos con una evolución rápida a fase blástica. Habitualmente aparecen en la tercera o cuarta década de la vida, pero también en niños, con un discreto predominio en varones. Esta entidad no responde a imatinib, pero sí lo hace a pemigatinib, un inhibidor potente de FGFR1 (indicación aprobada por la FDA). En una serie de 35 pacientes incluidos en el ensayo clínico FIGHT-203, la mayoría tratados previamente con quimioterapia, un 76% y un 71% consiguieron respuestas hematológicas y citogenéticas, respectivamente. La tasa de respuestas fue menor en fase blástica o en pacientes con enfermedad extramedular. Los efectos adversos más comunes son la hiperfosfatemia, diarrea, estomatitis y alopecia. Por otro lado, se han referido respuestas favorables con ponatinib y futibatinib, si bien la información disponible es aún muy limitada.

El trasplante alogénico es el tratamiento de elección de esta entidad y pemigatinib se considera una terapia puente al mismo, en monoterapia o combinado con quimioterapia. En un estudio

del registro EBMT que incluyó 22 pacientes, la supervivencia a 5 años fue del 74%. En caso de enfermedad residual post-trasplante podría ser útil el uso de pemigatinib.

7.1.6. Neoplasia mieloide/linfoide con reordenamiento JAK2

Entidad muy infrecuente que predomina en varones (ratio 27:5), con una mediana de edad de aparición en la quinta década de la vida. En los pacientes con reordenamiento *PCM1::JAK2* es característico el hallazgo en la biopsia medular de la triada: microtumores eritroides, fibrosis y eosinofilia.

Es un cuadro agresivo, pero el pronóstico varía mucho según la forma de presentación, siendo claramente mejor en forma de NMP en fase crónica que en la fase blástica o enfermedad extra-medular. La quimioterapia convencional es poco eficaz y solo el TPH alogénico puede conseguir largas supervivencias. Ruxolitinib puede inducir respuestas completas, pero no suelen durar más de 1-2 años. Ruxolitinib (y probablemente otros inhibidores de JAK) puede ser una opción como terapia puente al trasplante o como alternativa al mismo en pacientes no candidatos. Valorar combinar quimioterapia con un inhibidor de JAK en enfermedad agresiva.

7.1.7. Neoplasia mieloide/linfoide con reordenamiento FLT3

Enfermedad excepcionalmente rara y agresiva, con edad mediana en la quinta década de la vida, si bien puede diagnosticarse a cualquier edad. Puede debutar como NMP, LMA o linfoma. Se han referido respuestas hematológicas e incluso citogenéticas con inhibidores de FLT3 en monoterapia. La recomendación de tratamiento, basada en experiencia clínica muy limitada, es usar un inhibidor de FLT3 (sorafenib, sunitinib, midostaurina o gilteritinib) asociado o no a quimioterapia, como forma de tratamiento puente para el TPH alogénico.

7.1.8. Neoplasia mieloide/linfoide ETV6::ABL1

La mitad de las neoplasias con este gen de fusión son LAL-B pediátricas con marcadores *BCR::ABL1* like y sin historia de NMP, las cuales no se consideran como NML-Eo-TK. Los raros casos con presentación mieloproliferativa asemejan a una LMC atípica y pueden evolucionar a una transformación linfomatoso o leucémica. Es más frecuente en varones (ratio 1.9:1) alrededor de la quinta década de la vida.

El tratamiento inicial debe ser un inhibidor de ABL de segunda o tercera generación. Cuando se diagnostican en fase crónica pueden conseguirse respuestas citogenéticas y moleculares muchas duraderas. Los resultados son peores con imatinib. En función del riesgo para un Alo-TPH y de la respuesta al Inhibidor de tirocina cinasas se puede recomendar el Alo-TPH precoz o solo para los que no alcanzan una respuesta óptima o los que pierden la respuesta. En fase blástica el pronóstico es peor por lo que el Alo-TPH es el tratamiento de elección tras recibir terapia de inducción con inhibidor de tirosina cinasa ± quimioterapia.

7.2. LEC Y SHE

7.2.1. LEC

7.2.1.1. Diagnóstico

La LEC es una NMP caracterizada por una proliferación clonal de precursores eosinofílicos, con eosinofilia persistente en SP y en MO, a veces en otros tejidos, y que no reúne criterios de otras entidades definidas genéticamente. La definición parece simple pero el diagnóstico es un reto. La tabla 7.4 muestra los criterios diagnósticos según la ICC 2022 y la OMS 2022.

Los aspectos clave diagnósticos son las atipias morfológicas en la MO y las alteraciones genéticas indicativas de clonalidad. Por definición, en la LEC hay displasia en los megacariocitos y, a veces, otras atipias y/o blastos, mientras que en el SHE idiopático la única alteración medular es el aumento de los eosinófilos. Otro aspecto clave son los marcadores genéticos de clonalidad. Los marcadores pueden ser anomalías citogenéticas y/o mutaciones. El estudio por NGS es importante, pero a la vez controvertido, pues mutaciones en *DNMT3A*, *TET2* y *ASXL1* pueden corresponder a CHIP sobre todo si la frecuencia alélica es menor del 10%. De particular interés,

Tabla 7.4. Criterios diagnósticos de la LEC	
LEC NOS según la ICC 2022*	LEC según la OMS 2022*
Eosinofilia en SP $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y $\geq 10\%$.	Eosinofilia $\geq 1.5 \times 10^9/L$ en al menos dos ocasiones, en un intervalo de al menos 4 semanas.
Blastos $< 20\%$ en MO y SP y no tener otros criterios diagnósticos de LMA.	No criterios OMS de otras neoplasias, incluyendo NMP, NMP/MD, SMD, NML-Eo-TK, MS y LMA.
No genes de fusión para <i>BCR::ABL1</i> , otros <i>ABL1</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> , <i>JAK2</i> , <i>FLT3</i> .	
No criterios de otras NMP (salvo la MS-ANH que puede asociarse con una LEC).	Morfología anormal en la médula ósea como hiper celularidad y displasia megacariocítica. Algunos pueden tener displasia en otras series y aumento de fibrosis. Aumento de eosinófilos.
Biopsia de médula ósea: hiper celular con megacariocitos displásicos. Puede haber displasia en otras series. A menudo con significativa fibrosis. En ausencia de displasia en la BO: blastos en MO $\geq 5\%$ o SP $\geq 2\%$.	
Anomalia clonal ya sea por cariotipo o por mutación somática.	Evidencia de clonalidad.
* ICC 2022: se precisan todos los criterios, pero en ausencia de anomalías citogenéticas y/o mutaciones o de aumento de blastos, los hallazgos de la biopsia ósea se consideran suficientes siempre que se excluyen otras causas de eosinofilia.	
* OMS 2022: se precisan todos los criterios, pero contempla la posibilidad (excepcional) de diagnosticar una LEC sin anomalías morfológicas en la médula, si hay datos de clonalidad y otras causas de HE se han excluido.	
* Tanto la ICC como la OMS señalan que algunas mutaciones pueden ser CHIP (ej. las de <i>TET2</i> , <i>ASXL1</i> , <i>DNMT3A</i>) y por lo tanto no necesariamente indicativas de clonalidad.	

aunque muy raras, son las mutaciones *JAK2*exon13InDel (que puede cursar con policitemia, ver capítulo 1.3) y *STAT5B* p.N642H.

El daño orgánico por los eosinófilos no es un criterio para diferenciar la LEC de un SHE idiopático. La presencia de anemia, trombocitopenia o trombocitosis, monocitosis y la displasia en los eosinófilos son datos que orientan a una LEC. Sin embargo, la displasia de los eosinófilos como dato aislado puede verse también en las eosinofilias reactivas.

7.2.1.2. Presentación clínica y tratamiento

En la mayoría de los pacientes predominan los síntomas de un proceso mieloproliferativo como sudoración, fiebre, pérdida de peso, y esplenomegalia. En otros hay datos propios de un SHE debidos al daño orgánico en el corazón, pulmón, sistema nervioso central, piel y aparato gastrointestinal. También pueden cursar de forma asintomática.

Es una entidad de mal pronóstico. En una serie de 17 pacientes diagnosticados con los criterios OMS-2016 la supervivencia mediana fue de 16 meses, aunque recientes estudios epidemiológicos muestran una mejor supervivencia. Con el uso de HU o azacitidina se puede conseguir un control parcial de la enfermedad. Los corticoides también pueden permitir un control sintomático. Sin embargo, el TPH alogénico es el tratamiento de elección y se debe plantear de modo precoz en pacientes jóvenes sin comorbilidad limitante. La LEC con *STAT5B* p.N642H como única anomalía clonal parece tener un buen pronóstico. La LEC asociada a algunas mutaciones en *KIT* o en *PDGFRA* puede responder a imatinib.

7.2.2. SHE

7.2.2.1. Definición y clasificación de las eosinofilias

En las tablas 7.5 y 7.6 se detallan las definiciones y clasificación de la HE y del SHE. HE implica aumento de eosinófilos en SP, MO o tejidos. SHE implica daño orgánico atribuible a los eosinófilos. El daño orgánico se define por criterios clínicos e histológicos. Criterios clínicos comunes son la fibrosis, trombosis, lesiones cutáneas, neurológicas, gastrointestinales, vasculitis, pulmonares y cardiacas. La demostración del daño precisa de una valoración clínica, de estudios dirigidos (TC, ecocardiograma, RMN cardiaca, espirometría, etc.) e idealmente de biopsias. La biopsia a menudo no es posible, por lo que es importante una detallada evaluación para excluir otras causas del daño orgánico.

El SHE es un síndrome asociado a otra patología subyacente, siendo necesario el diagnóstico de ambos procesos. Solamente si no se logra identificar una enfermedad subyacente se usará el término de SHE idiopático. Muchos pacientes con HE no desarrollarán nunca un SHE.

La tabla 7.7 muestra cómo orientar el estudio etiológico de las eosinofilias, pero sin entrar en detalle, pues es una tarea compleja e individualizada que suele requerir la colaboración multidisciplinar.

Tabla 7.5. Definición de la HE y SHE según ICOG-EO	
Eosinofilia	- Eosinófilos entre 500-1500/mm ³ .
HE	- ≥1500/mm ³ confirmado en dos determinaciones separadas al menos 2 semanas*.
HE tisular	- En MO>20% de eosinófilos sobre el total de células nucleadas; en otros órganos aumento de eosinófilos a criterio del patólogo; y/o - Marcado depósito de proteínas granulares eosinofílicas.
SHE	- Criterios de HE en sangre, y - Daño orgánico y/o disfunción atribuible a la HE tisular, y - Exclusión de otros desórdenes o condición como razón principal para el daño de órgano.
SHE restringido a órgano o tejido	- Hipereosinofilia tisular pero no en sangre, y - Daño de órgano o disfunción atribuible a la HE tisular. - Exclusión de otros desórdenes o condición como razón principal para el daño de órgano.

Tabla 7.6. Clasificación ICOG-EO de las HE y los SHE*	
Familiar o Hereditario (HE_h o SHE_h): eosinofilia con asociación familiar y no evidencia de causa reactiva. Las eosinofilias familiares son muy raras. La mayoría son síndromes o inmunodeficiencias con algún grado de eosinofilia, y el daño orgánico suele tener causas distintas a la eosinofilia.	
Clonal o Neoplásico (HE_c o SHE_c): eosinofilia como parte de una neoplasia mieloide o de la célula stem o de los eosinófilos. Incluye la LEC, las NML Eo TK y otras neoplasias con criterios WHO o ICC. Los eosinófilos son clonales.	
Secundaria o reactiva (HE_r o SHE_r): causa o enfermedad subyacente que explica la eosinofilia como fenómeno reactivo accionado por citocinas. Muchas causas: fármacos, inflamación, infección, enfermedades autoinmunes, neoplasias. Se incluyen entidades con criterios específicos: Enfermedades inflamatorias restrictivas a un solo órgano: del pulmón, nasal, ocular, gastrointestinal, tejido conectivo, cutáneo y otras. Variantes especiales: Variante linfóide el SHE; Angioedema episódica con eosinofilia (Síndrome de Gleich); Granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (GPA); Síndrome de Churg Strauss; Síndrome de mialgia eosinofílica; Enfermedad relacionada con IgG4.	
De significado desconocido o Idiopático (HE_{id} o SHE_{id}): la eosinofilia es de causa desconocida. Debe excluirse las causas familiares, clonales y reactivas.	
*HE si no hay daño orgánico o SHE en caso de daño orgánico atribuible a la eosinofilia (tabla 7.5).	

7.2.2.2. Variante linfocítica del SHE

Diagnóstico: Se basa en la exclusión de otras causas de eosinofilia y en la demostración de una población clonal T en SP por citometría. El hallazgo de una población T atípica por sí sola no es suficiente para el diagnóstico, es imprescindible hacer un diagnóstico de exclusión, y de modo específico descartar un linfoma (como una linfadenopatía angioinmunoblástica o un Síndrome de Sézary). La eosinofilia es reactiva debido a la producción aumentada de factores de crecimiento

Tabla 7.7. Aproximación diagnóstica a la hipereosinofilia	
Principios generales	- Historia médica (clave en la orientación del estudio). - Duración de la eosinofilia. - Cifra de la eosinofilia ($< 0 > 1.5 \times 10^9/L$). - Síntomas relacionados con la HE.
Eosinófilos $0.5-1.5 \times 10^9/L$	- Principales causas atopia y parásitos. - Si estudio negativo y no daño orgánico: vigilancia.
Eosinófilos $> 1.5 \times 10^9/L$ de reciente aparición	- Sospechar fármacos (casi todos pueden estar implicados), hierbas, suplementos alimenticios, contrastes radiológicos. Valorar suspender fármacos. - Si estudio negativo buscar de nuevo causa infecciosa, sobre todo parásitos, consultar con especialista en infecciones. Valorar terapia empírica para parasitosis.
Eosinófilos $> 1.5 \times 10^9/L$ permanente	- Si el estudio previo es negativo y persiste la eosinofilia buscar tumores (ej linfomas), vasculitis, población clonal T, y eosinofilias clonales - Búsqueda de daño orgánico asociado a la eosinofilia (SHE), ej TC, ecocardiograma, espirometría, troponina.
Algunas causas de eosinofilias secundaria, según síntomas	- Respiratorio y rinosinusal: granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (GPEA), asma eosinofílica, aspergilosis broncopulmonar, poliposis nasal. - Digestivo: esofagitis, gastritis, enteritis, pancreatitis eosinofílicas, etc. - Cutáneo: dermatitis atópica, urticaria, penfigoide, linfoma. - Sistémico y conectivo: GPEA, angioedema episódico, síndrome mialgia eosinofílica, miositis, artritis, fascitis eosinofílicas. - Otras: miocarditis, ascitis, cistitis, prostatitis eosinofílicas.
La sintomatología del paciente y las consultas con especialistas según los síntomas es clave en el estudio de las eosinofilias. Para un listado completo de enfermedades asociadas a eosinofilia secundarias y cómo estudiarlas se recomienda consultar revisiones.	

eosinofílicos por los linfocitos atípicos. La detección de un reordenamiento clonal TCR apoya el diagnóstico, pero su ausencia no lo excluye.

La cifra absoluta de linfocitos suele ser normal. No hay un criterio de consenso para la población T atípica. Se ha propuesto alguno de estos patrones:

- CD3-CD4+ $> 0.5\%$ sobre los linfocitos totales; es la más frecuente.
- CD3+CD4-CD8-TCRalfabeta+ (T doble negativo) $> 1.5\%$ de los linfocitos totales
- CD3+CD4+CD7- $> 6-8\%$ si es de edad menor de 60 años y $> 10\%$ si es de más edad.

Clínica y tratamiento: la clínica es sobre todo cutánea (80%), como rash, urticaria, prurito, eritrodermia o angioedema. En la forma CD3-CD4+ suele haber una afectación más extensa como adenopatías y síntomas articulares, gastrointestinales y pulmonares.

El tratamiento, cuando está indicado, es similar al del SHE idiopático (ver más abajo), es decir, a base de corticoides en primera línea. En segunda línea se puede optar por interferón, ciclospo-

rina o mepolizumab. Interferón es probablemente el fármaco de segunda línea más usado, y en algunos casos se puede objetivar una reducción de la población T atípica. Mepolizumab parecen menos efectivo en la variante linfocítica del SHE que en la forma idiopática. El objetivo principal del tratamiento es la mejoría clínica y, en segundo lugar, el control de la cifra de eosinófilos. Se recomienda monitorizar la población clonal T una vez al año. Se asocia a un alto riesgo de evolución a linfoma, por lo que precisa vigilancia con controles cada 3-6 meses, valorando repetir el TC y la BMO.

7.2.2.3. SHE idiopático

Diagnóstico: Los criterios diagnósticos se muestran en la tabla 7.8. Por definición, debe haber daño orgánico atribuible a los eosinófilos. Una vez descartadas causas reactivas de una HE y la variante linfocítica, haremos los estudios para descartar una neoplasia hematológica, incluyendo BMO y estudio de NGS. La BMO es hiperclonal con eosinofilia, pero sin displasia. No debe haber anomalías citogenéticas ni mutaciones, salvo que las consideremos CHIP. El diagnóstico idiopático debe considerarse como provisional mientras no se identifique la causa o se resuelva.

Tabla 7.8. SHE idiopático. Criterios diagnósticos
Criterios IC06-E0 2023: eosinofilia $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y daño de órgano o disfunción relacionada con los eosinófilos, sin causa reactiva, familiar o neoplásica, u otra condición subyacente que pueda causar una HE.
Criterios ICC 2022: deben reunir todos los siguientes criterios: a) eosinófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y $\geq 10\%$ y persistente (preferiblemente un mínimo de 6 meses), b) daño orgánico o disfunción atribuible a la HE; c) no evidencia de cuadro reactivo, autoinmune o neoplásico que justifique la eosinofilia; d) exclusión de la variante linfocítica; e) BO dentro de los límites normales excepto el aumento de eosinófilos; f) no anomalía genética clonal con la salvedad de CHIP.

Clínica: es más común en el sexo masculino, con edad entre 20-50 años. La leucocitosis suele ser menor de $25 \times 10^9/L$, con un 30-70% de eosinófilos. Cursa con fatiga, mialgia, angioedema, tos, disnea, rash, y febrícula. La manifestación más frecuente es cutánea, pero la principal complicación es la endomiocarditis y el trombo intracardiaco seguido de embolismo.

En general, la supervivencia es buena si no hay daño cardíaco severo. En una serie de 98 pacientes diagnosticada según criterios OMS, las variables asociadas a la supervivencia fueron: edad > 60 años, Hb $< 10g/dL$, afectación cardíaca y hepatoesplenomegalia. La presencia de mutaciones somáticas adicionales no tuvo impacto en la supervivencia en el análisis multivariante.

Tratamiento: en general, los pacientes con HE asintomáticos no precisan tratamiento, pero esta decisión puede depender del grado de eosinofilia. Ante la duda acerca de una causa reactiva, sobre todo parasitaria, puede considerarse una terapia empírica para parásitos. Si se sospecha una Neoplasia mieloide-linfoide eosinofílica podemos plantear una terapia empírica con imatinib. En aproximadamente un 20% de los SHE idiopáticos puede obtenerse una RHC con imatinib, lo que sugiere la existencia de eosinofilias clonales que no identificamos con las técnicas de

cribaje habituales. Debemos sospechar una eosinofilia clonal cuando la respuesta a imatinib es completa o si no hay una respuesta rápida de los eosinófilos a un curso de tres días con dosis altas de corticoides.

El objetivo del tratamiento es la remisión de los síntomas clínicos, pero también es deseable que el recuento de eosinófilos baje de $1,5 \times 10^9/L$. En caso de síntomas severos (por ejemplo, cardiacos, neurológicos, trombosis) buscaremos una respuesta completa, con cifra de eosinófilos en SP menor de $500/mm^3$.

Terapia urgente si síntomas graves (cardiacos, neurológicos) y en eosinofilias extremas ($>100 \times 10^9/L$): metilprednisolona a 1 mg/kg/d o bolus de 5-10 mg/kg (máximo de 1 g) durante 3 días. Asociar alopurinol, si leucocitosis extrema.

Manejo de la cardiopatía: tratamiento precoz con prednisona. Medidas complementarias: diuréticos, antiarrítmicos, reparación o sustitución valvular (mejor bioprótesis que mecánica) y anticoagulación.

Manejo de la trombosis: anticoagulación según criterios generales asociada a los corticoides. Valorar una anticoagulación prolongada si la eosinofilia no está bien controlada. Valorar la anticoagulación profiláctica si hay síntomas de tipo vascular.

Terapia de primera línea con corticoides: la pauta habitual es metilprednisolona a 0,5-1 mg/kg vo (20-60 mg/d). Después de 1-2 semanas se inicia la reducción durante 2-3 meses hasta la menor dosis posible o hasta la retirada completa. Si los síntomas son severos o recurrentes será preciso mantener los corticoides a la menor dosis posible o al menos un año antes de intentar suspenderlos. Si los síntomas están localizados se puede intentar el control con corticoides tópicos: a nivel cutáneo con hidrocortisona tópica, gastrointestinal con budesonida oral, respiratorio con corticoides inhalados. Aplicar medidas de soporte para reducir la toxicidad de los corticoides: suplementación de calcio y vitamina D, control del peso, ejercicio, control de glucemia y de la tensión arterial, vacunas y profilaxis de *Pneumocystis jirovecii*.

Terapia de segunda línea: indicado cuando no hay buena respuesta clínica, intolerancia a esteroides o necesidad de dosis mantenidas de prednisona más altas de 10 mg/d, o hay un aumento brusco de los eosinófilos. Tradicionalmente la segunda línea ha sido la HU y el interferón, pero ahora se dispone de mepolizumab (anti IL5), hasta ahora el único fármaco aprobado, y testado en un estudio aleatorizado para el SHE idiopático.

Mepolizumab está aprobado para el SHE sin causa conocida, como tratamiento concomitante cuando el control no es adecuado con los corticoides y que precisan una terapia mantenida con

prednisona a dosis mayor de 10 mg /d o intolerancia a los corticoides. La posología es 300 mg subcutáneo cada 4 semanas. Al inicio no se debe retirar la terapia base, generalmente la prednisona; luego se valorará la reducción progresiva y si es posible la retirada. El tratamiento suele ser permanente.

Otras opciones:

- Interferón alfa-2a pegilado: a dosis inicial de 45-90 mcg semanal sc, escalando dosis hasta 180 mcg semanal si fuera necesario. En monoterapia responden aproximadamente el 50% de los pacientes, pero la respuesta es lenta. Puede combinarse con prednisona o HU.
- HU: a dosis entre 500-1.000 mg/d consigue respuestas hematológicas en un 70% de casos, generalmente parciales. Puede combinarse con prednisona e interferón.
- Otros: ciclofosfamida, vincristina, azatioprina, mercaptopurina, busulfán, clorambucilo, etopósido, 2-CDA, ciclosporina, alemtuzumab, ruxolitinib, tofacitinib. Otros anti IL-5/IL5R, como benralizumab y depemokimab, están siendo evaluados en el SHE.

Seguimiento: se evaluará la respuesta con el recuento de eosinófilos en SP, la respuesta clínica y, si es posible, el daño tisular. Visitas cada 3-6 meses con hemograma y bioquímica sérica incluyendo troponina. Evaluación periódica de la función cardíaca y pulmonar. Revisar el diagnóstico durante el seguimiento dado que en un 25% de los casos aparece un proceso clonal mieloide o un linfoma.

7.3. LNC Y LMCA

La LNC y la LMCA ahora denominada NMP/MDS con neutrofilia por la OMS, son dos entidades caracterizadas por la presencia de neutrofilia que por su rareza y similitudes suponen un reto diagnóstico y terapéutico. A pesar de estar clasificadas dentro de distintos grupos (la LNC dentro de las NMP y la LMCA dentro de las Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas) estas enfermedades comparten características biológicas y clínicas, además de aproximación terapéutica, por lo que merece la pena comentarlas conjuntamente.

7.3.1. Criterios diagnósticos

A diferencia de las NMP clásicas, donde los criterios diagnósticos de la clasificación OMS e ICC son los mismos, la LNC y la LMCA presentan criterios distintos entre ambas clasificaciones (tablas 7.9-7.12). La diferencia más notable en el caso de la LNC reside en la bajada del corte de leucocitos a $\geq 13 \times 10^9/L$ en presencia de mutaciones activadoras de *CSF3R* (lo que parece una decisión adecuada de la ICC) mientras que en la LMCA destaca la exigencia de citopenias por parte de la ICC. Por último, hay que destacar que la monocitosis, criterio de exclusión al diagnóstico, puede aparecer a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Tabla 7.9. Criterios diagnósticos de la leucemia neutrofílica crónica de la OMS 2022

- Leucocitosis $\geq 25 \times 10^9/L$ constituyendo segmentados y cayados $\geq 80\%$ de los leucocitos. - Ausencia de disgranulopoyesis. - $< 10\%$ de precursores granulocíticos (promielocito, mielocito, metamielocito). - La presencia de blastos circulantes es rara. - $< 1 \times 10^9/L$ de monocitos.
MO hiper celular con incremento de granulocitos neutrófilos en porcentaje y número absoluto y correcta maduración. Blastos $< 5\%$.
No cumplir criterios de LMC, MFP, PV o TE.
Ausencia de reordenamientos en <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> o <i>FGFR1</i> o reordenamiento <i>PCM1-JAK2</i> .
Mutación T618I u otra mutación activadora en <i>CSF3R</i> o neutrofilia persistente (≥ 3 meses), esplenomegalia y ausencia de una causa reactiva de neutrofilia incluyendo la ausencia de una neoplasia de células plasmáticas o en tal caso la demostración de clonalidad en serie mieloide.

Tabla 7.10. Criterios diagnósticos de la leucemia neutrofílica crónica de la ICC 2022*

- Leucocitosis $\geq 13 \times 10^9/L$ constituyendo segmentados y cayados $\geq 80\%$ de los leucocitos. - Ausencia de disgranulopoyesis. - $< 10\%$ de precursores granulocíticos (promielocito, mielocito, metamielocito). - La presencia de blastos circulantes es rara. - $< 10\%$ de monocitos.
$< 20\%$ de blastos en SP o MO.
MO hiper celular con incremento de granulocitos neutrófilos en porcentaje y número absoluto y correcta maduración.
Mutación T618I u otra mutación activadora en <i>CSF3R</i> o neutrofilia persistente (≥ 3 meses), esplenomegalia y ausencia de una causa reactiva de neutrofilia incluyendo la ausencia de una neoplasia de células plasmáticas o en tal caso la demostración de clonalidad en serie mieloide.
No cumplir criterios de LMC, MFP, PV, TE o de neoplasia mieloide/linfóide con eosinofilia y fusiones en genes tirosina cinasa.
*Se exige la presencia de los 5 criterios. $\geq 25 \times 10^9/L$ leucocitos en casos sin mutaciones de <i>CSF3R</i> . La presencia de un 10-19% de blastos en SP o MO se considera fase acelerada.

Tabla 7.11. Criterios diagnósticos de neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con neutrofilia (LMCa) OMS 2022*

Leucocitosis $\geq 13 \times 10^9/L$ secundaria al incremento de neutrófilos y sus precursores ($\geq 10\%$ de promielocitos, mielocitos y metamielocitos).
Disgranulopoyesis incluyendo <i>clumping</i> cromatinico.
Ausencia o mínima basofilia absoluta, basófilos $< 2\%$ de leucocitos en SP.
Ausencia o mínima monocitosis absoluta, monocitos $< 10\%$ de leucocitos en SP.
MO hiper celular con proliferación granulocítica y displasia granulocítica, con o sin displasia en líneas eritroide o megacariocítica.
$< 20\%$ de blastos en SP o MO.
Ausencia de reordenamientos en <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> o <i>FGFR1</i> o reordenamiento <i>PCM1-JAK2</i> .
No cumplir criterios de LMC, MFP, PV o TE*.
*La presencia de mutaciones en <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> , <i>MPL</i> y <i>CSF3R</i> tiende a descartar LMCa. La presencia de mutaciones en <i>SETBP1</i> o <i>ETNK1</i> lo apoya.

Tabla 7.12. Criterios diagnósticos de la LMC atípica ICC 2022

Leucocitosis $\geq 13 \times 10^9/L$ secundaria al incremento de neutrófilos y sus precursores ($\geq 10\%$ de promielocitos, mielocitos y metamielocitos).
Presencia de citopenias (Hb < 13 g/dL y < 12 g/dL en hombres y mujeres, respectivamente o trombocitopenia $< 150 \times 10^9/L$).
$< 20\%$ de blastos en SP o MO.
Disgranulopoyesis incluyendo neutrófilos hipo e hipersegmentados y <i>clumping</i> cromatinico.
Ausencia o mínima monocitosis absoluta, monocitos $< 10\%$ de leucocitos en SP.
Ausencia de eosinofilia; eosinófilos $< 10\%$ en SP.
MO hiper celular con proliferación granulocítica y displasia granulocítica, con o sin displasia en líneas eritroide o megacariocítica.
Ausencia de <i>BCR-ABL1</i> o anomalías genéticas de neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones en genes tirosin cinasa. La ausencia de mutaciones en genes driver de NMP y la presencia de mutaciones en <i>SETBP1</i> acompañadas de mutaciones en <i>ASXL1</i> apoyan el diagnóstico de LMCa.

7.3.2. Pruebas iniciales y de seguimiento

El estudio de una leucocitosis con neutrofilia debe ir dirigido a descartar tanto causas secundarias como otras neoplasias, fundamentalmente las NMP Filadelfia negativas clásicas y aquellas derivadas de fusiones en genes tirosina cinasa. Las pruebas iniciales han de incluir:

- Anamnesis y exploración física: a destacar plenitud postprandial, síntomas constitucionales y clínica hemorrágica (esta última especialmente en LNC). Preguntar por hábitos tóxicos y síntomas de infección o compatibles con enfermedad tumoral. Explorar el abdomen en busca de esplenomegalia.
- Analítica: hemograma incluyendo frotis de SP, perfil renal, hepático y férrico, LDH, ácido úrico, marcadores inflamatorios (VSG, PCR), autoinmunidad, vitaminas y pruebas básicas de coagulación.
- Proteinograma e inmunofijación sérica: descartar una neutrofilia secundaria a gammapatía monoclonal.
- Serologías (VIH, VHC, VHB).
- Radiografía de tórax y ecografía abdominal.
- Estudios moleculares: deben descartarse *BCR::ABL1*, *JAK2*, *CALR*, *MPL* y *FIP1L1::PDGFRFA*. El estudio de *CSF3R*, particularmente la T618I, es fundamental para el diagnóstico de la LNC (aunque está presente en hasta un 30% de las LMCA), lo mismo que el estudio de variantes en *SETBP1*, clásicamente asociadas a LMCA. Aunque antiguamente se estudiaban estos genes por técnicas convencionales (secuenciación Sanger), la recomendación actual es realizar secuenciación NGS de un panel de genes implicados en patología mielóide. Estos incluirán, además de *CSF3R* y *SETBP1*, otros genes frecuentemente mutados en estas entidades como *ASXL1*, *SRSF2*, *EZH2*, *TET2*, *U2AF1*, *NRAS* o *CBL*, muchos de los cuales no tienen solo valor diagnóstico sino también pronóstico y de posible diana terapéutica.
- Aspirado y BMO con estudio citogenético, con objetivo de descartar genes de fusión u otras alteraciones que nos ayuden al diagnóstico diferencial. La biopsia debe incluir valoración de fibrosis medular.

7.3.3. Estratificación pronóstica

La LNC y la LMCA son entidades con un pronóstico adverso y una mediana de supervivencia de unos 15-24 meses (algo peores en LMCA), aunque hay descritos casos de LNC con un comportamiento indolente. Debido a la rareza de estas entidades, no hay modelos pronósticos validados, aunque factores como una edad superior a 65 años, leucocitosis mayor de $50 \times 10^9/L$ y la presencia de anemia parecen predictores de peor supervivencia. En cuanto al pronóstico basado en el perfil mutacional, los datos son controvertidos, aunque numerosos trabajos señalan las mutaciones de *ASXL1* como de mal pronóstico. Recientemente, un estudio internacional liderado por GEMFIN identificó la presencia de variantes en *CBL*, *CEBPA*, *EZH2*, *NRAS*, *TET2* y *U2AF1* como de alto riesgo.

7.3.4. Tratamiento

Debido al pronóstico infausto de estas entidades, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos debe ser ofrecido a todos los pacientes elegibles con la menor demora posible, especialmente en casos con perfil molecular de alto riesgo. En pacientes con una LNC sin factores de riesgo puede plantearse un manejo más conservador, pero siempre realizando una evaluación pretrasplante completa.

En pacientes no candidatos a trasplante, es posible mantener una conducta expectante si están asintomáticos con cifra de leucocitos estable. Para aquellos pacientes que requieran citorreducción, el tratamiento puede ir dirigido en función del perfil mutacional. Ruxolitinib es el fármaco más utilizado, si bien las respuestas son discretas (alrededor de un 30%) y de corta duración. Presenta mejor tasa de respuestas en caso de mutaciones de *CSF3R*. Cuando se trate de mutaciones truncantes de *CSF3R* puede probarse dasatinib, inhibidor de la vía de Src que se encuentra activada en estos casos, aunque la información clínica a este respecto es limitada. Se han comunicado respuestas con inhibidores específicos de otras mutaciones (p.e. trametinib en pacientes *NRAS* mutados) aunque la evidencia es muy escasa.

En caso de fallo a terapia dirigida o no disponibilidad de la misma, el fármaco citorreductor más utilizado es la HU. También se han utilizado el interferón, los agentes alquilantes y la citarabina a dosis bajas, así como los agentes hipometilantes (especialmente en la LMCA), sirviendo en ocasiones como puente al trasplante.

7.4. NMP INCLASIFICABLE

Esta categoría diagnóstica incluye todos aquellos casos que tienen características clínicas, analíticas, moleculares y/o histopatológicas altamente sugestivas de una NMP, pero que no cumplen los criterios para ninguna de las otras entidades definidas. Llegar a este diagnóstico supone un reto y requiere haber descartado otras neoplasias mieloides. En la tabla 7.13 se recogen los criterios diagnósticos de NMP inclasificable, reconocidos por la OMS y la ICC. Las NMP inclasificables representan una proporción baja de todas las NMP (< 5%, aunque este porcentaje varía según la profundidad de estudio que se realice en cada centro) y la mayor parte de casos se encuentran en alguna de estas situaciones:

1. NMP en una fase muy precoz, que no ha desarrollado todavía el fenotipo completo de la enfermedad. Los pacientes suelen presentar elevaciones de los recuentos en SP (trombocitosis moderada o marcada, leucocitosis leve), sin organomegalias. En esta situación, los pacientes pueden presentar características intermedias entre dos NMP. Probablemente la mayoría de pacientes con NMP inclasificable se encuentran en este grupo.
2. NMP en una fase fibrótica muy avanzada o en proceso de transformación. Los pacientes en esta situación suelen presentar citopenias con organomegalias importantes, con o sin incremento en el recuento de blastos.

3.NMP con otra situación concomitante (proceso inflamatorio u otra neoplasia o hipertensión portal e hiperesplenismo por patología trombótica hepática), que esconde el fenotipo habitual de la NMP.

El cuadro clínico al diagnóstico es muy variable, con frecuentes casos asintomáticos, y en los sintomáticos se suelen incluir hallazgos típicos de las NMP: cuadro constitucional, prurito, hematopoyesis extramedular, organomegalias o trombosis, incluyendo territorios poco habituales, como el esplénico. Para su correcto diagnóstico es fundamental disponer de los valores analíticos seriados, un frotis de SP, una BMO y un estudio molecular y citogenético, que debe incluir las mutaciones *driver* asociadas a NMP (*JAK2*, *CALR* y *MPL*) mediante técnicas de alta sensibilidad, *BCR::ABL1* y los genes de fusión asociados a neoplasias mieloides/linfoides. Aunque no es imprescindible, resulta recomendable realizar un estudio molecular mediante NGS, especialmente en pacientes jóvenes.

Tabla 7.13. Criterios para el diagnóstico de la NMP inclasificable, según la ICC/OMS
1. Características clínicas y analíticas sugestivas de una NMP*.
2. Mutación de <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> o <i>MPL</i> ; o presencia de otro marcador clonal**.
3. No se cumplen los criterios diagnósticos para otra NMP, un síndrome mielodisplásico o una neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica***. Es imprescindible descartar el gen de fusión <i>BCR::ABL1</i> y las alteraciones asociadas a neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y genes de fusión.
El diagnóstico de una NMP inclasificable requiere el cumplimiento de los 3 criterios. *En caso de haber fibrosis medular, se tienen que haber descartado las causas de fibrosis reactiva (infección, enfermedad autoinmune, tóxicos, neoplasia linfóide u otras neoplasias). **Otro marcador clonal demostrado mediante citogenética o NGS; la presencia de mutaciones en genes recurrentemente mutados en neoplasias mieloides favorece el diagnóstico. *** La presencia de displasia morfológica marcada y la ausencia de mutaciones <i>driver</i> asociadas a NMP favorecen el diagnóstico de síndrome mielodisplásico o neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica.

La presencia de citopenias, especialmente si se acompaña de rasgos displásicos en el frotis de SP, nos debe hacer pensar en diagnósticos alternativos, como son las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas o los SMD. También se debe hacer diagnóstico diferencial con cuadros distintos a una neoplasia mieloide, como son los cuadros reactivos a infecciones u otras neoplasias, procesos autoinmunes, algunos fármacos, etc. En estos casos, la demostración de clonalidad mediante las técnicas ya reseñadas resulta fundamental, aunque se debe considerar la posibilidad de que la detección de una de estas alteraciones, en casos por lo demás aparentemente reactivos, pueda corresponder a una CHIP.

Al tratarse de una situación poco frecuente y, además, constituida por casos heterogéneos, no hay guías clínicas, marcadores pronósticos ni tratamientos específicos, por lo que el manejo de estos pacientes supone un reto. En este sentido, el plan a seguir debe ser individualizado y basado en las manifestaciones hematológicas y clínicas más prominentes en cada caso. Es

recomendable reevaluar la enfermedad si hay algún cambio en sus características clínicas o analíticas, para valorar si el paciente cumple criterios de otra NMP más habitual. Al igual que las NMP convencionales, estos cuadros pueden evolucionar a fases de fibrosis o aceleración/agudización que requerirán el tratamiento correspondiente. En pacientes con NMP inclasificable con datos moleculares, clínicos o hematológicos de alto riesgo se debe considerar el trasplante alogénico en aquellos que sean aptos para el procedimiento.

7.5. NMP CON TROMBOSIS ESPLÁCNICA

Entre un 5-10% de los pacientes con NMP desarrollarán una TVE en algún momento de su enfermedad; en la mitad de los casos esta trombosis coincidirá con el diagnóstico de la NMP, en el 20% de los casos será previa y en el 30% restante, la trombosis ocurrirá durante la evolución de la enfermedad. Esta trombosis puede afectar a las venas porta, hepática, esplénica o mesentéricas. Es conocido que los pacientes con NMP que presentan una trombosis esplácnica tienen unas características concretas, que además son específicas de aquellos en los que la trombosis esplácnica precede o coincide con el diagnóstico de la NMP: tienen una edad significativamente inferior al resto de pacientes con NMP (mediana de edad unos 20 años inferior), hay un predominio de sexo femenino, el diagnóstico más habitual es de PV y casi todos los casos tienen la mutación de *JAK2*V617F. Estos pacientes presentan mayor prevalencia de esplenomegalia y un riesgo significativamente más alto de desarrollar otra trombosis venosa. En cambio, la presencia de FRCV y las trombosis arteriales son menos habituales.

Hasta un 50% de los pacientes que debutan con trombosis esplácnica presentan un fenotipo de NMP poco expresivo o de características intermedias, con valores en el hemograma más próximos a la normalidad, por lo que una proporción significativa de ellos acaba diagnosticándose de NMP inclasificable. Esta situación se ha atribuido clásicamente al fenómeno de hemodilución secundario al hiperesplenismo derivado de la trombosis. Además, es probable que una proporción importante de aquellos que debutan con una trombosis esplácnica se encuentren en una fase muy inicial de la NMP, en la que todavía no han podido desarrollar el fenotipo completo de NMP. Esto último es congruente con las características moleculares que presentan los pacientes que debutan con trombosis esplácnica, con cargas alélicas de *JAK2* más bajas y un menor número de mutaciones adicionales.

Dado que en muchos de estos pacientes la trombosis esplácnica puede ser la única manifestación de la enfermedad y teniendo en cuenta que la mutación de *JAK2*V617F y las NMP son de las principales causas de trombosis esplácnica en pacientes con un hígado no cirrótico ni tumoral, es imprescindible realizar un estudio de *JAK2*V617F mediante técnicas de alta sensibilidad en todos aquellos pacientes que presenten una trombosis esplácnica sin una causa aparente.

Para el correcto diagnóstico de la NMP con trombosis esplácnica, es importante disponer de los valores analíticos seriados de los pacientes, siendo recomendable indagar sobre los valores

analíticos previos a la trombosis, un frotis de SP, una BMO y el estudio de las mutaciones *driver* de NMP mediante técnicas de alta sensibilidad.

En cuanto al pronóstico, la supervivencia suele ser larga, pero probablemente acortada si lo comparamos con NMP sin trombosis esplácnica de la misma edad y sexo. La causa de muerte suele estar relacionada con complicaciones de sangrado, trombosis o complicaciones hepáticas, mientras que la muerte por progresión es poco probable salvo en aquellos casos en los que la NMP de base es una MF. Se han publicado datos que indican que un estudio molecular mediante NGS, para conocer la carga alélica de *JAK2* y la presencia de mutaciones adicionales de alto riesgo, nos permite obtener información pronóstica importante en relación al riesgo de nuevos fenómenos trombóticos y la probabilidad de progresión de la enfermedad. Esto es relevante, dado que se trata de pacientes jóvenes que se encuentran en una situación compleja y de difícil manejo.

En relación al seguimiento, es recomendable que los pacientes estén vinculados a un centro hospitalario de referencia donde haya una unidad hepática especializada en trastornos vasculares hepáticos, realizando un seguimiento coordinado con Hematología. Estos pacientes presentan un riesgo muy elevado de presentar nuevos fenómenos trombóticos, principalmente en el territorio esplácnico, por lo que el tratamiento anticoagulante de forma indefinida es una pieza clave para su manejo, especialmente en aquellos con características moleculares de alto riesgo (carga de *JAK2* $\geq 50\%$ y/o presencia de mutaciones adicionales de alto riesgo). Es importante tener en cuenta que el balance entre el riesgo trombótico y hemorrágico puede ser delicado, particularmente en aquellos con trombopenia o varices relacionadas con la hepatopatía. En estos casos es importante individualizar el tratamiento y hacer una valoración conjunta con Hepatología. El abordaje intervencionista endovascular puede ser necesario para el tratamiento de algunas de las trombosis, sobre todo si son completamente oclusivas o muy extensas. El tratamiento citorreductor debe llevarse a cabo según el tipo de NMP y las cifras del hemograma. Aunque no haya una evidencia clara en este sentido, dado que son pacientes con un alto riesgo trombótico, en la práctica clínica habitual se suele añadir tratamiento citorreductor para el control hematológico, incluso en pacientes con cifras en el límite superior de la normalidad. La citorreducción debe evitarse o matizarse en el caso de citopenias.

7.6. NMP EN EDAD PEDIÁTRICA

Las NMP esporádicas son muy infrecuentes en edad pediátrica. La incidencia en niños se estima en 0,82 por 100.000 habitantes año, siendo 100 veces más frecuentes en adultos, aunque debido a la mejoría en los criterios diagnósticos y al abordaje genético está aumentando la incidencia también en este grupo de edad. Existen diferencias importantes entre las NMP pediátricas y las de los adultos, en cuanto a la clínica, el diagnóstico, el tratamiento y la evolución.

Los desafíos en los pacientes pediátricos y adultos jóvenes con NMP incluyen una mayor expectativa de vida, fertilidad y embarazo, necesidades psicosociales específicas, y los efectos

secundarios del tratamiento a largo plazo (las neoplasias secundarias principalmente). Las complicaciones más graves de las NMP son la transformación a MF o a LMA. El manejo óptimo de los pacientes pediátricos sigue siendo actualmente un desafío, y las escalas de riesgo clásicas no son válidas para ellos. El objetivo principal del tratamiento debería ser la modificación de la evolución de la enfermedad, evitar trombosis y hemorragias, así como evitar en lo posible los efectos secundarios del tratamiento.

Diagnóstico: el diagnóstico de las NMP en edad pediátrica es difícil, teniendo en cuenta el alto porcentaje de pacientes triple negativos para las mutaciones *disease-driver* y el hecho de que los criterios diagnósticos están desarrollados para adultos. Siempre deben excluirse las trombocitosis y eritrocitosis secundarias. La historia clínica y familiar es muy importante para descartar una trombocitosis/eritrocitosis hereditaria o una NMP familiar.

La **NMP familiar** es una enfermedad idéntica a la NMP esporádica pero que ocurre en dos o más miembros de una familia. Dichas NMP familiares pueden progresar a MF y LMA al igual que las NMP convencionales. Se atribuye a una lesión germinal en muchos casos desconocida, si bien se han descrito polimorfismos predisponentes en los genes *JAK2*, *TERT*, *SH2B3*, *TET2*, *ATM*, *CHEK2* y *PINT*, que predispone a la adquisición de NMP con mutación *disease-driver* o triple negativa. Por el contrario, las **NMP-like hereditarias** son enfermedades no malignas donde suele proliferar una única línea hematopoyética lo cual puede remedar una NMP pero cursan con hematopoyesis policlonal. Se producen por una lesión germinal conocida no somática y no hay progresión de la enfermedad. En estos casos, las mutaciones *disease-driver* son negativas. Algunos pacientes tienen mutaciones en el gen del receptor de la eritropoyetina (*EPOR*), que cursa con EPO disminuida. Hay otros casos donde se produce la mutación de genes que afectan a la sensibilidad del O₂ como en *VHL* (von Hippel-Lindau), *EGLN1* y *EPAS 1*; u otras mutaciones en genes que se relacionan con la afinidad a O₂ como *HBB* y *BPGM*. En estos casos la EPO es alta o normal. En las NMP-like hereditarias no se ha descrito un mayor riesgo de trombosis excepto en la policitemia Chuvash, debido a mutaciones en *VHL*. Las trombocitosis hereditarias suelen estar relacionadas con mutaciones en los genes *THPO* y *MPL S505N*.

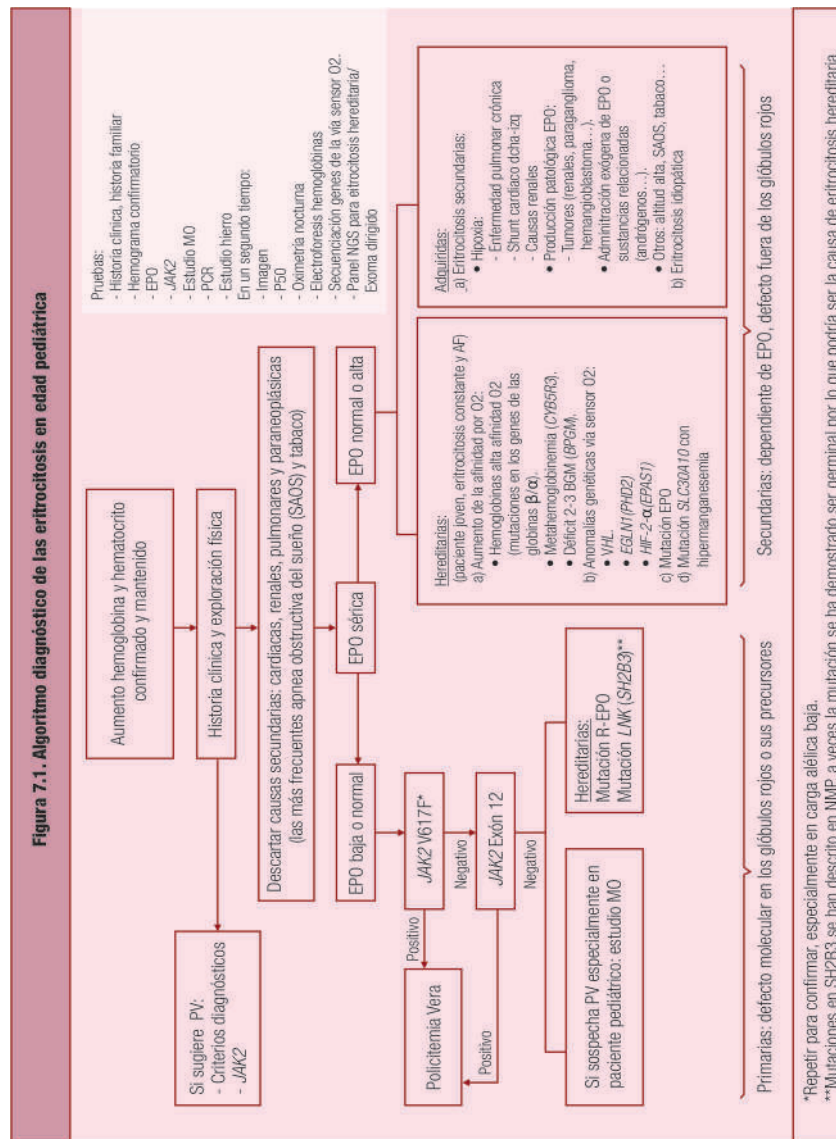
Criterios diagnósticos pediátricos exclusivos: el grupo de Kucine *et al.*, propuso unos criterios alternativos para el diagnóstico de PV y TE en niños. Así, en los criterios para PV cambia la cifra de Htc o Hb concreta por una Hb o hematíes por encima del percentil 97,5 según la edad y el sexo. En los criterios de TE la ausencia de causa de trombocitosis reactiva tiene el mismo peso que poseer una mutación *driver*.

En resumen, ante la sospecha de una NMP en niños es importante realizar el análisis de las mutaciones *driver* y estudio de BMO. Si el paciente es triple negativo debe realizarse estudio de NGS. Ante la sospecha de eritrocitosis hereditaria deberían analizarse las mutaciones del gen *EPOR* y del gen *VHL*, la detección de variantes de la Hb y el déficit de 2,3 bisfosfoglicerato (ver

Características clínico-moleculares: la presentación clínica de las NMP en los pacientes pediátricos es variable. Aunque suelen estar asintomáticos, a veces presentan síntomas debilitantes. Los más frecuentes al diagnóstico son cefalea, seguido por dolor abdominal o dolor óseo. También pueden presentar fatiga, eritromelalgia o prurito. A la exploración puede existir esplenomegalia (>50% de los pacientes con TE y aproximadamente en el 15% de los pacientes con PV). En relación a las complicaciones, tanto las trombosis como los sangrados son menos frecuentes que en adultos. Con una incidencia algo mayor en la PV que en la TE (15% vs 4%, respectivamente), la mayoría de las trombosis en los niños son venosas, siendo las más frecuentes las del territorio esplácnico. Así, el síndrome de Budd-Chiari es la trombosis más frecuente en niños. Los episodios hemorrágicos son raros (<5%). La progresión de la enfermedad a MF o leucemia también parece ser menos frecuente en niños que en adultos (2 y 3% de la TE y la PV en población pediátrica).

En los estudios de secuenciación masiva mediante NGS en niños con NMP se evidencia que hasta el 35% de ellos tienen mutaciones clonal-*driver*. El número de mutaciones por paciente es significativamente menor que en la edad adulta. El significado pronóstico de estas mutaciones en la población pediátrica es desconocido. Es importante buscar agrupaciones familiares de NMP y otras alteraciones de predisposición al cáncer.

Tratamiento: el principal objetivo en niños y adultos jóvenes con TE y PV es evitar trombosis u otras complicaciones seleccionando aquellos pacientes que puedan beneficiarse de tratamiento antitrombótico o citorreductor valorando el riesgo-beneficio y los posibles efectos secundarios. No está claro si las clasificaciones de riesgo y por tanto los algoritmos de tratamiento de los adultos son aplicables a los pacientes pediátricos con NMP. Sin embargo, la mayoría de autores coinciden en que los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento.



Se recomiendan dosis bajas de AAS en niños con síntomas de bajo riesgo (síntomas microvasculares como la cefalea) y en niños con riesgo cardiovascular o de trombofilia asociado (como colesterol elevado o Factor V Leyden). El AAS no debe usarse ante trombocitosis extrema o EVWA. La utilización de AAS en niños de menos de 12 años ha de tener en cuenta el riesgo de aparición de un síndrome de Reye.

El uso de flebotomías es habitual en niños con PV. Sin embargo, el objetivo de tratamiento no está bien definido y se han propuesto límites de Htc <45% o <48%.

En relación a la TE, algunas guías sugieren el inicio de la citorreducción en adultos con trombocitosis extrema (recuentos de plaquetas $> 1.500 \times 10^9/L$), pero no hay evidencia de que esto pueda ser extrapolado a los niños. En general, es conveniente evitar la citorreducción en niños, máxime cuando el riesgo vascular en esta edad es bajo. Sin embargo, cuando los síntomas son persistentes o no responden a las terapias iniciales, cuando hay historia de trombosis o sangrado severo, organomegalia progresiva o cuando existe trombocitosis extrema persistente, la citorreducción puede estar indicada. La terapia citorredutora más apropiada en niños está aún por definir. Hasta la fecha, no hay agentes citorredutores aprobados en NMP pediátricas y la preferencia por uno u otro varía según el profesional y su experiencia clínica. En general hay más experiencia entre los pediatras y hematólogos-pediatras con HU por su uso en la enfermedad de células falciformes, pero también se han empleado otros como el interferón alfa-2a pegilado, anagrelida, e inhibidores de JAK como el ruxolitinib. Aunque no hay datos consistentes de que el uso de HU en niños con NMP aumente el riesgo de transformación leucémica, actualmente algunos expertos sugieren usar interferón alfa-2a pegilado en vez de HU como terapia de primera línea en pacientes jóvenes. En niños hay pocos datos sobre el uso de interferón alfa-2a pegilado, aunque parece que puede tener un resultado beneficioso y se tolera bien. Kucine *et al* recomienda interferón alfa-2a pegilado en niños con PV, pre-MFP, MFP y ET con mutación *JAK2V617F* mientras que para los pacientes con mutaciones en *CALR* o las TE triple negativas recomienda por igual tanto el interferón alfa-2a pegilado como la HU. Es importante informar al paciente y familia de los posibles efectos secundarios y de las precauciones necesarias. Siempre es importante mantener una hidratación adecuada, un estilo de vida saludable y evitar los deportes de contacto.

Con respecto a la MF, los datos en niños son escasos y lo más relevante es valorar si es candidato a trasplante alogénico, dado que es la única terapia curativa. Sin embargo, la decisión de realizar un TPH alogénico en pacientes jóvenes con MF es difícil, ya que no hay buenas escalas pronósticas y existe el riesgo de complicaciones a largo plazo.

Supervivencia: la mortalidad de las NMP en niños es baja, si bien el síndrome de Budd-Chiari empeora el pronóstico.

Conclusiones: el manejo de la población pediátrica con NMP sigue siendo un reto en la actualidad, en gran parte porque se trata de enfermedades infrecuentes y la información es limitada. El diagnóstico y tratamiento se basa en la experiencia con los adultos. Sin embargo, existen diferencias importantes entre las NMP de adultos y las pediátricas en la clínica, la evolución y en el perfil mutacional.

La historia clínica y los antecedentes familiares son importantes para valorar causas secundarias de eritrocitosis o trombocitosis y descartar casos hereditarios o NMP familiares. Debido a que, muchos pacientes pediátricos con NMP son negativos para las mutaciones *driver*, tanto el estudio de MO como la NGS con paneles diseñados tanto para patología mielode como genes involucrados en eritrocitosis y trombocitosis hereditaria (en los casos triple negativos) son de gran utilidad.

Es importante hablar sinceramente con las familias sobre la ausencia de datos en esta población y valorar juntos el tratamiento con sus riesgos y beneficios. En los niños y pacientes jóvenes preocupa el uso a largo plazo de la terapia citorredutora, los efectos a largo plazo de los recuentos anormalmente altos, el desarrollo de segundas neoplasias, la fertilidad y las complicaciones en el embarazo, así como la adherencia al tratamiento cuando ya no dependen de sus padres. Debido a la cronicidad de estas enfermedades los pacientes adolescentes presentan en gran proporción problemas de adherencia a los tratamientos, lo que dificulta de manera muy importante el control de la enfermedad. Es necesario trabajar con ellos en consulta estrategias para evitar dicho problema.

Por último, es necesario establecer Planes de Transición en los distintos centros que ayuden a preparar a estos pacientes y sus familias para el paso al cuidado y seguimiento en hospitales y centros de adultos. La adecuada coordinación con especialistas de adultos facilitará la transferencia de los pacientes y la continuación en la atención de éstos.

7.7. BIBLIOGRAFÍA

7.1. NEOPLASIAS MIELOIDES/LINFÓIDES CON REORDENAMIENTOS ESPECÍFICOS

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-1228. doi:10.1182/blood.2022015850.
- Butt NM, Lambert J, Ali S, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol*. 2017;176(4):553-572. doi:10.1111/bjh.14488.
- Cheah CY, Burbury K, Apperley JF, et al. Patients with myeloid malignancies bearing PDGFRB fusion genes achieve durable long-term remissions with imatinib. *Blood*. 2014;123(23):3574-3577. doi:10.1182/blood-2014-02-555607.
- Groh M, Rohmer J, Etienne N, et al. French guidelines for the etiological workup of eosinophilia and the management of hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):100. Published 2023 Apr 30. doi:10.1186/s13023-023-02696-4.
- Hernández-Boluda JC, Pereira A, Zinger N, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myeloid/lymphoid neoplasm with FGFR1-rearrangement: a study of the Chronic Malignancies Working Party of EBMT [published correction appears in *Bone Marrow Transplant*. 2022 Jun;57(6):1051. doi: 10.1038/s41409-022-01652-3.]. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(3):416-422. doi:10.1038/s41409-021-01553-x.
- Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719. doi:10.1038/s41375-022-01613-1.
- Metzgeroth G, Schwaab J, Naumann N, et al. Treatment-free remission in FIP1L1-PDGFRα-positive myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia after imatinib discontinuation. *Blood Adv*. 2020;4(3):440-443. doi:10.1182/bloodadvances.2019001111.
- Metzgeroth G, Steiner L, Naumann N, et al. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions: reevaluation of the defining characteristics in a registry-based cohort. *Leukemia*. 2023;37(9):1860-1867. doi:10.1038/s41375-023-01958-1.
- Pardanani A, D'Souza A, Knudson RA, Hanson CA, Ketterling RP, Tefferi A. Long-term follow-up of FIP1L1-PDGFRα-mutated patients with eosinophilia: survival and clinical outcome. *Leukemia*. 2012;26(11):2439-2441. doi:10.1038/leu.2012.162.
- Polverelli N, Hernandez-Boluda JC, Onida F, et al. Role of allo-HCT in "nonclassical" MPNs and MDS/MPNs: recommendations from the PH&G Committee and the CMWP of the EBMT. *Blood*. Published online March 19, 2025. doi:10.1182/blood.2024028000.
- Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. 2017;129(6):704-714. doi:10.1182/blood-2016-10-695973.

- Reiter A, Kiladjan JJ, Patel JL, et al. Deep and durable cytogenetic and molecular responses with Pemigatinib in myeloid/lymphoid neoplasms with fibroblast growth factor receptor 1 rearrangement: the Fight-203 study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):4551. doi:10.1182/blood-2023-180945.
- Reiter A, Metzgeroth G, Cross NCP. How I diagnose and treat myeloid/lymphoid neoplasms with tyrosine kinase gene fusions. *Blood*. 2025;145(16):1758-1768. doi:10.1182/blood.2023022417.
- Saft L, Kvasnicka HM, Boudova L, Gianelli U, Lazzi S, Rozman M. Myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase fusion genes: A workshop report with focus on novel entities and a literature review including paediatric cases. *Histopathology*. 2023;83(6):829-849. doi:10.1111/his.15021.
- Schwaab J, Naumann N, Luebke J, et al. Response to tyrosine kinase inhibitors in myeloid neoplasms associated with PCM1-JAK2, BCR-JAK2 and ETV6-ABL1 fusion genes. *Am J Hematol*. 2020;95(7):824-833. doi:10.1002/ajh.25825.
- Shomali W, Colucci P, George TI, et al. Comprehensive response criteria for myeloid/lymphoid neoplasms with eosinophilia and tyrosine kinase gene fusions: a proposal from the MLN International Working Group. *Leukemia*. 2023;37(5):981-987. doi:10.1038/s41375-023-01859-3.
- Shomali W, Gotlib J. World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024;99(5):946-968. doi:10.1002/ajh.27287.
- Valent P, Klion AD, Roufosse F, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy*. 2023;78(1):47-59. doi:10.1111/all.15544.
- Zaliouva M, Moorman AV, Cazzaniga G, et al. Characterization of leukemias with ETV6-ABL1 fusion. *Haematologica*. 2016;101(9):1082-1093. doi:10.3324/haematol.2016.144345.

7.2. LEC Y SHE

- Butt NM, Lambert J, Ali S, et al. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. *Br J Haematol*. 2017;176(4):553-572. doi:10.1111/bjh.14488.
- Groh M, Rohmer J, Etienne N, et al. French guidelines for the etiological workup of eosinophilia and the management of hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):100. Published 2023 Apr 30. doi:10.1186/s13023-023-02696-4.
- Kim DH, Kim S, Park S, et al. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with PDGFRα/B-negative hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol*. 2024;205(6):2305-2314. doi:10.1111/bjh.19828.

- Lübke J, Metzgeroth G, Reiter A, Schwaab J. Approach to the patient with eosinophilia in the era of tyrosine kinase inhibitors and biologicals. *Curr Hematol Malig Rep.* 2024;19(5):208-222. doi:10.1007/s11899-024-00738-7.
- Morsia E, Reichard K, Pardanani A, Tefferi A, Gangat N. WHO defined chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (CEL, NOS): A contemporary series from the Mayo Clinic. *Am J Hematol.* 2020;95(7):E172-E174. doi:10.1002/ajh.25811.
- Polverelli N, Hernandez-Boluda JC, Onida F, et al. Role of allo-HCT in "nonclassical" MPNs and MDS/MPNs: recommendations from the PH&G Committee and the CMWP of the EBMT. *Blood.* Published online March 19, 2025. doi:10.1182/blood.2024028000.
- Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(6):1397-1405. doi:10.1016/j.jaci.2020.08.037.
- Shomali W, Gotlib J. World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2024;99(5):946-968. doi:10.1002/ajh.27287.
- Valent P, Klion AD, Roufosse F, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy.* 2023;78(1):47-59. doi:10.1111/all.15544.
- Williams AK, Dou C, Chen LYC. Treatment of lymphocyte-variant hypereosinophilic syndrome (L-HES): what to consider after confirming the elusive diagnosis. *Br J Haematol.* 2021;195(5):669-680. doi:10.1111/bjh.17615.

7.3. LNC Y LMca

- Carreño-Tarragona G, Álvarez-Larrán A, Harrison C, et al. CNL and aCML should be considered as a single entity based on molecular profiles and outcomes. *Blood Adv.* 2023;7(9):1672-1681. doi:10.1182/bloodadvances.2022008204.
- Dao KT, Gotlib J, Deininger MMN, et al. Efficacy of Ruxolitinib in Patients With Chronic Neutrophilic Leukemia and Atypical Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;38(10):1006-1018. doi:10.1200/JCO.19.00895.
- Dholaria B, Radujkovic A, Estrada-Merly N, et al. Outcomes of allogeneic haematopoietic cell transplantation for chronic neutrophilic leukaemia: A combined CIBMTR/CMWP of EBMT analysis. *Br J Haematol.* 2022;198(4):785-789. doi:10.1111/bjh.18297.
- Onida F, de Wreede LC, van Biezen A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in patients with atypical chronic myeloid leukaemia: a retrospective study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol.* 2017;177(5):759-765. doi:10.1111/bjh.14619.
- Szuber N, Orazi A, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia and atypical chronic myeloid leukemia: 2024 update on diagnosis, genetics, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2024;99(7):1360-1387. doi:10.1002/ajh.27321.

7.4. NMP INCLASIFICABLE

- Gianelli U, Thiele J, Orazi A, et al. International Consensus Classification of myeloid and lymphoid neoplasms: myeloproliferative neoplasms. *Virchows Arch.* 2023;482(1):53-68. doi:10.1007/s00428-022-03480-8.
- McLornan DP, Hargreaves R, Hernández-Boluda JC, Harrison CN. How I manage myeloproliferative neoplasm-unclassifiable: Practical approaches for 2022 and beyond. *Br J Haematol.* 2022;197(4):407-416. doi:10.1111/bjh.18087.

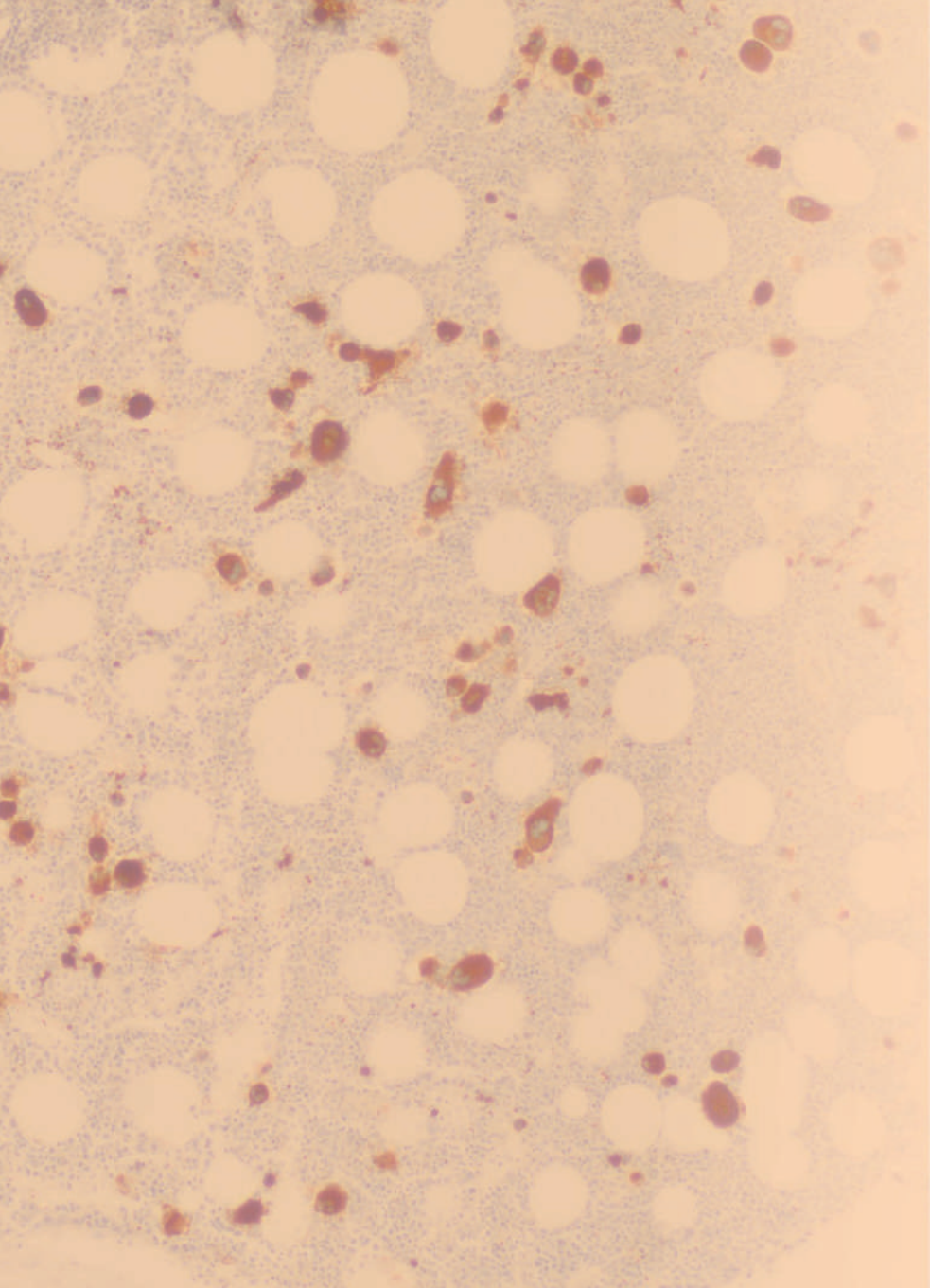
7.5. NMP CON TROMBOSIS ESPLÁCNICA

- Garrote M, López-Guerra M, García-Pagán JC, et al. Genomic classification and outcomes of young patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia according to the presence of splanchic vein thrombosis and its chronology. *Ann Hematol.* 2024;103(3):737-747. doi:10.1007/s00277-023-05610-x.
- Liu A, Naymagon L, Tremblay D. Splanchic Vein Thrombosis in Myeloproliferative Neoplasms: Treatment Considerations and Unmet Needs. *Cancers (Basel).* 2022;15(1):11. Published 2022 Dec 20. doi:10.3390/cancers15010011.

7.6. NMP EN EDAD PEDIÁTRICA

- Al-Mashdali AF, Aldapt MB, Rahhal A, et al. Pediatric Philadelphia-Negative Myeloproliferative Neoplasms in the Era of WHO Classification: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(3):377. Published 2023 Jan 19. doi:10.3390/diagnostics13030377.
- Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia.* 2018;32(5):1057-1069. doi:10.1038/s41375-018-0077-1.
- Fu R, Liu D, Cao Z, et al. Distinct molecular abnormalities underlie unique clinical features of essential thrombocythemia in children. *Leukemia.* 2016;30(3):746-749. doi:10.1038/leu.2015.167.
- Hinds DA, Barnholt KE, Mesa RA, et al. Germ line variants predispose to both JAK2 V617F clonal hematopoiesis and myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2016;128(8):1121-1128. doi:10.1182/blood-2015-06-652941.
- Iannotto JC, Curto-García N, Laueranova M, Radia D, Kiladjian JJ, Harrison CN. Characteristics and outcomes of patients with essential thrombocythemia or polycythemia vera diagnosed before 20 years of age: a systematic review. *Haematologica.* 2019;104(8):1580-1588. doi:10.3324/haematol.2018.200832.
- Karow A, Nienhold R, Lundberg P, et al. Mutational profile of childhood myeloproliferative neoplasms. *Leukemia.* 2015;29(12):2407-2409. doi:10.1038/leu.2015.205.
- Kucine N, Chastain KM, Mahler MB, Busse JB. Primary thrombocytosis in children. *Haematologica.* 2014;99(4):620-628. doi:10.3324/haematol.2013.092684.

- Kucine N. Myeloproliferative Neoplasms in Children, Adolescents, and Young Adults. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020;15(2):141-148. doi:10.1007/s11899-020-00571-8.
- McMullin MF. Diagnostic workflow for hereditary erythrocytosis and thrombocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019(1):391-396. doi:10.1182/hematology.2019000047.
- Mughal TI, Deininger MW, Kucine N, Saglio G, Van Etten RA. Children and Adolescents with Chronic Myeloproliferative Neoplasms: Still an Unmet Biological and Clinical Need?. *Hemasphere.* 2019;3(4):e283. Published 2019 Aug 1. doi:10.1097/HS9.0000000000000283.
- Oliveira JL. Algorithmic evaluation of hereditary erythrocytosis: Pathways and caveats. *Int J Lab Hematol.* 2019;41 Suppl 1:89-94. doi:10.1111/ijlh.13019.
- Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2017;129(6):680-692. doi:10.1182/blood-2016-10-695957.
- Sanz MA, Carreras E. *Manual Práctico Hematología Clínica* 2019.
- Sobas M, Ianotto JC, Kiladjian JJ, Harrison C. Myeloproliferative neoplasms: young patients, current data and future considerations. *Ann Hematol.* 2024;103(9):3287-3291. doi:10.1007/s00277-024-05920-8.
- Stewart BL, Carraway HE, Alvarez AL, et al. JAK2 p.R564 germ line variants associated with hereditary thrombocythemia and hematologic neoplasms. *Blood Adv.* 2025;9(7):1534-1543. doi:10.1182/bloodadvances.2024013661.
- Teofili L, Giona F, Martini M, et al. Markers of myeloproliferative diseases in childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia. *J Clin Oncol.* 2007;25(9):1048-1053. doi:10.1200/JCO.2006.08.6884.



8 PAPEL DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

Adrián Mosquera Orgueira

Hematología y Hemoterapia

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

8. PAPEL DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

8.1 INTRODUCCIÓN

La inteligencia artificial está revolucionando diversas disciplinas, incluida la medicina, gracias a su capacidad para analizar grandes cantidades de datos, identificar patrones complejos y aprender de experiencias previas. Esto permite mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de enfermedades. Este capítulo ofrece una visión general de la IA, diferenciando entre IA discriminativa y generativa, y sus aplicaciones prácticas en medicina.

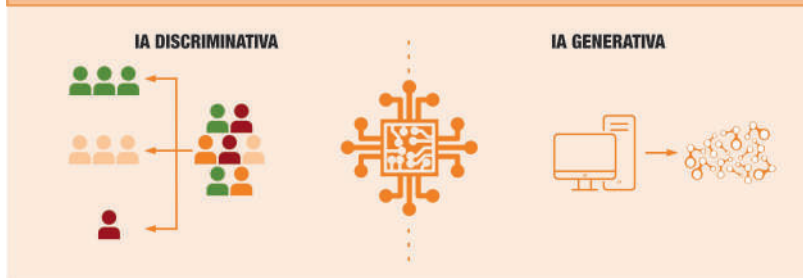
8.1.1 ¿Qué es la IA?

La IA es la capacidad de las máquinas para imitar funciones cognitivas humanas, como el aprendizaje y la toma de decisiones. En medicina, la IA se usa para analizar grandes volúmenes de datos médicos, proporcionando nuevas perspectivas sobre enfermedades y tratamientos.

8.1.2 IA discriminativa vs IA generativa

- **IA discriminativa:** se centra en clasificar y predecir. Aprende a distinguir entre categorías usando ejemplos etiquetados. Ejemplo: Un modelo discriminativo puede predecir si un paciente está sano o enfermo basándose en sus datos clínicos.
- **IA generativa:** crea nuevos datos que imitan los datos de entrenamiento. Aprende la distribución de los datos y genera ejemplos similares. Ejemplo: En medicina, los modelos generativos pueden crear imágenes de tejidos sintéticos para entrenar a patólogos sin usar datos reales.

Figura 8.1. IA discriminativa vs. IA generativa

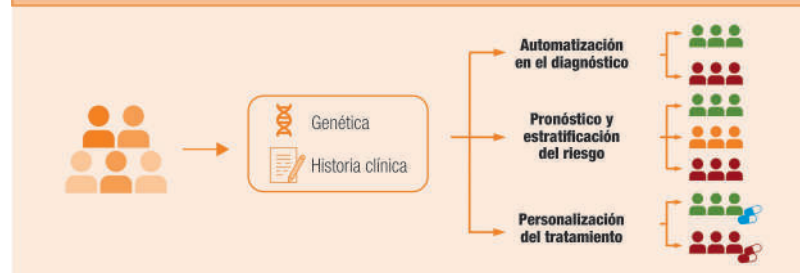


8.1.3 Aplicaciones de la IA en medicina

- **Diagnóstico asistido:** la IA analiza imágenes médicas (radiografías, tomografías, biopsias) para detectar enfermedades como el cáncer con alta precisión. Ejemplo: Algoritmos que detectan nódulos pulmonares en radiografías.

- **Estratificación del riesgo:** predice la progresión de enfermedades y clasifica a los pacientes en grupos de riesgo usando datos clínicos y genómicos. Ejemplo: modelos que predicen la recurrencia del cáncer después del tratamiento.
- **Personalización del tratamiento:** analiza datos clínicos y genómicos para recomendar terapias específicas para cada paciente. Ejemplo: selección de terapias óptimas para pacientes con cáncer basado en su perfil genético.
- **Optimización de procesos clínicos:** automatiza tareas como la programación de citas y gestión de inventarios. Ejemplo: sistemas que optimizan el flujo de trabajo en hospitales.
- **Investigación médica:** analiza grandes volúmenes de datos para descubrir nuevos objetivos terapéuticos y diseñar ensayos clínicos. Ejemplo: descubrimiento de biomarcadores para enfermedades.

Figura 8.2. Aplicaciones de la IA en medicina



8.1.4 Ventajas e inconvenientes de la IA en medicina

Ventajas:

- **Diagnóstico preciso:** analiza grandes volúmenes de datos, mejorando la precisión.
- **Tratamiento personalizado:** asesora sobre terapias específicas para cada paciente.
- **Mayor eficiencia:** automatiza tareas, permitiendo a los médicos centrarse en los pacientes.
- **Aceleración de la investigación:** facilita el descubrimiento de nuevos tratamientos.

Inconvenientes:

- **Falta de transparencia:** los modelos pueden ser difíciles de interpretar.
- **Riesgo de sesgo:** la calidad depende de los datos de entrenamiento.
- **Privacidad y seguridad:** es esencial proteger los datos de los pacientes.
- **Dependencia tecnológica:** fallos en la tecnología pueden afectar la atención médica.

8.1.5 Algoritmos y modelos de aprendizaje automático

En aprendizaje automático, los algoritmos pueden aprender tareas de distintas formas, utilizando diversos enfoques matemáticos para resolver un mismo problema.

8.1.5.1 Tipos de algoritmos de aprendizaje:

- **Aprendizaje supervisado:** modelos que aprenden con datos etiquetados para clasificar o predecir. Ejemplo: clasificación de muestras o predicción de supervivencia.
- **Aprendizaje no supervisado:** identifica patrones sin datos etiquetados, como subgrupos en datos moleculares.
- **Aprendizaje semi-supervisado:** combina datos etiquetados y no etiquetados, mejorando la precisión.
- **Aprendizaje por refuerzo:** aprende de la experiencia para optimizar decisiones. Ejemplo: Optimización de terapias en base a información sobre secuencias de tratamientos.

8.1.5.2 Tipos de modelos de aprendizaje supervisado

- **Árboles de decisión:** dividen los datos en ramas para optimizar predicciones.
- **Random forests:** mejoran los árboles de decisión usando varios modelos para evitar sobreajuste.
- **Redes neuronales artificiales:** reconocen patrones ajustando conexiones durante el entrenamiento.
- **Redes neuronales convolucionales:** detectan patrones en imágenes aplicando filtros matemáticos sobre el espacio para procesar imágenes de manera solapada.

Conclusión: la IA transforma la medicina, mejorando el diagnóstico y tratamiento, pero enfrenta desafíos como la transparencia, el sesgo y la seguridad de los datos. Combinada con la experiencia clínica, ofrece una atención más precisa y personalizada.

8.2 IMPACTO DE LA HISTOPATOLOGÍA COMPUTACIONAL Y LA IA EN LA MEDICINA DE PRECISIÓN DEL CÁNCER

La histopatología computacional, combinada con la IA, está revolucionando la medicina de precisión en el ámbito oncológico. Esta tecnología permite el análisis detallado y cuantitativo de muestras histológicas, proporcionando diagnósticos más precisos y personalizados. En este capítulo, exploraremos el panorama general de la histopatología computacional en el cáncer, seguido de un enfoque específico en neoplasias mieloproliferativas.

8.2.1 Histopatología computacional en el cáncer

- **Objetivo:** Aplicación de IA para analizar imágenes histológicas digitales, superando las evaluaciones manuales tradicionales.
- **Ventajas:**
 - a. Aumenta la precisión y consistencia en la detección y cuantificación de características histológicas.
 - b. Facilita el diagnóstico, estratificación del riesgo y monitorización de tratamientos en oncología.

Figura 8.3. Tipos de algoritmos de aprendizaje



• Capacidades:

- a. Integra múltiples fuentes de datos basados en imágenes histológicas, con otros tipos de datos como los moleculares y clínicos.
- b. Identifica patrones complejos para mejorar el pronóstico y personalizar tratamientos.

8.2.2 Aplicación en NMP

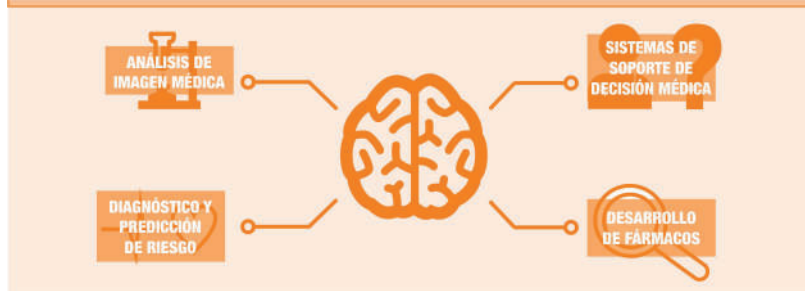
Ejemplo CIF (*Continuous Indexing of Fibrosis*):

- Desarrollado por Royston *et al.*, emplea aprendizaje automático para evaluar y clasificar la fibrosis en pacientes con NMPc.
- Cuantifica la fibrosis de forma continua, capturando la heterogeneidad de las muestras, superando métodos semi-cuantitativos.
- Mejora la precisión en la diferenciación entre TE y MF pre-fibrótica.
- Identifica pacientes con riesgo de progresión a MF post-TE con alta precisión.

8.2.3 Promesas y desafíos

Las aplicaciones de la histopatología computacional y la IA en neoplasias mieloproliferativas son prometedoras, ofreciendo evaluaciones más rápidas y objetivas, con el potencial de transformar la práctica clínica. Sin embargo, su implementación requiere superar varios desafíos:

Figura 8.4. IA en la medicina personalizada



- **Infraestructura avanzada:** se necesitan sistemas potentes para el almacenamiento y análisis de datos.
- **Estándares de análisis:** es crucial establecer normas para garantizar la consistencia y reproducibilidad de los resultados.
- **Repositorios de imágenes:** la colaboración entre hospitales es necesaria para crear repositorios que permitan mejorar continuamente los modelos.
- **Privacidad y seguridad:** los datos deben manejarse de forma segura y cumplir con las regulaciones.
- **Calidad de muestras:** la precisión de los resultados depende de la supervisión adecuada de las muestras utilizadas.

8.2.4 Conclusión

La histopatología computacional y la IA están transformando el tratamiento del cáncer, especialmente en las NMP, mejorando el diagnóstico, clasificación y seguimiento de la enfermedad. La medida de su éxito dependerá de la existencia de infraestructuras adecuadas, estándares rigurosos y cooperación internacional para maximizar su impacto en el cuidado de los pacientes.

8.3 EVALUACIÓN DEL RIESGO EN MF: MODELOS TRADICIONALES VERSUS IA

La evaluación del riesgo en pacientes con MF ha avanzado significativamente con el uso de aprendizaje automático. Los modelos tradicionales, como el IPSS y sus versiones dinámicas (DIPSS y DIPSS Plus), han resultado claves para estratificar el riesgo, pero tienen limitaciones al no incluir datos moleculares y citogenéticos, lo que afecta su precisión en algunos casos.

8.3.1 Modelos tradicionales y clínico-moleculares (ver capítulo 4)

8.3.2 Desarrollo del AIPSS-MF

Para superar las limitaciones de los modelos tradicionales, se creó el *Artificial Intelligence Prog-*

nostic Scoring System for Myelofibrosis (AIPSS-MF). Este modelo de aprendizaje automático, desarrollado con datos de 1.617 pacientes de 60 instituciones españolas, utiliza variables clínicas comunes como edad, sexo, Hb, leucocitos, plaquetas, blastos periféricos, síntomas y leucoeritroblastosis. Usando algoritmos de random forests, el AIPSS-MF ofrece una mayor precisión pronóstica que los modelos tradicionales, como el IPSS, y superó al MYSEC-PM en pacientes con MF secundaria a post-TE/PV.

8.3.3 Integración de datos moleculares

Se mejoró el AIPSS-MF integrando datos de NGS de 581 pacientes, evaluando 20 genes clave como *JAK2*, *CALR*, *MPL*, *TP53*, *EZH2* y *SRSF2*. Los modelos que consideraban la frecuencia de variantes somáticas (VAF) demostraron mayor precisión. El modelo de NGS para SG, basado en mutaciones en 16 genes, tuvo un índice de concordancia de 0,653, mientras que el de transformación leucémica, con 20 genes, alcanzó 0,702. La combinación del AIPSS-MF con los predictores moleculares (AIPSSmol-MF; <https://molecular-aipss-mf.prod.gemfin-env.gemfin.click/>) mejoró la precisión pronóstica, alcanzando 0,817 para SG y 0,791 para supervivencia sin transformación leucémica.

8.3.4 Evaluación del riesgo antes del trasplante

Adicionalmente, dentro del marco de la EBMT, se ha desarrollado una herramienta innovadora para la evaluación del riesgo en pacientes antes de ser sometidos a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH). Este modelo permite predecir la idoneidad de un paciente para el alo-TPH durante el proceso de toma de decisiones, tomando como entrada datos demográficos, datos sobre el estado de la patología y datos sobre el tipo de TPH programado (Hernández-Boluda, Mosquera-Argueira et al, *Blood*, 2025 <https://gemfin.click/ebmt>). Este nuevo modelo mejora la precisión en la estratificación del riesgo y, particularmente, identifica de forma más precisa y amplía al grupo de pacientes de alto riesgo.

8.3.5 Implicaciones prácticas

El AIPSS-MF y AIPSSmol-MF facilitan la evaluación del riesgo en entornos clínicos con o sin tecnología avanzada, permitiendo personalizar el tratamiento y evaluar la idoneidad del trasplante alogénico. Además, su capacidad para predecir la transformación leucémica permite intervenciones tempranas. El desarrollo de herramientas online para calcular los scores agiliza su uso en la práctica clínica diaria, mejorando la toma de decisiones. También se ha desarrollado una herramienta dentro del EBMT para evaluar la idoneidad del trasplante en pacientes, crucial ante la disponibilidad de nuevas terapias farmacológicas.

8.3.6 Conclusión

La integración de IA y datos moleculares ha mejorado significativamente la evaluación del riesgo en MF. Aunque los modelos tradicionales son esenciales, tienen limitaciones que el AIPSS-MF y AIPSSmol-MF han superado, permitiendo una estratificación más precisa y personalizada. Su

implementación efectiva dependerá del acceso a tecnología avanzada, estándares claros y cooperación internacional.

8.4 IMPACTO DEL PROCESAMIENTO DE LENGUAJE NATURAL EN LA MEDICINA

El procesamiento de lenguaje natural (PLN) en la medicina ha revolucionado varios campos, incluida la medicina, gracias a los modelos de lenguaje de gran escala basados en transformadores, como *ChatGPT*. Estos sistemas avanzados pueden entender y generar texto, lo que les permite tener múltiples aplicaciones médicas.

8.4.1 Large language models (LLM) y transformadores

Los LLMs, entrenados con grandes cantidades de datos textuales, utilizan algoritmos del tipo transformador para procesar secuencias largas de texto de manera eficiente, mejorando la comprensión contextual.

8.4.2 ChatGPT y sus evoluciones

ChatGPT, desarrollado por *OpenAI*, es un LLM basado en transformadores. Ha evolucionado a lo largo de varias versiones, mejorando su capacidad para generar respuestas coherentes y relevantes en múltiples idiomas y contextos, incluyendo la medicina.

8.4.3 Limitaciones y consideraciones en el uso médico

- **Privacidad:** el manejo de datos médicos requiere altos estándares de seguridad y cumplimiento con normativas como HIPAA y GDPR.
- **Sesgos:** los LLMs pueden heredar sesgos de sus datos de entrenamiento, afectando la equidad en las decisiones médicas.
- **Errores:** los LLMs pueden cometer errores, por lo que sus recomendaciones deben ser supervisadas por profesionales.

8.4.4 Aplicaciones en medicina

Los LLMs tienen aplicaciones desde el soporte a la toma de decisiones hasta la gestión de ensayos clínicos:

- **Soporte a la toma de decisiones:** integración en sistemas médicos para proporcionar información actualizada y ayudar a los médicos a seleccionar tratamientos óptimos.
- **Gestión de ensayos clínicos:** filtran a los pacientes y optimizan el reclutamiento para ensayos clínicos o terapias especializadas.

Ejemplo práctico: en www.codigorojo.tech, expertos en hematología han desarrollado sistemas de soporte para el manejo de mieloma y linfoma, ofreciendo acceso rápido a información médica actualizada y relevante, mejorando la gestión de datos clínicos.

8.4.5 Conclusión

El procesamiento de lenguaje natural, con modelos como *ChatGPT*, puede revolucionar la medicina en la toma de decisiones y gestión de ensayos clínicos. Sin embargo, es crucial enfrentar desafíos como la privacidad, los sesgos y los errores para garantizar su uso ético. Ejemplos como www.codigorojo.tech demuestran su potencial para mejorar la eficiencia y calidad en la atención médica.

8.5 REFLEXIONES FINALES: FUTURO DE LA IA EN NMP

El uso de la IA en el manejo de NMP ofrece grandes oportunidades, pero también desafíos. Es clave estar atentos a desarrollos que mejoren el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estas enfermedades.

8.5.1 Repositorios de modelos de IA

Desarrollar repositorios de IA para análisis de imágenes médicas permitirá mejorar el diagnóstico y predecir la progresión en NMP, requiriendo colaboración entre instituciones para su actualización continua.

8.5.2 Sistemas de soporte a la toma de decisiones

La IA, basada en estudios clínicos y guías, puede optimizar la selección de tratamientos, reduciendo errores y mejorando los resultados clínicos.

8.5.3 Reclutamiento en ensayos clínicos mediante IA

La IA generativa puede mejorar el reclutamiento en enfermedades raras al identificar pacientes candidatos, acelerando y diversificando los ensayos.

8.5.4 Biomarcadores digitales y wearables

La IA, junto con dispositivos portátiles, puede generar biomarcadores en tiempo real, permitiendo ajustes terapéuticos personalizados y mejorando la calidad de vida del paciente.

8.5.5 Cohortes y datos sintéticos

El uso de cohortes y datos sintéticos puede ser valioso en patologías raras, permitiendo la generación de datos para ensayos clínicos.

- **Pros:** genera más datos, simula tratamientos, reduce costos y tiempo.
- **Contras:** puede no reflejar la complejidad real y no está aceptado por reguladores.

8.5.6 Perspectivas futuras

Capacitar a los médicos, crear marcos éticos y promover la colaboración internacional serán claves para maximizar el potencial de la IA en NMP, mejorando los resultados para los pacientes.

8.6. BIBLIOGRAFÍA

- Brat GA, Mandel JC, McDermott MBA. Do We Need Data Standards in the Era of Large Language Models? *NEJM AI*. 2024;1(8). Publish 2024 Jul 19. doi:10.1056/Ale2400548.
- Cheplygina V, de Bruijne M, Pluim JPW. Not-so-supervised: A survey of semi-supervised, multi-instance, and transfer learning in medical image analysis. *Med Image Anal*. 2019;54:280-296. doi:10.1016/j.media.2019.03.009.
- Daniore P, Nittas V, Haag C, Bernard J, Gonzenbach R, von Wyl V. From wearable sensor data to digital biomarker development: ten lessons learned and a framework proposal. *NPJ Digit Med*. 2024;7(1):161. Published 2024 Jun 18. doi:10.1038/s41746-024-01151-3.
- Fralick M, Sacks CA, Muller D, et al. Large Language Models. *NEJM Evid*. 2023;2(8):EVIDs-tat2300128. doi:10.1056/EVIDstat2300128.
- Fu Y, Jung AW, Torme RV, et al. Pan-cancer computational histopathology reveals mutations, tumor composition and prognosis. *Nat Cancer*. 2020;1(8):800-810. doi:10.1038/s43018-020-0085-8.
- Giuffrè M, Shung DL. Harnessing the power of synthetic data in healthcare: innovation, application, and privacy. *NPJ Digit Med*. 2023;6(1):186. Published 2023 Oct 9. doi:10.1038/s41746-023-00927-3.
- Goldberg JM, Amin NP, Zachariah KA, Bhatt AB. The Introduction of AI Into Decentralized Clinical Trials: Preparing for a Paradigm Shift. *JACC Adv*. 2024;3(8):101094. Published 2024 Jul 5. doi:10.1016/j.jacadv.2024.101094.
- Hernandez-Boluda JC, Mosquera Orgueira A, Gras L, et al. Use of machine learning techniques to predict poor survival after hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis. *Blood*. 2025 Mar 27;blood.2024027287. doi: 10.1182/blood.2024027287
- Mosquera-Orqueira A, Arellano-Rodrigo E, Garrote M, et al. Integrating AIPSS-MF and molecular predictors: A comparative analysis of prognostic models for myelofibrosis. *Hemasphere*. 2024;8(3):e60. Published 2024 Mar 20. doi:10.1002/hem3.60.
- Mosquera-Orqueira A, Pérez-Encinas M, Hernández-Sánchez A, et al. Machine Learning Improves Risk Stratification in Myelofibrosis: An Analysis of the Spanish Registry of Myelofibrosis. *Hemasphere*. 2022;7(1):e818. Published 2022 Dec 20. doi:10.1097/HS9.0000000000000818.
- Mosquera-Orqueira A, Pérez-Míguez C, Crucitti D, et al. Código Rojo. Disponible en: <https://codigorojo.tech/>. Accedido el 5 de agosto de 2024.
- Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1347-1358. doi:10.1056/NEJMra1814259.
- Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine Learning in Medicine. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1347-1358. doi:10.1056/NEJMra1814259.
- Russell S, Norvig P. Artificial intelligence: a modern approach. Pearson. 2021.
- Ryou H, Sirinukunwattana K, Aberdeen A, et al. Continuous Indexing of Fibrosis (CIF): improving the assessment and classification of MPN patients [published correction appears in *Leukemia*. 2023 Feb;37(2):503. doi: 10.1038/s41375-023-01807-1.]. *Leukemia*. 2023;37(2):348-358. doi:10.1038/s41375-022-01773-0.
- Sidey-Gibbons JAM, Sidey-Gibbons CJ. Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):64. Published 2019 Mar 19. doi:10.1186/s12874-019-0681-4.
- Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med*. 2019;25(1):44-56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7.

© 2025 GEMFIN

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo la fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del propietario del Copyright.

Depósito legal: B 9778-2025

ISBN: 978-84-09-72344-7

Editado por:



MARKETING FARMACÉUTICO & INVESTIGACIÓN CLÍNICA, S.L.

Balmes 243, Escalera A 5º1ª

08006 Barcelona

Tel.: (34) 93 434 44 12

Fax.: (34) 93 253 11 68

El contenido de este manual es el resultado de la libre opinión científica de los miembros del Grupo de Trabajo que la suscriben.



1892

Enf. Vaquez

1951

SMPC

1976

Clonalidad

2002

LOH 9q

Patrocinadores Oro



Colaboradores

