

Mielofibrosis: diagnóstico y tratamiento

Raúl Martínez-Castro¹, Gilberto Barranco-Lampón^{2,3}, Luara Arana-Luna⁴, José L. Álvarez-Vera⁴, Flavio Rojas-Castillejos⁵, Rosalinda Peñalosa-Ramírez⁶, Adrián A. Carballo-Zarate⁷, Irma Olarte-Carrillo^{1,8}, Jaime Israel-García Minamy⁴, Javier López-Salazar⁴, Juan J. Navarrete⁹, Arturo Espinosa-Partida¹⁰, Yanet Ventura-Enríquez^{11,12}, Josué I. Ruiz-Contreras⁴, Oyuky G. Aguirre-Reyes¹³, Irene Anaya-Cuéllar¹⁴, Jocelyn Aguilar-Luévano¹⁵, Hugo F. Díaz-Ramírez⁴, Wilfrido Herrera-Olivares¹⁶, José A. Aguilar-Hidalgo⁴, Luisa Ma. Alcívar-Cedeño¹⁷, Álvaro Hernández-Caballero¹⁸, Lourdes Elena Galaz-Cordero⁴, José A. de la Peña-Celaya⁴, Pamela Elena Báez-Islas¹⁹, Ramón A. Bates-Martín²⁰, Ana Ma. de la Luz Cano-León²¹, Ma. Eugenia Espitia-Ríos⁴, Diego Barbosa⁴, Javier Morales-Adrián²², Martín J. Pacheco⁴, Nancy Delgado-López³, Yvette Neme-Yunes²³, Alba E. Morales-Hernández²⁵, Aldo Mújica-Martínez¹², Alejandra B. Pérez-Lizardi³, Karen D. Pérez-Gómez²⁵, Gabriel Barragán-Ibáñez²⁶, Adolfo Martínez²⁷, Karen Flores-Ordúñez²⁸, Paulina Ramírez-Hoyos²⁹, Ma. de los Ángeles Rosales-López⁴, Brenda L. Acosta-Maldonado³⁰, Marco A. Jiménez-Ochoa³¹, Katheryn B. Garzón-Velásquez³², Eleazar Hernández-Ruiz⁴, Bosco M. McNally-Guillén³³, Erick E. Saucedo-Montes³⁴, Carolina Aguilar-Andrade^{35,36}, Cindy L. Vivas-Arteaga⁴, Lidia V. Guerra-Alarcón³⁷, Andrea I. Milán-Salvatierra³⁸, Dafne I. Campa-Monroy³, Xóchitl Cota-Range³⁹, Patricia Estrada-Domínguez²⁵, Alinka S. García-Camacho^{3,40}, Carolina García-Castillo⁴¹, Luisa I. Banda-García⁴¹, Vanía Rodríguez-Sánchez⁴, Luis A. Meillón-García²², Elizabeth Urbina-Escalante³, Mario A. Martínez-Ramírez⁴², Sergio J. Loera-Fragoso⁴³, Jorge Martínez-Corona⁴⁴, Nidia Zapata-Canto^{2,45}, Sue C. Gómez-Cortés³, Jesús E. Medina-Cora⁴⁶, Liliana Mojica-Balderas⁴⁷, Juan M. Pérez-Zúñiga⁴, Fernando J. Pérez⁴⁸, José L. López-Arroyo⁴⁰, Juan F. Zazueta-Pozos¹, Eduardo Romero-Martínez⁴⁹, Hilda Romero-Rodelo⁵⁰, Ana L. Tapia-Enríquez¹⁴, Emely J. Soriano-Mercedes⁴, Óscar Salazar-Ramírez⁵¹, Shendel Paulina Vilchis-González⁵², Fredy Tepepa-Flores⁴ y Martha Alvarado-Ibarra^{4*}

¹Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México; ²Servicio de Hematología, Hospital General de México, Ciudad de México, México; ³Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ⁴Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México; ⁵Servicio de Hematología, Hospital General de Zona No. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Salina Cruz, Oax., México; ⁶Servicio de Hematopatología, Hospital de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca, Oax., México; ⁷Servicio de Hematopatología, Hospital Español de México, Ciudad de México, México; ⁸Biología molecular, Hospital General de México, Ciudad de México, México; ⁹Servicio de Hematopatología, Hospital General de México, Ciudad de México, México; ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital General Belisario Domínguez, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Tuxtla Gutiérrez, Chis., México; ¹¹Banco de Sangre, Hospital Centro Médico Naval, Ciudad de México, México; ¹²Servicio de Hematología, Hospital Centro Médico Naval, Ciudad de México, México; ¹³Servicio de Hematología, Instituto Mexicano del Seguro Social Ciudad Juárez, Ciudad Juárez, Chih., México; ¹⁴Servicio de Hematología, Hospital General Presidente Lázaro Cárdenas, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Chihuahua, Chih., México; ¹⁵Servicio de Hematología, Hospital H+ Querétaro, Querétaro, Qro., México; ¹⁶Servicio de Hematología, Hospital Regional de Puebla, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Puebla, Pue., México; ¹⁷Servicio de Hematología, Grupo Médico Móvil, Manabí, Ecuador; ¹⁸Servicio de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, México; ¹⁹Servicio de Hematología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Zona No. 14, Hermosillo, Son., México; ²⁰Servicio de Hematología, Hospital Regional 1 de Octubre, Ciudad de México, México; ²¹Servicio de Hematología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1, Querétaro, Qro., México; ²²Servicio de Hematología, Hospital Regional de Mérida, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Mérida, Yuc., México; ²³Servicio de Hematología, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México; ²⁴Servicio

*Correspondencia:

Martha Alvarado-Ibarra

E-mail: normoblasto@gmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 04-05-2022

Fecha de aceptación: 09-05-2022

DOI: 10.24875/GMM.M22000666

Gac Med Mex. 2022;158(Supl 3):28-39

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

de Hematología, Hospital General de Zona No. 27, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; ²⁵Servicio de Hematología, Hospital Instituto Mexicano del Seguro Social Chihuahua, Hospital General de Zona No. 1, Chihuahua Chih., México; ²⁶Servicio de Hematología del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca, México; ²⁷Laboratorio de Hematología, Hospital General de México, Ciudad de México, México; ²⁸Servicio de Hematología, Hospital General de Zona No. 24, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; ²⁹Medicina Interna, Hospital Español de México, Ciudad de México, México; ³⁰Unidad de trasplante de médula ósea, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ³¹Unidad de trasplante de médula ósea, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México; ³²Medicina transfusional, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ³³Servicio de Hematología, Trasplante de médula ósea, Centro Médico de Especialidades, Ciudad Juárez, Chih., México; ³⁴Banco de Sangre, Hospital General Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Tampico, Tampico, Tamps., México; ³⁵Banco de Sangre, Instituto Nacional de Cardiología, Ciudad de México, México; ³⁶Hospitalización, Instituto Mexicano del Seguro Social Carlos MacGregor, Ciudad de México, México; ³⁷Servicio de Hematología, Grupo CREHO, Guatemala, Guatemala; ³⁸Servicio de Hematología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México; ³⁹Servicio de Hematología, San Telmo Medical Center, Aguascalientes, Ags., México; ⁴⁰Servicio de Hematología, Oncología Integral Satélite, Estado de México, México; ⁴¹Servicio de Hematología, Hospital Central Militar, SEDENA, Ciudad de México, México; ⁴²Servicio de Hematología, Hospital Regional B, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Veracruz, Ver., México; ⁴³Servicio de Hematología, Hospital Santiago Ramon y Cajal de Durango, Durango, Dgo., México; ⁴⁴Servicio de Hematología, Hospital Regional Valentín Gómez Farías, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Guadalajara, Jal., México; ⁴⁵Servicio de Hematología, Médica Sur, Ciudad de México, México; ⁴⁶Servicio de Hematología, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, Culiacán, Sin., México; ⁴⁷Servicio de Hematología, Hospital Universitario Martín Dockweiler, Santa Cruz, Bolivia; ⁴⁸Servicio de Hematología, Hospital Central Norte, PEMEX, Ciudad de México, México; ⁴⁹Servicio de Hematología, C.H. 5 de Diciembre, Mexicali, B.C., México; ⁵⁰Servicio de Hematología, Hospital Fray Junípero Serra, Tijuana, B.C., México; ⁵¹Servicio de Hematología, Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México; ⁵²Servicio de Hematología, Hospital General Regional No. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa negativa para BCR-ABL1 caracterizada por mieloproliferación clonal, señalización de cinasa desregulada y liberación de citocinas anormales. En los últimos años se han realizado importantes avances en el conocimiento de la biología molecular y la valoración pronóstica de la MF. El tratamiento convencional tiene un impacto limitado en la supervivencia de los pacientes; incluye un enfoque de espera para pacientes asintomáticos, agentes estimulantes de la eritropoyesis, andrógenos o agentes inmunomoduladores para la anemia, fármacos citorreductores como la hidroxiurea para la esplenomegalia y los síntomas constitucionales, y esplenectomía o radioterapia en pacientes seleccionados. El descubrimiento de la mutación Janus cinasa (JAK) 2 desencadenó el desarrollo de la terapia dirigida molecular de la MF. Los inhibidores de JAK son efectivos tanto en MF con JAK2 positivo como con JAK2 negativo; uno de ellos, el ruxolitinib, es la mejor terapia disponible actualmente para la esplenomegalia y los síntomas constitucionales de la MF. Sin embargo, aunque el ruxolitinib ha cambiado el escenario terapéutico de la MF, no hay indicios claros de un efecto modificador de la enfermedad. El alotrasplante de células madre sigue siendo la única terapia curativa de la MF, pero debido a su morbilidad y mortalidad asociadas, generalmente se restringe a pacientes elegibles con MF de riesgo alto e intermedio 2. Para mejorar los resultados terapéuticos actuales, actualmente se está probando la combinación de inhibidores de JAK con otros agentes y se están investigando fármacos más nuevos.

PALABRAS CLAVE: Andrógenos. Anemia. Hidroxiurea. Inhibidores de la cinasa de Janus. Mielofibrosis. Radioterapia.

Myelofibrosis: diagnosis and treatment

Abstract

Myelofibrosis (MF) is a BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasm characterized by clonal myeloproliferation, dysregulated kinase signaling, and release of abnormal cytokines. In recent years, important progress has been made in the knowledge of the molecular biology and the prognostic assessment of MF. Conventional treatment has limited impact on the patients' survival; it includes a wait-and-see approach for asymptomatic patients, erythropoiesis-stimulating agents, androgens, or immunomodulatory agents for anemia, cytoreductive drugs such as hydroxyurea for the splenomegaly and constitutional symptoms, and splenectomy or radiotherapy in selected patients. The discovery of the Janus kinase (JAK)2 mutation triggered the development of molecular targeted therapy of MF. The JAK inhibitors are effective in both JAK2-positive and JAK2-negative MF; one of them, ruxolitinib, is the current best available therapy for MF splenomegaly and constitutional symptoms. However, although ruxolitinib has changed the therapeutic scenario of MF, there is no clear indication of a disease-modifying effect. Allogeneic stem cell transplantation remains the only curative therapy of MF, but due to its associated morbidity and mortality, it

is usually restricted to eligible high- and intermediate-2-risk MF patients. To improve current therapeutic results, the combination of JAK inhibitors with other agents is currently being tested, and newer drugs are being investigated.

KEYWORDS: Androgens. Anemia. Hydroxyurea. Janus kinase inhibitors. Myelofibrosis. Radiation therapy.

Definición

La mielofibrosis primaria (MFP) pertenece a las neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas (NMP Ph⁻). Se caracteriza por una proliferación clonal (principalmente de serie granulocítica y megacariocítica) que frecuentemente se acompaña de alguna mutación (JAK2, CALR o MPL); adicionalmente, presenta expresión anormal de citoquinas, fibrosis de la médula ósea (MO) (reticulina/colágena), anemia, esplenomegalia, hematopoyesis extramedular, síntomas constitucionales, caquexia, progresión a leucemia y supervivencia (SV) corta. El término mielofibrosis abarca cuatro diferentes subtipos: 1) MFP; 2) mielofibrosis prefibrótica (pre-MF); 3) mielofibrosis pospolicitemia vera (MF post-PV), y 4) mielofibrosis posttrombocitemia esencial (MF post-TE)¹⁻³.

En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016 para NMP, la mielofibrosis fue dividida en: mielofibrosis prefibrótica y mielofibrosis establecida o mielofibrosis primaria, considerándose como entidades separadas⁴.

Epidemiología

La MFP es la menos común de las NMP Ph⁻ y se presenta principalmente en adultos mayores, con una mediana de edad al diagnóstico de 67 años. Se observa una SV inferior (mediana de 6 años) comparada con 14 años en policitemia vera (PV) y 20 años en trombocitemia esencial (TE), lo cual es resultado de la inevitable progresión de la fibrosis en MO y la transformación leucémica (TL); esta última ocurre en el 20% de los pacientes (principal causa de muerte). Tiene una incidencia estimada en rangos de 0.1- 1.0/100,000 por año⁵. En México se desconoce su incidencia.

Mutaciones conductoras y su relevancia

Con respecto a las mutaciones conductoras, aproximadamente el 85% de los pacientes con MFP presentan una de estas tres mutaciones: JAK2V617F (60%), CALR (20%) y MPL (5%)^{3,6,7}.

El 10-15% de los pacientes con MFP no presenta ninguna de las tres mutaciones conductoras y, por lo tanto, son llamados triples negativos (TN). Este subgrupo de pacientes tiene mal pronóstico, con riesgo alto de TL y fenotípicamente son adultos mayores, con niveles bajos de hemoglobina (Hb) y plaquetas, por otro lado, leucocitos e *International Prognostic Scoring System* (IPSS) alto^{3,7}.

En adición, pueden existir mutaciones en reguladores epigenéticos en el 1-10% de los pacientes, incluyendo TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A, SRSF2, SF3B1 e IDH1/IDH2³.

La mediana de supervivencia global (SG) en MFP basada en las mutaciones conductoras es de 17.7 años para CALR, 9.2 años para JAK2, 9.1 años para MPL y en el caso de los TN es de 3.2 años⁸.

La demostración de que los pacientes con MFP que presentan la mutación CALR tienen la mejor SV y que los TN la peor, así como la identificación de mutaciones de riesgo alto (MRA) como ASXL1, EZH2, IDH1/2, SRSF2, las cuales están asociadas a riesgo de TL, ha llevado a un esfuerzo por incorporar datos mutacionales a los modelos pronósticos de MFP. El número de esas MRA es también un factor pronóstico adverso, ya que la presencia de dos o más mutaciones no conductoras predice una peor SV^{3,9}.

Cuadro clínico y diagnóstico

Su presentación clínica es muy heterogénea e incluye esplenomegalia (80-90%), siendo esta la característica más distintiva, hepatomegalia, hematopoyesis extramedular, expresión de hipertensión portal y síntomas constitucionales (fiebre de bajo grado, sudoración nocturna, pérdida de peso, cefalea, fatiga, prurito y dolor óseo). El 30% de los pacientes son asintomáticos al diagnóstico. Las características clásicas de laboratorio incluyen: citopenias de manera frecuente, cuentas altas de blastos circulantes, leucoeritroblastosis y dacriocitos en sangre periférica. Se puede observar leucocitosis y trombocitosis. Estos pacientes también experimentan riesgo incrementado de trombosis y segundas neoplasias^{3,10,11}.

Una de las características de la MFP es la proliferación predominante de megacariocitos y granulocitos que, en etapas de pleno desarrollo fibrótico de la

enfermedad, se asocia con hepatoesplenomegalia, leucoeritroblastosis en sangre periférica, citopenias, hematopoyesis extramedular e incremento de la densidad vascular en MO¹².

Los extendidos de los aspirados de MO pueden ser hiper celulares en las fases tempranas de la MFP e hipocelulares en pacientes con fibrosis avanzada. Hay aumento en el número de megacariocitos, con displasia marcada, con acentuada variación en tamaño, maduración, forma nuclear y lobulaciones irregulares. Algunos núcleos son muy hiper cromáticos con baja relación núcleo: citoplasma (a favor del núcleo). Hay marcada fibrosis reticulínica y/o colágena de la MO (fibrosis grado 2 o 3). No hay que olvidar que, para realizar el diagnóstico, sumado a lo anterior, se requiere evidenciar la clonalidad de la enfermedad con las mutaciones conductoras en orden secuencial, de acuerdo con su frecuencia de presentación descrita en el apartado previo: JAK2V617, CALR y MPL y en caso de tratarse de un TN y tener la posibilidad realizar otras mutaciones (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1, SRSF2, SF3B1)^{3,12} (Tabla 1).

Mielofibrosis prefibrótica

La clasificación de la OMS 2016 de neoplasias mieloides reconoció a la mielofibrosis prefibrótica (pre-MF) como una entidad separada dentro del grupo de NMP^{4,9,13} (Tabla 2).

La distinción patológica entre TE y pre-MF ha sido motivo de gran controversia.

Actualmente la prevalencia de pre-MF no se conoce, sin embargo, Barbui et al. reportaron que de un grupo de pacientes con diagnóstico de TE, el 16.8% podrían ser pre-MF, de acuerdo con la perspectiva de patólogos. Por otro lado, Guglielmelli et al. reportaron que el número de casos de pre-MF entre pacientes previamente clasificados como MFP puede ser tan alto como del 42%⁴.

La tasa de esplenomegalia palpable es significativamente más alta en casos de pre-MF comparado con TE (23 vs. 16%); con respecto a las células sanguíneas, los pacientes con pre-MF son más proliferativos, considerando leucocitos y plaquetas, pero tienen menor Hb. Asimismo, el nivel de deshidrogenasa láctica (DHL) y de células CD34+ es más alto en pre-MF^{4,13}.

Los cortes histológicos de la MO en la TE usualmente tienen celularidad conservada, con un incremento que afecta solo a la línea megacariocítica. Los megacariocitos son grandes o gigantes con

Tabla 1. Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016 para el diagnóstico de mielofibrosis primaria. El diagnóstico requiere cumplir con los tres criterios diagnósticos mayores y al menos uno menor

Criterios mayores
1. Proliferación de megacariocitos y atipia, acompañado de fibrosis reticulínica y/o colagenosa grados 2 o 3
2. Sin criterios de la OMS para LMC, PV, TE, SMD u otras neoplasias mieloides
3. Presencia de mutación JAK2, CALR o MPL. En ausencia de estas mutaciones, presencia de otro marcador clonal, como mutaciones en ASXL1, EZH2, TET2, IDH1, SRSF2, SF3B1 o ausencia de fibrosis reticulínica reactiva
Criterios menores
1. Anemia no atribuida a alguna comorbilidad
2. Leucocitosis > 11 x 10 ⁹ /l
3. Esplenomegalia palpable
4. Deshidrogenasa láctica por arriba del límite normal del rango de referencia institucional
5. Leucoeritroblastosis

LMC: leucemia mieloide crónica; PV: policitemia vera; SMD: síndrome mielodisplásico; TE: trombocitemia esencial.

Tabla 2. Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016 para el diagnóstico de mielofibrosis primaria prefibrótica. El diagnóstico requiere cumplir con los 3 criterios diagnósticos mayores y al menos uno menor

Criterios mayores
1. Proliferación de megacariocitos y atipia, fibrosis reticulínica no > grado 1, esto acompañado de incremento en la celularidad de la biopsia de hueso (ajustado a la edad), proliferación granulocítica y, de manera frecuente, disminución en eritropoyesis
2. Sin criterios de la OMS para LMC, PV, TE, SMD u otras neoplasias mieloides
3. Presencia de mutación JAK2, CALR o MPL. En ausencia de estas mutaciones, presencia de otro marcador clonal, como mutaciones en ASXL1, EZH2, TET2, IDH1, SRSF2, SF3B1 o ausencia de fibrosis reticulínica menor reactiva
Criterios menores
1. Anemia no atribuida a alguna comorbilidad
2. Leucocitosis > 11 x10 ⁹ /l
3. Esplenomegalia palpable
4. Deshidrogenasa láctica por arriba del límite normal del rango de referencia institucional

LMC: leucemia mieloide crónica; PV: policitemia vera; SMD: síndrome mielodisplásico; TE: trombocitemia esencial.

citoplasma abundante. Es muy característico en la TE que los megacariocitos presenten núcleos multilobulados que pueden semejar «astas de ciervo».

Tabla 3. Criterios para mielofibrosis (MF) post-PV y mielofibrosis post-TE de acuerdo con *The International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT)*

Criterios requeridos	Criterios adicionales (se requieren 2)
1. Diagnóstico documentado de PV o TE, por los criterios establecidos por la OMS 2. Fibrosis de la MO grado 2-3 (en la escala de 0-3) o grado 3-4 (en la escala de 0-4)	1. En MF post-TE: anemia con disminución de ≥ 2 g/dl del nivel de Hb basal En MF post-PV: anemia o disminución sustancial de las flebotomías y/o de la terapia citoreductora para la eritrocitosis 2. Reacción leucoeritroblástica 3. Incremento en la esplenomegalia definida como aumento en un bazo palpable > 5 cm por debajo del reborde costal o la aparición de esplenomegalia palpable 3. Presencia de ≥ 1 de los 3 síntomas constitucionales: > 10% de pérdida de peso en 6 meses, sudoraciones nocturnas, fiebre inexplicable > 37.5 °C

Hb: hemoglobina; MO: médula ósea; LMC: leucemia mieloide crónica; OMS: Organización Mundial de la Salud; PV: policitemia vera; SMD: síndrome mielodisplásico; TE: trombocitemia esencial.

Estos megacariocitos se disponen en pequeños cúmulos paratrabeculares o cercanos a sinusoides, o se presentan como megacariocitos aislados. Estas características difieren de la pre-MF, en donde la celularidad está incrementada con respecto a la edad, a expensas de proliferación de serie granulocítica y megacariocitos. En la pre-MF lo más relevante es que los megacariocitos son displásicos con atipia marcada, se presentan en agrupamientos densos y presentan núcleos hiper-cromáticos e hipolobulados (en forma de nube de lluvia o bulbosos), con marcada alteración de la relación núcleo: citoplasma. Su distribución es paratrabecular. La fibrosis reticulínica es mínima o ausente (grado 0 o grado 1)¹²⁻¹⁶.

Thiele et al. encontraron que entre 295 pacientes diagnosticados como TE o Pre-MF, la consistencia entre dos grupos de patólogos fue del 78%¹⁴.

Con respecto a las mutaciones conductoras, Rumi et al. reportaron lo siguiente para TE y pre-MF, respectivamente: JAK2 V617F 66.5 vs. 52.3%, CALR 17.8 vs. 35.8%, MPL 3.4 vs. 6.4% y TN 12.3 vs. 5.5%; y Palandri et al. reportaron: JAK2 V617F 63 vs. 40%; CALR 24 vs. 35%, MPL 2 vs. 0% y TN 12 vs. 25%⁴.

Con respecto a las complicaciones clínicas pacientes con pre-MF comparados con TE, tienen mayor riesgo de hemorragia, menor SG, tasas altas de TL y evolución a MFP establecida. No parece haber diferencia en el riesgo de trombosis en ambas entidades^{5,6}.

Sin embargo, al comparar pre-MF vs. MFP, síntomas y esplenomegalia son menos comunes en pre-MF y, en contraste, estos pacientes tienen leucocitosis y trombocitosis más pronunciada y menor DHL y anemia, en comparación con MFP. Por otro lado, MRA (ASXL1, EZH1, IDH1/2 y SRSF2) y cariotipos anormales (+8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p- o rearreglos

11q23) son menos frecuentes en pre-MF. Las mutaciones conductoras están distribuidas de manera similar entre las dos categorías^{4,13}.

En términos de complicaciones, la tasa de leucemia mieloide aguda fue menor en pacientes con pre-MF, comparado con MFP (8.3 vs. 12.8%) y la SG fue significativamente más alta (14.7 vs. 7.2 años)^{4,13}.

Mielofibrosis secundaria: mielofibrosis posttrombocitosis esencial y mielofibrosis postpolicitemia vera

La progresión de PV a mielofibrosis ocurre en el 4.9-6% de los casos a los 10 años y en el 6-14% a los 15 años, y los porcentajes de progresión de la TE son del 0.8-4.9% y 4-11%, respectivamente⁹.

Diversos parámetros clínicos han sido evaluados para investigar características con potencial papel predictor en la evolución a mielofibrosis. En PV, leucocitosis (> 10-15 x10⁹/l), esplenomegalia palpable al diagnóstico o durante el seguimiento, fibrosis reticulínica ≥ 1 , resistencia/intolerancia a hidroxiurea y duración prolongada de la enfermedad han sido asociados con riesgo alto de evolución a mielofibrosis secundaria (MFS)¹⁷.

Los pacientes con MF post-PV presentan una frecuencia mayor de síntomas constitucionales e historia de trombosis en comparación con la MF post-TE. La mediana de incidencia de trombosis es de 2.3 por 100/pacientes/año en MF post-TE y 3.2 por 100/pacientes/año en MF post-PV¹⁷.

Las causas más frecuentes de muerte en pacientes con MFS son progresión de la enfermedad no clonal (35-40%), TL (20-25%) e infecciones (6-10%)¹⁷.

Con respecto a los criterios diagnósticos de MF post-TE y MF post-PV, estos continúan sin cambios desde 2008¹⁷ (Tabla 3).

Tabla 4. Escalas pronósticas para pacientes con mielofibrosis primaria (MFP)

Modelo pronóstico	Grupos de riesgo y mediana de supervivencia (SV)
International Prognostic Scoring System (IPSS)	
Factores de riesgo (puntaje) – Edad > 65 años (1 punto) – Síntomas constitucionales (1 punto) – Hb < 10 g/dl (1 punto) – Leucocitos > 25 x10 ⁹ /l (1 punto) – Blastos circulantes ≥ 1% (1 punto)	Riesgo bajo: 0 puntos (11.3 años) Riesgo intermedio-1: 1 punto (7.9 años) Riesgo intermedio-2: 2 puntos (4.0 años) Riesgo alto: ≥ 3 puntos (2.3 años)
Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)	
Factores de riesgo (puntaje) – Edad > 65 años (1 punto) – Síntomas constitucionales (1 punto) – Hb < 10 g/dl (2 puntos) – Leucocitos > 25 x10 ⁹ /l (1 punto) – Blastos circulantes ≥ 1% (1 punto)	Riesgo bajo: 0 puntos (mediana de SV no alcanzada) Riesgo intermedio-1: 1 punto (14.2 años) Riesgo intermedio-2: 2 puntos (4.0 años) Riesgo alto: ≥ 3 puntos (1.5 años)
DIPSS-plus	
Factores de riesgo (puntaje) – Los incluidos en DIPSS (mismo puntaje) + – Necesidad de transfusión de concentrados eritrocitarios (CE) (1 punto) – Plaquetas < 100 x10 ⁹ /l (1 punto) – Cariotipo desfavorable* (1 punto)	Riesgo bajo: 0 puntos (15.4 años) Riesgo intermedio-1: 1 punto (6.5 años) Riesgo intermedio-2: 2 puntos (2.9 años) Riesgo alto: ≥ 3 puntos (1.3 años)
MIPSS 70	
Factores de riesgo (puntaje) – Hb < 10 g/dl (1 punto) – Leucocitos > 25 x10 ⁹ /l (2 puntos) – Plaquetas < 100 x10 ⁹ /l (2 puntos) – Blastos circulantes ≥ 2% (1 punto) – Fibrosis grado > 2 (1 punto) – Síntomas constitucionales (1 punto) – Ausencia de mutación CALR tipo-1 (1 punto) – MRA (1 punto) – ≥ 2 MRA (2 puntos)	Riesgo bajo: 0-1 puntos (27.7 años) Riesgo intermedio: 2-4 puntos (7.1 años) Riesgo alto: ≥ 5 puntos (2.3 años)
MIPSS70-plus	
Factores de riesgo (puntaje) – Hb < 10 g/dl (1 punto) – Blastos circulantes ≥ 2% (1 punto) – Síntomas constitucionales (1 punto) – Ausencia de mutación CALR tipo 1 (2 puntos) – MRA (1 punto) – ≥ 2 MRA (2 puntos) – Cariotipo desfavorable† (3 puntos)	Riesgo bajo: 0-2 puntos (20 años) Riesgo intermedio: 3 puntos (6.3 años) Riesgo alto: 4-6 puntos (3.9 años) Riesgo muy alto: ≥ 7 puntos (1.7 años)

MIPSS; Mutation-Enhanced Prognostic System for Transplant Age Patients with Primary Myelofibrosis; MRA: mutaciones de riesgo alto.

*(+8,-7/7q, i(17)q,-5/5q, 12p-, inv(3), rearrreglos 11q23).

†Cariotipo anormal o una sola alteración de 20q-, 13q-, +9, translocación/duplicación del cromosoma 1, -Y u otra alteración de un cromosoma sexual.

Para el diagnóstico MF post-TE y MF post-PV, el nivel de fibrosis reticulínica es el aspecto principal (grado 2 o 3), lo cual es seguido por un incremento en el número de fibras colagenosas; además, se observa engrosamiento trabecular y osteoesclerosis causada por fibrosis^{14,17}.

La MF post-TE representa una enfermedad más indolente, con mejor SV, comparada con la MF post-PV (mediana 14.5 vs. 8.1 años, respectivamente)⁹.

Entre los factores de riesgo genético, la carga alélica alta de JAK2 V617F (> 50%) tiene mayor probabilidad de progresar a MF post-PV, mientras pacientes con TE y JAK2 mutado tienen un menor riesgo de transformación fibrótica. La mutación de CALR no parece influenciar la progresión a MF¹⁷.

El 34% de los pacientes con MFS presentan un cariotipo anormal, con una frecuencia más alta en el subgrupo de MF post -PV (40%), lo cual es un

Tabla 5. Escala pronóstica Genetically Inspired Prognostic Scoring System (GIPSS)

Modelo pronóstico	Grupos de riesgo y mediana de supervivencia (SV)
Factores de riesgo (puntaje)	
– Edad > 60 años (1 punto)	Riesgo bajo: 0 puntos (mediana de SV no alcanzada)
– Cariotipo de riesgo muy alto (3 puntos)	Riesgo intermedio-1: 1-2 puntos (9 años)
– Cariotipo de riesgo alto (1 punto)	Riesgo intermedio-2: 2-3 puntos (6 años)
– JAK2 (2 puntos)	Riesgo alto: ≥ 5 puntos (2.2 años)
– MPL (2 puntos)	
– CALR tipo 2 (2 puntos)	
– ASXL1/SRSF2 (1 punto)	
– Triple negativo (2)	

Tabla 6. Escala pronóstica MYSEC-PM para mielofibrosis secundaria (MFS)

Modelo pronóstico	Grupos de riesgo y mediana de supervivencia (SV)
Factores de riesgo (puntaje)	
– Edad al diagnóstico de MFS (0.15 por año de edad del paciente)	Riesgo bajo: mediana de SV no alcanzada
– Hb < 11 g/dl (2 puntos)	Riesgo intermedio-1: 9.3 años
– Plaquetas < 150 x10 ⁹ /l (1 punto)	Riesgo intermedio-2: 4.4 años
– Blastos circulantes ≥ 3% (2 puntos)	Riesgo alto: 2 años
– Genotipo con CALR no mutado (2 puntos)	
– Síntomas constitucionales (1 punto)	

predictor de TL y disminución en la SG (mediana estimada 6.4 años)¹⁷.

Entre los pacientes con MF post-TE, las tasas de transformación son más altas en aquellos pacientes TN o con JAK2 mutado, comparados con aquellos con CALR mutado, mientras el riesgo de trombosis no se ve afectado por las mutaciones conductoras⁹.

Evaluación pronóstica

A pesar de que se han evaluado muchos factores pronósticos a lo largo de los años, las escalas pronósticas más utilizadas en la práctica clínica son: *The International Prognostic Scoring System* (IPSS), *The Dynamic IPSS* (DIPSS) y el DIPSS-plus.

El IPSS se desarrolló en el año 2009 y utiliza cinco factores de riesgo independientes al momento del diagnóstico para predecir SV. Posteriormente, el IPSS fue mejorado al DIPSS en 2010 y el DIPSS-plus en 2011, este último incorporó información: cariotipo desfavorable, necesidad de transfusión de concentrados eritrocitarios

y plaquetas < 100 x10⁹/l. La ventaja de las escalas DIPSS y DIPSS-plus es que pueden ser aplicadas en cualquier momento del curso de la enfermedad³.

Más recientemente, el conocimiento de nuevas mutaciones y su relevancia pronóstica permitió el desarrollo de escalas que incluyen tanto mutaciones conductoras como no conductoras e información citogenética para pacientes con MFP candidatos a trasplante.

La escala *Mutation-Enhanced Prognostic System for Transplant Age Patients with Primary Myelofibrosis* (MIPSS70) identificó factores clínicos y de laboratorio, así como fibrosis en MO grado ≥ 2, ausencia de mutación de CALR tipo 1, presencia MRA (p. ej., ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2). Y MIPSS70-plus incluye cariotipo desfavorable: cariotipo anormal o una sola alteración de 20q-, 13q-, +9, translocación/duplicación del cromosoma 1, -Y u otra alteración de un cromosoma sexual, y estratifica a los pacientes en cuatro grupos (riesgo bajo, intermedio, alto y muy alto)¹⁷ (Tabla 4).

Se cuenta también con una escala adicional llamada *Genetically Inspired Prognostic Scoring System* (GIPSS), la cual es exclusivamente dependiente de mutaciones y cariotipo. Esta incluye cariotipos de muy alto riesgo (anormalidades únicas o múltiples de -7, isocromosoma (17q), inversión (3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, +21), u otras trisomías autosómicas que no incluyan +8/+9, cariotipos desfavorables, ausencia de mutaciones en CALR tipo 1, presencia de mutaciones ASXL1, SRSF2 y U2AF1Q157 como factores interdependientes de pobre SV¹⁸ (Tabla 5).

Estudios con un número pequeño de pacientes identificaron que la Hb < 10g/dl, plaquetas < 100 x10⁹/l y leucocitosis > 30 x10⁹/l, son factores pronósticos adversos en MF post-PV y un cariotipo desfavorable es un factor de mal pronóstico en ambas MFS (MF post-PV y MF post-TE)⁹.

Hernández-Boluda et al. demostraron que las escalas pronósticas actuales usadas para MFP (IPSS/DIPSS) no son efectivas para una adecuada estratificación pronóstica de MFS. Asimismo, un estudio de Mayo Clinic que incluyó 125 pacientes con MFS proporcionó evidencia de que IPSS, DIPSS y DIPSS-plus son inefectivos en MFS⁹.

Esto llevó a la realización de un proyecto pronóstico para MF secundaria denominado Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Prognostic Model (MISEC)-PM⁹. Este modelo pronóstico incluye edad al diagnóstico de MFS, Hb < 11g/dl, plaquetas < 150 x10⁹/l, blastos circulantes ≥ 3%, genotipo con CALR no mutado y síntomas constitucionales. La edad avanzada es el factor pronóstico más

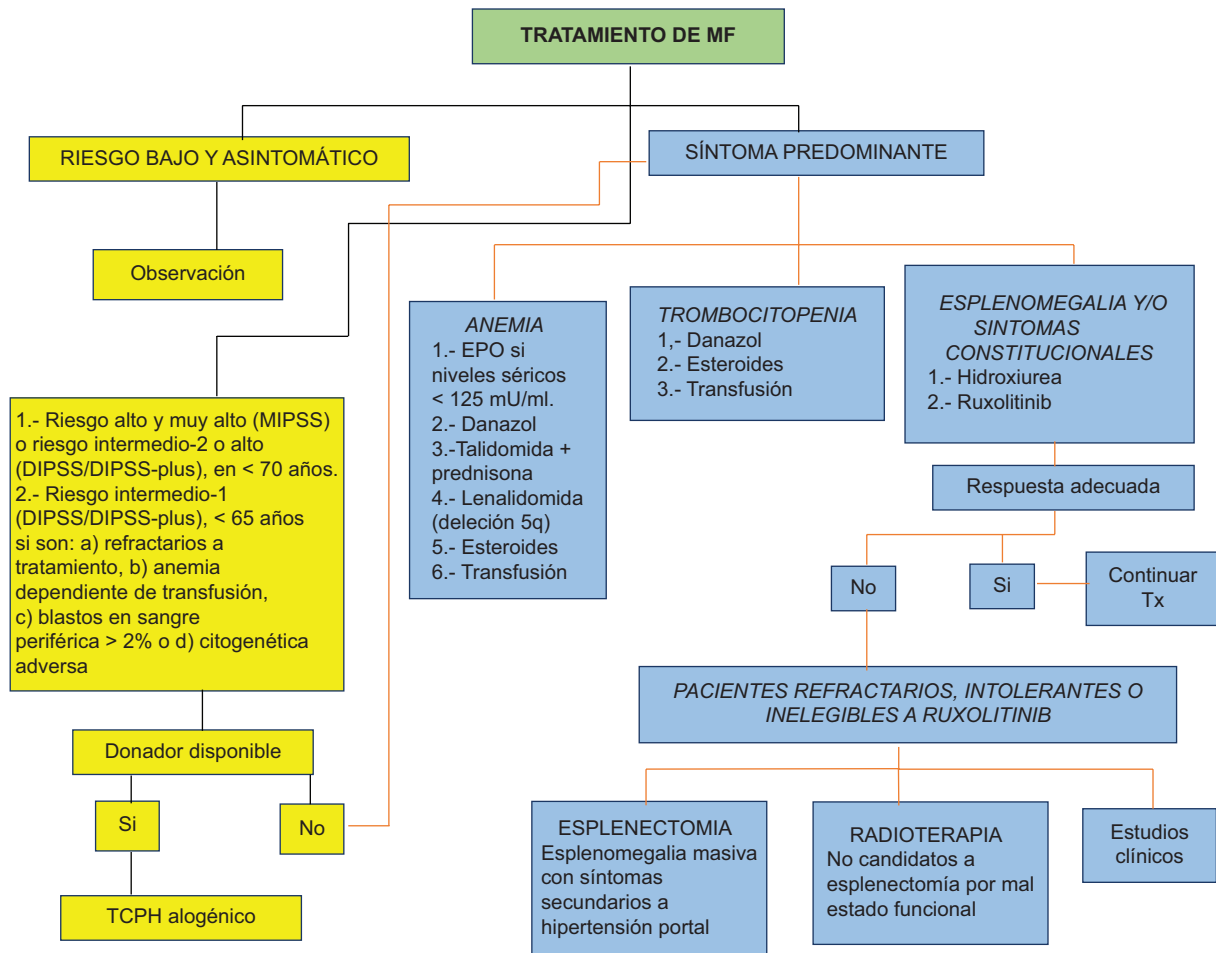


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de mielofibrosis (MF).

DIPSS: *Dynamic International Prognostic Scoring System*; EPO: eritropoyetina; MIPSS: *Mutation-Enhanced Prognostic System for Transplant Age Patients with Primary Myelofibrosis*; TcPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

poderoso para predecir SV. Categoriza a los pacientes en cuatro riesgos, sin embargo, el cálculo del puntaje total no es tan sencillo como en las escalas para MFP (disponible en https://mysec.shinyapps.io/prognostic_model/)^{9,19} (Tabla 6).

Tratamiento

El único tratamiento que actualmente es capaz de prolongar la SV o llevar a la curación es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) alogénico y es una terapia de elección para aquellos pacientes con riesgo alto o muy alto de acuerdo con la escala MIPSS².

No hay evidencia a favor del tratamiento en pacientes asintomáticos con enfermedad de riesgo bajo, por lo que la observación es una estrategia razonable para ellos, especialmente si se considera la

carencia actual de drogas modificadoras de la enfermedad².

Por lo tanto, en general, el tratamiento tiene como objetivo reducir los síntomas asociados a la enfermedad, incluyendo esplenomegalia, reducir la incidencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas e idealmente reducir la progresión de la enfermedad e incrementar la SG. En pacientes sintomáticos el síntoma predominante determina la elección del tratamiento y en la práctica clínica el manejo para MFP y MFS es el mismo¹⁸ (Fig. 1).

Anemia

La anemia es la manifestación clínica más frecuente de la MF. Una Hb < 10 g/dl se encuentra en el 35% de los pacientes al diagnóstico y se observa durante la evolución de la enfermedad en un 80%. Los niveles de Hb tienden a ser menores en pacientes con mutación MPL y en los TN²⁰.

La patogénesis de la anemia es multifactorial, participando una eritropoyesis ineficaz en un microambiente adverso, así como un consumo incrementado de eritrocitos secundario a esplenomegalia y aumento de citocinas. Asimismo, puede contribuir la presencia de varices gástricas secundarias a hipertensión portal que provoquen hemorragia no evidente. Aproximadamente un tercio de los pacientes muestran deficiencia de hierro con saturación de transferrina < 20 y ferritina normal o elevada. Como fue mencionado en la sección previa, la anemia es un factor de mal pronóstico¹⁸.

Agentes estimulantes de la eritropoyesis

La eritropoyetina recombinante (EPOr) humana (30,000 UI/semana) o la darbepoetina-alfa (150-300 µg/semana) mejoran la anemia en aproximadamente el 40% de los pacientes (mediana de duración de la respuesta: 12 meses), estas respuestas son prácticamente restringidas a pacientes con niveles séricos de eritropoyetina (EPO) < 125 mU/ml y es más probable que obtengan respuesta los pacientes sin dependencia transfusional. La falta de respuesta a los tres meses es criterio de suspensión²⁰.

Andrógenos

El andrógeno más utilizado es el danazol, por su menor toxicidad; este mejora la anemia en un 30%, con una mediana de respuesta de 14 meses. La tasa de respuesta es mayor en pacientes sin dependencia transfusional (43.5 vs. 18.5%). La dosis inicial para obtener un adecuado efecto es de 600 mg/día y debe ser mantenida por un mínimo de seis meses, a menos que se presente toxicidad. La mediana de tiempo para observar una respuesta es de cinco meses. Una vez que se obtiene respuesta, se debe reducir progresivamente la dosis a la mínima necesaria para mantener los niveles de Hb (usualmente 200 mg/día). Se debe realizar monitoreo de pruebas de función hepática y ultrasonido abdominal con el fin de vigilar tumores hepáticos. En los varones deben realizarse estudios para detección de cáncer prostático antes de iniciar danazol y posteriormente de manera periódica²⁰.

Inmunomoduladores

En estudios iniciales, la talidomida a dosis de 100-200 mg/día se asoció con altas tasas de suspensión de tratamiento debido a toxicidad (estreñimiento, fatiga, parestesias, sedación, toxicidad hematológica y aceleración mieloproliferativa). En pacientes candidatos, la anemia mejora en el 29%. Para disminuir

toxicidad, actualmente se dan dosis bajas de talidomida (50 mg/día) con prednisona a dosis de 30 mg/día por tres meses y posteriormente reducción de dosis. Sin embargo, se cuestiona si la respuesta a este esquema sea resultado de la prednisona, ya que al suspenderla la mayoría de los pacientes recaen^{20,21}. Lenalidomida a dosis de 5-10 mg/día es el tratamiento de elección en casos de MF con delección 5q²⁰.

Corticosteroides

Los corticosteroides son el tratamiento de elección en caso de anemia hemolítica autoinmune asociada a MF, sin embargo, pueden mejorar la anemia no inmune en algunos casos. La respuesta se observa en los primeros tres meses, después de este tiempo debe considerarse falla²⁰.

Transfusiones

A pesar de los tratamientos mencionados, la mayoría de los pacientes con MF serán en algún momento dependientes de transfusiones. La dependencia de transfusión se define como la necesidad de dos o más concentrados eritrocitarios en un mes por tres o más meses consecutivos²⁰.

Trombocitopenia

La trombocitopenia es un factor de riesgo independiente de SV en pacientes con MFS (post-PV, post-TE), probablemente por asociarse con riesgo alto de evolución a leucemia aguda²⁰.

Su etiología es multifactorial: megacariocitopoyesis ineficaz, esplenomegalia, hiperesplenismo y, en algunos casos, puede ser un proceso autoinmune²².

Se reporta en aproximadamente el 16-26% de los pacientes con MFP con cuentas plaquetarias < 100 x10⁹/l al diagnóstico y el 11-16% con plaquetas < 50 x10⁹/l. En el caso de MFS se presenta con menor frecuencia (plaquetas < 100 x10⁹/l, 11% y < 50 x10⁹/l, 5%).

Los pacientes con plaquetas < 50 x10⁹/l es muy frecuente que tengan anemia dependiente de transfusiones, cuenta de blastos altos y un cariotipo desfavorable²².

Andrógenos

El danazol consigue en el 25% de los pacientes un incremento > 50 x10⁹/l plaquetas, pero las respuestas

se presentan usualmente en pacientes con trombocitopenia moderada. La dosis recomendada es la misma que la utilizada para anemia²⁰.

Corticosteroides

Al igual que con el danazol, un cuarto de pacientes con trombocitopenia presenta incremento $> 50 \times 10^9/l$ plaquetas, independiente de la cifra de plaquetas basal. La prednisona usualmente se da a 30 mg/día y en pacientes respondedores la dosis se va disminuyendo gradualmente hasta llegar a la dosis mínima efectiva (la suspensión es poco probable)²⁰.

Transfusión

La transfusión permite un incremento rápido de la cifra plaquetaria, pero se reserva para pacientes con plaquetas $< 10 \times 10^9/l$ y/o hemorragia grave.

Inmunomoduladores

Actualmente están en progreso estudios con ruxolitinib + inmunomoduladores²².

Esplenomegalia y/o síntomas constitucionales

Convencionalmente, la primera línea de tratamiento es hidroxiurea (dosis inicial 500 mg c/8 h), la cual es efectiva en reducir el tamaño del bazo a la mitad en aproximadamente el 40% de los pacientes. La esplenomegalia responde a hidroxiurea con una mediana de duración de un año. El beneficio de la hidroxiurea se observa en un periodo de 8-10 semanas y sus eventos adversos más relevantes son citopenias y úlceras mucocutáneas dolorosas²³. Sin embargo, de acuerdo con los beneficios demostrados de ruxolitinib en reducción de esplenomegalia y mejoría de síntomas, se convirtió en primera línea de tratamiento²⁴.

Esto se basa en dos estudios aleatorizados que comparan ruxolitinib con placebo o con la mejor terapia disponible. El estudio COMFORT-1 comparó la droga con placebo (n = 309), brazo de ruxolitinib (n = 155), la tasa de respuesta en reducción de tamaño del bazo fue de aproximadamente el 42% para ruxolitinib vs. < 1% para placebo. Además, cerca del 46% de los pacientes tuvieron mejoría de sus síntomas constitucionales. Sin embargo, el ruxolitinib se asoció con anemia (31 vs. 13.9%) y trombocitopenia (34.2 vs. 9.3%).

El estudio COMFORT-2 comparó la droga con la mejor terapia disponible (MTD) (n = 219), brazo de ruxolitinib (n = 146), la respuesta en reducción del bazo fue del 28.5 vs. 0% (MTD), pero la droga fue perjudicial en términos de trombocitopenia (44.5 vs. 9.6%), anemia (40.4 vs. 12.3%) y diarrea (24 vs. 11%). El seguimiento a largo plazo reveló una tasa alta de discontinuación del tratamiento (92%) después de una mediana de tiempo de 9.2 meses, y la presencia de síntomas graves por la suspensión (síndrome de suspensión) se caracterizó por una recaída aguda de los síntomas de la enfermedad, esplenomegalia acelerada, empeoramiento de las citopenias y, de manera ocasional, descompensación hemodinámica, incluyendo un síndrome de choque-séptico-like²⁵.

La dosis inicial es de 20 mg c/1 2h (plaquetas $> 200,000/mm^3$), 15 mg c/12 h (plaquetas entre 100,000-200,000/ mm^3) y 5 mg c/12 h (plaquetas entre 50,000/a $< 100,000/mm^3$). Se debe interrumpir el tratamiento cuando el recuento de plaquetas sea inferior a 50,000 mm^3 o el recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500/ mm^3 . Una vez que haya recuperación por encima de estos niveles se reinicia el tratamiento a 5 mg c/12 h, con un incremento gradual²⁶.

Se recomienda reducción de dosis en pacientes con filtración glomerular < 59 ml/min, así como aquellos con daño hepático¹⁸. El ruxolitinib está asociado con un riesgo estadísticamente significativo de infección por herpes zóster comparado con el grupo control en tres estudios clínicos aleatorizados fase III (COMFORT 1, COMFORT 2 y RESPONSE) (*odds ratio* [OR]: 7.39; IC: 1.33-41.07). En el más grande estudio fase IV poscomercialización, la incidencia de las infecciones más frecuentes fue del 8% para herpes zóster, 6.1% para bronquitis y 6% para infección de vías urinarias, y finalmente, en reportes de caso publicados las infecciones más recurrentes fueron tuberculosis (n = 10), reactivación de hepatitis B (n = 5) e infección por *Pneumocystis jiroveci* (n = 2)²⁷. Por esta razón, antes de iniciar ruxolitinib se debe evaluar el riesgo de infecciones serias (bacterias, micobacterias y hongos) y detección de hepatitis B, C, VIH¹⁸.

Los pacientes con riesgo bajo no tienen indicación de ruxolitinib y los pacientes con intermedio-1 son candidatos de terapia solo cuando los síntomas ameritan tratamiento²⁴.

La evidencia de los estudios COMFORT 1 y 2 con respecto a mejorar SV con ruxolitinib en MF es de moderada a pobre. Sin embargo, los pacientes asignados originalmente al brazo de ruxolitinib tuvieron SV mayor a los asignados a placebo o MTD²⁴. El

ruxolitinib no tiene actividad antitumoral y no ha demostrado revertir la fibrosis en MO o inducir remisiones moleculares o citogenéticas. Su mecanismo de acción está basado en su capacidad de suprimir citocinas inflamatorias^{2,9}.

Esplenectomía

La esplenomegalia puede provocar síntomas como presión y dolor en el cuadrante superior izquierdo del abdomen, dolor en el hombro izquierdo, saciedad temprana y, además, la esplenomegalia masiva puede llevar a hipertensión portal. Estos pacientes también pueden tener trombosis de la vena esplácnica, hematopoyesis extramedular hepática, venopatía portal obliterativa, compresión de la vena cava/venas ilíacas (produciendo edema de extremidades inferiores) y, sumado a lo anterior, el secuestro celular lleva a exacerbación de las citopenias²⁸.

Actualmente la esplenectomía está reservada para pacientes refractarios, intolerantes o inelegibles para un tratamiento con inhibidores JAK 1/2 (ruxolitinib) y que tienen esplenomegalia masiva sintomática. Debe haber una adecuada selección, ya que el procedimiento está asociado con complicaciones perioperatorias, como infección (9.9%), trombosis (9.9%) y hemorragia (14%). Si la esplenectomía es exitosa, ocurre mejoría en el 77.6% con SG de 19 meses postesplenectomía²⁸.

Otro grupo de pacientes en quienes es un tratamiento de elección son aquellos con anemia hemolítica autoinmune refractaria a esteroides²⁹.

Si la indicación de esplenectomía fue falla a ruxolitinib, de ser posible se debe reiniciar el inhibidor JAK 1/2 para intentar prevenir una hepatomegalia acelerada²⁸.

Finalmente es importante recordar que, previo a la cirugía, los pacientes deben recibir vacunación contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* (idealmente 10 semanas previas)²⁸.

Radioterapia

La radioterapia es una opción para aquellos pacientes que tienen indicación de esplenectomía, pero no son candidatos por mal estado funcional. Asimismo, a los pacientes con ascitis secundaria a hematopoyesis extramedular también se les puede ofrecer radioterapia. El bazo es muy radiosensible, lo cual permite que una dosis baja de irradiación sea efectiva²⁸. Se

han utilizado diversos esquemas, pero el más común es 10 Gy en 10 fracciones, de acuerdo con los datos de un metaanálisis³⁰.

La mediana de duración de la respuesta es de 6 meses (rango: 1-41 meses). Su principal complicación es mielosupresión, citopenias graves y prolongadas se han reportado en un 26% y muerte secundaria a sepsis o hemorragia en un 16%²⁸.

Recomendaciones

- La mayoría de las instituciones públicas en México carecen de laboratorios para identificar mutaciones conductoras. En la gran mayoría es posible realizarlas con apoyo de la industria farmacéutica. Por lo tanto, es muy importante contar con laboratorios centralizados para un adecuado y oportuno diagnóstico.
- De igual manera, en nuestro país se cuenta con un número subóptimo de hematopatólogos de acuerdo con el número de habitantes, lo que también impacta en el diagnóstico correcto y oportuno.
- El TCPH alogénico continúa siendo el único tratamiento capaz de curar o prolongar la SV.
- En la práctica clínica las escalas pronósticas más utilizadas continúan siendo IPSS, DIPSS y DIPSS-plus. Sin embargo, el modelo DIPSS-plus parece ser el óptimo para predecir SV, ya que identifica acertadamente pacientes de mal pronóstico en cualquier momento durante el curso de su enfermedad.
- Las nuevas escalas, que incluyen mutaciones no conductoras, son aún de difícil acceso. En la mayoría de los casos se han realizado durante estudios clínicos.
- Pacientes con riesgo bajo o intermedio-1 asintomáticos pueden ser vigilados sin ninguna intervención terapéutica.
- El tratamiento específico se considera solo en presencia de síntomas.
- La lenalidomida es el tratamiento de elección en presencia de la Deleción del cromosoma 5q⁵.
- La droga de primera línea para esplenomegalia es la hidroxiurea.
- El ruxolitinib es tratamiento de primera línea en pacientes con esplenomegalia (riesgo intermedio-2 o alto).

- En el caso de pacientes con riesgo intermedio-1, con esplenomegalia muy sintomática, el tratamiento de elección es el ruxolitinib.
- El ruxolitinib está recomendado para reducir tamaño del bazo en caso de falla o intolerancia a hidroxiurea.
- La esplenectomía está indicada en pacientes con esplenomegalia masiva sintomática, en caso de falla, intolerancia o contraindicación para ruxolitinib.
- Si la indicación de esplenectomía fue falla a ruxolitinib, se debe reiniciar (de ser posible) el inhibidor JAK 1/2, para intentar prevenir una hepatomegalia acelerada.
- La radioterapia es una opción en caso de pacientes no candidatos a esplenectomía.

Financiamiento

La presente investigación recibió apoyo de Novartis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014;89(9):915-25.
2. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(1):145-62.
3. Takenaka K, Shimoda K, Akashi K. Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis. *Korean J Intern Med.* 2018;33(4):679-90.
4. Curto-García N, Ianotto Jean C, Harrison Claire N. What is pre-fibrotic myelofibrosis and how should it be managed in 2018? *Br J Haematol.* 2018;183(1):23-34.
5. Wong WJ, Pozdnyakova O. Myeloproliferative neoplasms: Diagnostic workup of the cytotoxic patient. *Int J Lab Hematol.* 2019;suppl 1:142-50.
6. Mejia-Ochoa M, Acevedo-Toro PA, Cardona-Arias JA. Systematization of analytical studies of polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, and a meta-analysis of the frequency of JAK2, CALR and MPL mutations: 2000-2018. *BMC Cancer.* 2019;19(1):590.
7. Szuber N, Tefferi A. Driver mutations in primary myelofibrosis and their implications. *Curr Opin Hematol.* 2018;25(2):129-35.
8. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and responsive evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2017;129(6):680-92.
9. Bose P, Gotlib J, Harrison CN, Verstovsek S. SOHO State-of-the-Art Update and Next Questions: MPN. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(1):1-12.
10. Gilani JA, Ashfaq MA, Mansoor AF, Abdul Jabbar A, Siddiqui T, et al. Overview of the mutational landscape in primary myelofibrosis and advances in novel therapeutics. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(6):1691-9.
11. Palandri F, Auteri G, Baccarani M. New strategies in myelofibrosis: the evolving paradigm of disease pathogenesis, prognostication and treatment. *Hematol Oncol.* 2017;35(2):145-50.
12. Tovar-Bobadilla JL, Ortiz-Hidalgo C. Utilidad de la biopsia de médula ósea (MO) en el diagnóstico de las neoplasias mieloproliferativas (NMP). *Gac Med Mex.* 2016;152(3):407-18.
13. Finazzi H, Vannucchi AM, Barbui T. Prefibrotic myelofibrosis: treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018;8(11):104.
14. Fujiwara H. Histological evaluation of myeloproliferative neoplasms. *J Clin Exp Hematop.* 2018;58(2):45-50.
15. Passamonti F, Maffioli M. Update from the latest WHO classification of MPNs: a user's manual. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):534-42.
16. Rumi E, Sant'Antonio E, Boveri E, Pietra D, Cavalloni C, Roncoroni E, et al. Diagnosis and management of prefibrotic myelofibrosis. *Expert Rev Hematol.* 2018;11(7):537-45.
17. Passamonti F, Mora B, Barraco D, Maffioli M. Post-ET and post-PV myelofibrosis: Updates on a distinct prognosis from primary myelofibrosis. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018;13(3):173-82.
18. Asher S, McLornan D, Harrison C. Current and future therapies for myelofibrosis. *Blood Rev.* 2020;42:1-14.
19. Passamonti F, Giorgino T, Mora B. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia.* 2017;31:2726-31.
20. Cervantes F, Correa JG, Hernández-Buloda JC. Alleviating anemia and thrombocytopenia in myelofibrosis patients. *Expert Rev Hematol.* 2016;9(5):489-96.
21. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2003;101(7):2534-41.
22. Benevolo G, Elli EM, Guglielmelli P, Ricco A, Maffioli M. Thrombocytopenia in patients with myelofibrosis: management options in the era of JAK inhibitor therapy. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(7):1535-47.
23. Reilly JT, McMullin MF, Beer P, Butt N, Conneally E, Duncombe A, et al. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis.
24. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations. *Br J Haematol.* 2012;158(4):453-71.
25. Tefferi A. CME Information: Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2016;91:1262-71.
26. Swaim S. Ruxolitinib for the treatment of primary myelofibrosis. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;75:453-62.
27. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2018;93:339-47.
28. Tremblay D, Schwartz M, Bakst R, Patel R, Schiano T, Kremyanskaya M, Modern management of splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1441-51.
29. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood.* 2014;124(17):2635-42.
30. Zaorsky NG, Williams GR, Barta SK, et al. Splenic irradiation for splenomegaly: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2017;53:47-52.