

Eventos trombóticos

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

*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.M22000668

Gac Med Mex. 2022;158(Supl 3):47-56

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Mérida, Yuc., México; ²³Servicio de Hematología, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México; ²⁴Servicio 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

Las complicaciones trombóticas mayores en las neoplasias mieloproliferativas (NMP) representan un importante problema clínico debido a su elevada morbilidad, la complejidad de su manejo y su mortalidad asociada. La aparición de una trombo-
sis comporta una estratificación de alto riesgo trombótico de la NMP y determina el inicio o la optimización del tratamiento
citorreductor y el uso de terapia antiplaquetaria o anticoagulante como profilaxis secundaria. La incidencia de trombosis en
el momento del diagnóstico es mayor que durante la evolución de la enfermedad, localizándose en territorio arterial en el
60-70% casos. Una vez se ha producido una trombosis, hasta el 20-33% de los pacientes sufre una recurrencia trombótica
en el mismo territorio vascular inicial.

PALABRAS CLAVE: Trombosis. Neoplasia mieloproliferativa. Anticoagulación. Profilaxis.

Thrombotic events

Abstract

Major thrombotic complications in myeloproliferative neoplasms (MPN) represent an important clinical problem due to
their high morbidity, the complexity of their management and their associated mortality. The appearance of a thrombosis
implies a high thrombotic risk stratification of the MPN and determines the initiation or optimization of cytoreductive treat-
ment and the use of antiplatelet or anticoagulant therapy as secondary prophylaxis. The incidence of thrombosis at the
time of diagnosis is higher than during the course of the disease, being located in the arterial territory in 60-70% of
cases. Once thrombosis has occurred, up to 20-33% of patients experience thrombotic recurrence in the same initial
vascular territory.

KEYWORDS: Thrombosis. Myeloproliferative neoplasia. Anticoagulation. Prophylaxis.

La trombosis en las neoplasias mieloproliferativas (NMP) representa un gran problema clínico, siendo la complicación más frecuente en estos pacientes, con elevada morbilidad, complejidad en su manejo y alta mortalidad asociada¹.

Los pacientes que han tenido o desarrollan una trombosis presentan un riesgo elevado de volver a tenerla. La prevención secundaria con tratamiento citorreductor o antitrombótico en ellos, al igual que la prevención primaria en los que no han cursado con trombosis, debe

Tabla 1. Incidencia de las trombosis de acuerdo con la etapa de la enfermedad

	Incidencia al diagnóstico	Incidencia durante la evolución	Recurrencia
Ictus y ataque isquémico transitorio	4-11%	1.5-7%	1.25-6.5%
Infarto agudo al miocardio	2-6%	1-5%	
Tromboembolia arterial periférica	0.3-3%	1-2%	
Enfermedad tromboembólica venosa	1-5%	3-6%	4.2-6.5%
Trombosis esplácnica	0.5-10%	2-3%	7-21%
Trombosis venosa cerebral	0.3-0.7%	0.14%	2%

formar parte del tratamiento de las NMP². Particularmente en policitemia vera (PV), cerca de una tercera parte de los pacientes presenta un evento trombótico y mayor riesgo de muerte temprana por enfermedad cardiovascular en comparación con la población general, representando el 45% de todas las muertes por PV³.

Por esta razón se han propuesto criterios de riesgo trombótico, como el modelo validado de «IPSET trombosis», que tiene como propósito proporcionar estimaciones objetivas de la probabilidad de eventos trombóticos⁴. Con base en tal estratificación de riesgo, se pueden justificar los peligros potenciales de iniciar una terapia citorreductora y antiagregación plaquetaria, con la intención de prevenir complicaciones trombóticas⁵.

En trombocitemia esencial (TE), una revisión de la literatura mostró que los pacientes con JAK2 V617F tienen el doble de riesgo de desarrollar trombosis⁵.

En las NMP la incidencia de trombosis en el momento del diagnóstico es mayor que durante la evolución de la enfermedad, localizándose en territorio arterial en el 60-70% casos². Una vez que se ha producido una trombosis, hasta el 20-33% de los pacientes sufre una recurrencia trombótica en el mismo territorio vascular inicial².

En la tabla 1 se detalla de manera resumida la incidencia al diagnóstico durante la evolución y la recurrencia de cada uno de los eventos trombóticos, tanto arteriales como venosos.

Trombosis arterial

Raramente los eventos trombóticos arteriales afectan a adultos jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular (FRCV), por lo que es importante el reconocimiento temprano de una NMP subyacente, ya que de manera inicial puede presentarse como evento de trombosis arterial⁶.

Hasta el momento no existen guías clínicas de trombosis dirigidas solo al paciente con NMP, por lo que el manejo continúa siendo según las guías internacionales, de acuerdo con el sitio involucrado⁶. La trombosis arterial representa aproximadamente dos tercios de todos los episodios trombóticos, es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las NMP e incluye, por orden de frecuencia: el accidente cerebrovascular isquémico (ictus establecido y accidente isquémico transitorio [AIT]), la cardiopatía isquémica y la tromboembolia arterial periférica².

Ictus isquémico y accidente isquémico transitorio

La incidencia de eventos cerebrovasculares isquémicos en las NMP se ha evaluado en algunos estudios. En una cohorte de 1,638 pacientes con PV inscritos en el estudio europeo colaborativo de PV con aspirina en dosis bajas (ECLAP) y en un estudio observacional que incluyó a 1,545 pacientes con PV con mutación JAK2, la incidencia fue de 1.2 y 0.9 por 100 pacientes/año, respectivamente. En los ensayos PT-17 y ANA-HYDRET8, la incidencia de evento vascular cerebral isquémico fue de 1.2 y 1.7 por 100 pacientes/año, respectivamente. Estas tasas son aproximadamente 10 veces más altas que en la población general, donde la incidencia se estima en 0.17 por 100 pacientes/año⁷.

En otro estudio retrospectivo de 763 pacientes diagnosticados con NMP, el 4.3% presentó un accidente cerebrovascular isquémico, de los cuales: el 63% tuvo ictus isquémico, el 23% AIT, el 11% trombosis venosa cerebral (TVC) y el 3% hemorragia intracraneal⁸.

Cabe señalar que 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)⁹.

Tabla 2. Tratamiento de los eventos isquémicos cerebrovasculares en las neoplasias mieloproliferativas (NMP)

Trombólisis	– El uso del activador tisular del plasminógeno (alteplasa) antes de las 4.5 h (máximo 9 h) del inicio de los síntomas
Trombectomía endovascular	– Requiere el acceso a angiografía cerebral y equipo especializado intervencionista antes de las 6 h
Antiplaquetarios	– Indicados en AIT de cualquier etiología excepto la cardioembólica e ictus isquémico aterotrombótico, lacunar o indeterminado – En el ictus cardioembólico en fase aguda previo al inicio de tratamiento anticoagulante de forma segura – Ácido acetilsalicílico de 300 mg como dosis de carga, inmediatamente o a las 24 a 48 h tras tratamiento de reperfusión y a dosis de 100-300 mg/día como dosis de mantenimiento si no existe contraindicación – Como alternativa, clopidogrel 75 mg/día (carga 300 mg) o triflusal 300 mg cada 12 h
Anticoagulantes	– Heparina sódica o heparina de bajo peso molecular a las 48-96 h tras el ictus cardioembólico, ateroembólico o disección carotídea o vertebral – A largo plazo, uso AVK con un INR entre 2 y 3 – Ante la presencia de fibrilación auricular no valvular, y aunque existe escasa evidencia en NMP, estaría indicado el uso de ACOD en lugar de AVK, dada su eficacia similar o superior y menor riesgo hemorrágico
Tratamiento citorreductor	– Se recomienda el uso de hidroxiurea, el objetivo es mantener el hematocrito < 45% y la normalización de leucocitos y plaquetas
Flebotomía isovolumétrica	– En caso de hematocrito > 45% se recomienda flebotomía con reposición y monitorización
Trombocitoaféresis	– Ante la persistencia de trombocitosis extrema a pesar de tratamiento citorreductor, en casos seleccionados

ACOD: anticoagulantes directos; AIT: accidente isquémico transitorio; AVK: antagonistas de vitamina K; INR: ratio internacional normalizado.
Adaptada de Hernández et al., 2020⁹.

FACTORES DE RIESGO

Aproximadamente el 50% de los pacientes con NMP tienen al menos un FRCV, como: hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo y diabetes *mellitus*. La fibrilación auricular es poco frecuente en este contexto (7% en ictus y 4% en AIT), pero su presencia claramente incrementa el riesgo trombótico². En una serie reciente, el 87% de los pacientes con NMP e ictus/AIT eran positivos para JAK2 V617F, el 7% para CALR, el 1.5% para MPL y el 4% eran triples negativos, sin diferencias entre ictus y AIT².

En el caso específico de PV, es claro que el enlentecimiento del flujo sanguíneo cerebral como consecuencia del aumento de la masa eritrocitaria favorece la trombosis².

El ictus isquémico se documentó con más frecuencia que el AIT en el momento del diagnóstico, mientras que el AIT se produjo en el 63% de los casos durante el curso de la enfermedad de la NMP. La distribución de PV, TE y mielofibrosis primaria y los recuentos sanguíneos iniciales fueron similares en los grupos de ictus isquémico y AIT; los pacientes con ictus isquémico tenían con más frecuencia antecedentes de eventos vasculares, tabaquismo activo, dislipidemia y fibrilación auricular, mientras que los

casos de AIT tenían un historial significativamente mayor de alteraciones microvasculares¹⁰.

ETIOLOGÍA

La principal causa es la aterosclerosis de grandes vasos, enfermedad de pequeño vaso, de origen indeterminado, fibrilación auricular y disección arterial. El estudio de trombofilia en estos sitios tiene poca utilidad práctica, aunque tiene un mayor rendimiento en pacientes jóvenes y con trombosis en sitios inusuales¹¹.

PREVENCIÓN

¿Qué profilaxis trombótica debe ser usada en estos pacientes?

- Lo más importante es el tratamiento dirigido a las NMP, ya que es un importante componente de la prevención primaria y es piedra angular de la prevención de trombosis. Se recomienda en pacientes con PV controlar las cifras de hematocrito. El objetivo óptimo de los niveles de este para reducir los eventos vasculares aún es un tema de debate⁵. Sin embargo, en la mayoría de los textos se recomienda que esté por debajo del 45%⁵.

Se ha demostrado que un hematocrito alto se asocia con una tasa cuatro veces mayor de eventos

Tabla 3. Tratamiento de la cardiopatía isquémica en las neoplasias mieloproliferativas (NMP)

Fibrinólisis	– Si la intervención coronaria percutánea primaria no es posible, la fibrinólisis con tenecteplasa, alteplasa o reteplasa es una opción antes de las 12 h del inicio de los síntomas, aunque existen escasos datos en pacientes con NMP
Intervención coronaria percutánea	– La intervención coronaria percutánea con acceso radial antes de las 12 h del inicio de los síntomas coronarios es el tratamiento de elección, y ha mostrado ser eficaz en las series de NMP – Si existen estenosis significativas, se recomienda el implante de <i>stents</i> metálicos o farmacocativos con menor riesgo de retrombosis
Antiplaquetarios	– Se recomienda tratamiento antiagregante doble con AAS 100 mg/24 h (carga de 300 mg) y un inhibidor del P2Y12, como prasugrel 10 mg/24 h (carga de 60 mg), ticagrelor 90 mg/12 h (carga de 180 mg) o clopidogrel 75 mg/24 h (carga de 300-600 mg) durante al menos 12 meses – Si existe alto riesgo hemorrágico se puede valorar suspender el inhibidor del P2Y12 a los 6 meses
Anticoagulantes	– Añadir tratamiento anticoagulante transitorio con heparina sódica o enoxaparina combinado con doble antiagregación durante la terapia de reperfusión – AVK o ACOD si existe fibrilación auricular o trombo intracavitario
Tratamiento citorreductor	– El inicio precoz de hidroxiurea es recomendable como profilaxis antitrombótica, el objetivo es mantener el hematocrito < 45% y la normalización de la cifra de leucocitos y plaquetas

AAS: ácido acetilsalicílico; ACOD: anticoagulantes directos; AVK: antagonistas de vitamina K.
Adaptada de Hernández et al., 2020⁶.

Tabla 4. Tratamiento antitrombótico en la tromboembolia arterial periférica en las neoplasias mieloproliferativas (NMP)

Antiplaquetarios	– Se recomienda tratamiento antiagregante con AAS 100 mg/día a largo plazo en pacientes sintomáticos y aquellos sometidos a revascularización o <i>bypass</i> – Considerar antiagregante plaquetario doble con AAS 100 mg/día y clopidogrel 75 mg/día durante al menos un 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 un INR entre 2 y 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 de rivaroxabán a dosis bajas ha demostrado su eficacia en esta entidad, pero no existe evidencia en NMP

AAS: ácido acetilsalicílico; ACOD: anticoagulantes directos; AVK: antagonistas de vitamina K; INR: ratio internacional normalizado.
Adaptada de Hernández et al., 2020⁶.

trombóticos y respalda la importancia del control estricto de sus niveles para prevenir la trombosis en la PV⁵.

- Uso de aspirina. La dosis varía de acuerdo con diversos estudios de 75 a 100 mg por día, sin embargo un estudio reciente ha demostrado que el efecto de la aspirina en dosis bajas una vez al día en la TE es de menor duración debido a la renovación más rápida de la ciclooxigenasa 1 plaquetaria, y sugiere que la inhibición plaquetaria alterada se puede rescatar modulando el intervalo de dosificación de la aspirina en lugar de la dosis⁵. Este nuevo concepto merece ser validado en estudios prospectivos, pero por ahora la conducta que se sugiere es prescribir aspirina en dosis bajas dos veces al día para prevenir la recurrencia trombótica arterial severa en las NMP⁵.

Es importante señalar que la aspirina debe ser evitada en pacientes con cuenta plaquetaria mayor a $1,500 \times 10^9$, por el mayor riesgo de hemorragia debido al posible desarrollo de enfermedad de von Willebrand adquirida. Se debe tener también precaución con el uso de aspirina en pacientes mayores de 65 años por el riesgo de hemorragia de tubo digestivo⁵.

- Cabe señalar también la importancia de promover un estilo de vida saludable, con reducción de los factores de riesgo para aterosclerosis⁵.

TRATAMIENTO

En el periodo inmediato del ictus la terapia tiene como finalidad disminuir la carga trombótica y el impacto isquémico. Posteriormente, el propósito es disminuir el riesgo de recurrencia².

El tratamiento en la fase aguda debe ser guiado de manera multidisciplinaria y en este caso realizado por especialistas en ictus (neurólogo); tras el episodio agudo, el hematólogo deberá continuar con la atención a estos pacientes con NMP².

Además de tratar los FRCV, en la tabla 2 se muestran los aspectos esenciales en el manejo de los eventos isquémicos cerebrovasculares.

EVOLUCIÓN

La recurrencia del ictus es baja, siendo del 0 y 1.25% para el AIT, y del 2.03 y 6.5% para el ictus al año y cinco años tras el diagnóstico, respectivamente².

El ictus en las NMP es menos grave y la frecuencia de recurrencia es menor en comparación con el ictus de la población general, probablemente por su mayor asociación con comorbilidad y fibrilación auricular en este último grupo².

Cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica

En los pacientes con NMP, el riesgo de padecer un infarto de miocardio fue decreciendo a los 3 meses, 1 año y 5 años desde diagnóstico (riesgo relativo de 2.5, 1.8 y 1.4, respectivamente) en comparación con los controles sanos en un estudio poblacional².

FACTORES DE RIESGO

La edad mayor a 65 años se asocia a un mayor riesgo de infarto agudo de miocardio o arteriopatía periférica en la PV. Asimismo, el antecedente de infarto agudo de miocardio, arteriopatía periférica o claudicación intermitente es un marcador de alto riesgo trombótico futuro en ese mismo territorio arterial para la PV².

Con frecuencia, la cardiopatía isquémica o la enfermedad arterial periférica en las NMP afecta a varones jóvenes sin FRCV. Un hematocrito > 45% en la PV se asocia a un mayor riesgo de trombosis arterial. Un recuento leucocitario superior a $10 \times 10^9/l$ o $15 \times 10^9/l$ son factores de riesgo independientes para el infarto agudo de miocardio en la TE o PV, respectivamente².

TRATAMIENTO

Tratar de forma enérgica los FRCV, instaurar tratamiento citorreductor y flebotomía, si procede, realizar ejercicio físico regular y un manejo interdisciplinario con el cardiólogo y cirujano vascular. Las recomendaciones de tratamiento se resumen en las tablas 3 y 4².

EVOLUCIÓN

Se ha descrito una mayor frecuencia de recurrencia trombótica arterial en caso de tratamiento citorreductor subóptimo, por lo que es importante lograr un adecuado control hematológico. Los pacientes con NMP tienen mayor riesgo de trombosis del *stent* y la subsiguiente reestenosis coronaria².

Los pacientes con tromboembolia arterial periférica y NMP tienen un curso clínico tórpido con frecuentes recurrencias que, se ha visto, pueden mejorar con la instauración precoz del tratamiento citorreductor y antiplaquetario².

Trombosis venosa

La trombosis venosa es una importante causa de morbilidad y mortalidad en las NMP e incluye, en orden de frecuencia: la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) propiamente dicha (trombosis venosa profunda [TVP] y tromboembolia pulmonar [TEP]), la trombosis venosa esplácnica (TVE) y la TVC².

Enfermedad tromboembólica venosa

INCIDENCIA

La incidencia combinada de TVP y TEP se comenta en la tabla 1. Entre los pacientes con NMP, el riesgo de presentar una TVP o TEP fue decreciendo a los 3 meses, 1 año y 5 años desde el diagnóstico (riesgo relativo de 7.3, 3.7 y 3.3; 9, 5.3 y 3.4, respectivamente) en comparación con los controles sanos².

FACTORES DE RIESGO

Son factores de riesgo independientes: una edad superior a 60 años, la ETV previa, un hematocrito > 45%, leucocitosis o la presencia de una carga mutacional de JAK2 V617F > 50%, pero no el tipo de NMP. La existencia de trombofilia, particularmente en pacientes jóvenes, se asocia con mayor riesgo de recurrencia trombótica y/o trombosis en sitios inusuales en

Tabla 5. Terapia antitrombótica y citorreductora recomendada de la enfermedad tromboembólica venosa en las neoplasias mieloproliferativas (NMP)

Heparina	<ul style="list-style-type: none"> – Heparina sódica no fraccionada en la fase inicial, ajustada por el tiempo de tromboplastina activada o HBPM en la fase inicial o de mantenimiento ajustando la dosis por peso – Los pacientes con NMP tienen más frecuentemente anticuerpos anti-factor 4 plaquetario/heparina y un riesgo aumentado de trombocitopenia inducida por heparina
Antagonistas de la vitamina K (AVK)	– Solapar con heparina durante al menos 5 días hasta alcanzar un INR de 2-3 en la fase inicial
Anticoagulantes de acción directa (ACOD)	<ul style="list-style-type: none"> – Iniciar tratamiento con heparina durante 5 días seguido de una dosis de dabigatrán 150 mg/12 h o edoxabán 60 mg/día en la fase de mantenimiento o extendida – Iniciar apixabán 10 mg/12 h durante 1 semana o rivaroxabán 15 mg/12 h durante 3 semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de apixabán 5 mg/12 h o rivaroxabán 20 mg/día, y finalmente en la fase extendida una dosis de apixabán 2.5 mg/12 h o rivaroxabán 10-20 mg/día – Los ACOD tienen una eficacia similar con menor riesgo de hemorragia en comparación con los AVK, pero existe escasa evidencia en NMP
Ácido acetilsalicílico (AAS)	<ul style="list-style-type: none"> – Por regla general, el AAS se suspende al iniciar el tratamiento anticoagulante, ya que el tratamiento combinado eleva el riesgo hemorrágico – También es recomendable el uso de AAS 100 mg/día como profilaxis secundaria tras suspender la anticoagulación
Flebotomías	– Hasta alcanzar un hematocrito < 45% en PV
Tratamiento citorreductor	– Uso de hidroxiurea, dada su eficacia en reducir la recurrencia trombótica.
Ruxolitinib	– Consigue un control adecuado del hematocrito en pacientes con PV resistentes/intolerantes a hidroxiurea

HBPM: heparina de bajo peso molecular; PV: policitemia vera.
Adaptada de Hernández et al., 2020⁹.

Tabla 6. Propuesta de la duración de la anticoagulación oral con AVK tras el primer episodio de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en las neoplasias mieloproliferativas (NMP)

	TVP distal	TEP TVP proximal
NMP sin citorreducción previa		
– ETV con factor precipitante	3 meses	6 meses
– ETV sin factor precipitante	6 meses	6-12 meses
NMP con citorreducción previa		
– ETV con factor precipitante	3-6 meses	6-12 meses
– ETV sin factor precipitante	6-12 meses	Indefinida

TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosas profunda.
Adaptada de Hernández et al., 2020⁹.

pacientes con NMP. Los factores de riesgo de recurrencia trombótica venosa en la población general son: cirugía, inmovilidad, terapia hormonal o gestación, cáncer, sexo masculino, obesidad, dímero D elevado, trombosis residual y trombofilia congénita o adquirida. En la recurrencia de trombosis venosa de pacientes con NMP no suele observarse un factor precipitante².

PREVENCIÓN

En la PV, la meta principal es mantener el hematocrito menor al 45%. Sin embargo, debe tenerse cuidado en las sangrías de repetición, ya que pueden

favorecer la trombocitosis debido a la deficiencia de hierro.

Por tal motivo, cuando es necesario que sean frecuentes, se recomienda combinarlas con el tratamiento citorreductor (hidroxiurea, anagrelida, interferón alfa, ruxolitinib), particularmente en pacientes de alto riesgo de trombosis (p. ej., mayores de 60 años o con historia de trombosis). Las plaquetas deben estar en menos de 400 x10⁹/l y los leucocitos y neutrófilos normales. En el caso de las trombosis venosas, se deben reducir los factores de riesgo adicionales¹¹.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

El tratamiento anticoagulante de la ETV se divide en las etapas habituales. La fase inicial (~ 7 días), de largo plazo (~ 3 meses) y extendida (> 3 meses). La fase inicial no difiere de otros escenarios clínicos y se prefieren las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o el fondaparinux sobre la heparina no fraccionada, sin embargo, los pacientes con NMP tienen mayor frecuencia de complicación de síndrome de trombocitopenia inducida por heparina y por eso no son un tratamiento ideal a largo plazo. Generalmente se inicia un antagonista de la vitamina K (AVK) en las

Tabla 7. Tratamiento de la trombosis venosa esplácnica (TVE) en las neoplasias mieloproliferativas (NMP)

Anticoagulantes	<ul style="list-style-type: none"> – Instaurar tratamiento anticoagulante precoz con heparina sódica o HBPM – Hay que realizar un recuento plaquetario estrecho, dado el riesgo de trombocitopenia inducida po ortal – El riesgo hemorrágico es mayor en pacientes con varices esofágicas – Los ACOD han mostrado su eficacia y seguridad en TVE de otra etiología y de origen cirrótico, pero hay poca experiencia en NMP
Tratamiento derivativo vascular	<ul style="list-style-type: none"> – En pacientes con estenosis segmentarias o parciales está indicada la angioplastia percutánea con o sin colocación de <i>stent</i> – En los pacientes que no respondan a tratamiento médico o a angioplastia se considerará la derivación transyugular intrahepática portosistémica (TIPS), la cual además es eficaz en la reversión de la hipertensión portal
Tratamiento citorreductor	<ul style="list-style-type: none"> – El citorreductor más empleado es la hidroxiurea, aunque no ha mostrado eficacia como profilaxis antitrombótica en este territorio vascular – El uso de interferón alfa pegilado fue bien tolerado y mostró su eficacia en NMP con TVE – Ruxolitinib si existe esplenomegalia sintomática o sintomatología constitucional
Trasplante hepático	<ul style="list-style-type: none"> – Tanto la insuficiencia hepática como la crónica refractaria al tratamiento derivativo vascular son indicaciones bien establecidas – Es recomendable continuar con el tratamiento anticoagulante después del trasplante hepático

ACOD: anticoagulantes directos; AVK: antagonistas de vitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular; INR: ratio internacional normalizado. Adaptada de Hernández et al., 2020⁹.

primeras 24-48 horas del inicio de las heparinas, con la meta de un ratio internacional normalizado (INR) de 2 a 3. Si el paciente recibe aspirina debe suspenderla, ya que incrementa el riesgo de hemorragia (Tabla 5)¹¹.

Los AVK son útiles para reducir la recurrencia de la ETV a casi la mitad en la mayoría de las series (Tablas 3 y 4). Respecto a la duración del tratamiento, no existe un consenso, se pueden seguir las pautas recomendadas para la ETV idiopática o secundaria, sin embargo se debe tomar en cuenta que la recurrencia al suspender la anticoagulación suele ser mayor en los pacientes con NMP que en otras condiciones, por ejemplo, la recurrencia a los cinco años es del 42% en las NMP comparada con un 29% en los que no tienen NMP y es particularmente alta en el primer año: 7.8% en comparación de 1.8-3.5% sin NMP. La recurrencia anual, incluso con tratamiento con AVK, varía entre el 4.2-6.5%. La anticoagulación debe ser indefinida tras un segundo episodio de trombosis y probablemente luego de una TVP proximal no provocada, embolia pulmonar o una ETV que amenaza la vida. Siempre debe tomarse en cuenta el riesgo de hemorragia, en los pacientes con NMP la incidencia de hemorragia mayor es del 0.9-2.4% con AVK comparado con los que no tienen NMP, que es del 1.2-2.2% (Tabla 6)¹¹.

Anticoagulantes orales directos (ACOD): tres inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) están aprobados para el tratamiento de la ETV en cáncer. Los ACOD tienen mayor riesgo de

Tabla 8. Tratamiento de la trombosis venosa cerebral (TVC) en las neoplasias mieloproliferativas (NMP)

Anticoagulantes	<ul style="list-style-type: none"> – Se recomienda tratamiento anticoagulante con heparina sódica o HBPM – Continuar con AVK de forma indefinida con INR entre 2-3 – El uso de ACOD ha mostrado eficacia y seguridad, aunque existe limitada experiencia en NMP
Tratamiento citorreductor	<ul style="list-style-type: none"> – Hidroxiurea, aunque no ha demostrado eficacia como profilaxis antitrombótica en este sitio (TVC)

ACOD: anticoagulantes directos; AVK: antagonistas de vitamina K; HBPM: heparina de bajo peso molecular; INR: ratio internacional normalizado. Adaptada de Hernández et al., 2020⁹.

hemorragia que la dalteparina, pero es únicamente en casos de patología tumoral gastrointestinal o genitourinaria. En estudios de cohortes han mostrado ser eficaces para el tratamiento de la ETV sin aumentar el riesgo de hemorragia en comparación a otros estudios con HBPM. En algunos estudios, la hemorragia pareciera ser menor que con los AVK, no obstante, la experiencia con los ACOD es limitada en las NMP y se requiere de mayores estudios clínicos que proporcionen una mejor evidencia.

Por supuesto, es importante mantener el hematocrito en cifras normales (< 45%) y finalmente, el tratamiento citorreductor (p. ej., con hidroxiurea) tiene más importancia para prevenir las trombosis arteriales que las venosas, siempre y cuando se mantenga una anticoagulación óptima ¹¹.

EVOLUCIÓN

A pesar de la terapia anticoagulante oral con AVK, la incidencia anual de recurrencia de ETV varía entre 4.2 y 6.5% y es más del doble tras suspender dicho tratamiento. Está indicada la anticoagulación oral indefinida tras un segundo episodio de ETV. Es importante conseguir un estricto control hematológico, así como una adecuada adherencia al tratamiento anticoagulante².

Trombosis venosa esplácnica

Las NMP, y especialmente la PV, constituyen la etiología más frecuente de la trombosis venosa esplácnica (TVE), que incluye la trombosis venosa portal, la trombosis venosa mesentérica y la trombosis de las venas hepáticas o síndrome de Budd-Chiari².

La prevalencia de la TVE (Budd Chiari, porta, mesentéricas) en las NMP como manifestación inicial es del 31%, siendo más frecuente en la PV y la MP¹².

Curiosamente, las NMP son el trastorno protrombótico subyacente más común que se encuentra en pacientes diagnosticados con TVE, en ausencia de factores desencadenantes locales como cirrosis hepática o malignidad cercana¹³.

La fuerte asociación entre TVE y NMP ha llevado a recomendaciones para detectar NMP cuando se diagnostica una TVE¹³.

La trombosis venosa portal es el tipo más común de TVE (40%), mientras que el síndrome de Budd-Chiari es el menos común (5%)¹³.

Un estudio estimó que las pruebas de JAK2 pueden identificar un 30% adicional de pacientes con NMP que de otra manera no tienen evidencia manifiesta de la enfermedad.

La ausencia de recuentos sanguíneos elevados condicionada por la presencia de hipertensión portal y esplenomegalia que resultan de la TVE pueden, de esta manera, enmascarar el fenotipo clínico de la NMP¹³.

La hipótesis de que la TVE puede ser una manifestación temprana de la NMP puede explicar en parte el hallazgo de que los pacientes con TVE asociada a la NMP tienden a ser más jóvenes, con cargas del alelo JAK2 V617F más bajas¹³.

FACTORES DE RIESGO

A diferencia de la trombosis arterial o venosa en otros territorios vasculares, los factores de riesgo

tradicionales tienen menor peso en la TVE en las NMP.

La TVE en las NMP afecta frecuentemente a mujeres jóvenes (60-70%, edad media de 45 años) y los FRCV tienen menor incidencia, siendo el tabaquismo y la hipertensión los más comunes. En algunos casos (8-14%) existe una causa favorecedora, como la cirugía, esplenectomía, gestación o el uso de anticonceptivos orales².

La presencia de la mutación en JAK2 V617F es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de TVE. En series recientes de NMP con TVE, la mayoría de los casos presentaban la mutación en JAK2 V617F (83-93%), siendo infrecuentes las mutaciones de CALR (1-5%) o MPL (0.6-1%). Hay que destacar que la coexistencia de trombofilia congénita o adquirida se observa hasta en un tercio de los pacientes con TVE y NMP².

Cabe señalar que la mutación JAK2 en sí misma puede tener efectos locales sobre el sistema venoso esplácnico¹³.

TRATAMIENTO

El manejo de la TVE debe llevarse en colaboración con unidades de gastroenterología con experiencia en esta complicación clínica. En la tabla 7 se ofrece un resumen del tratamiento de la trombosis en dicha localización².

EVOLUCIÓN

Aunque los datos de mieloproliferación pueden no ser aparentes al diagnóstico, en la mitad de los casos aparecerán durante el seguimiento. En comparación con los pacientes afectados de trombosis venosa portal no cirrótica, los pacientes con NMP JAK2 V617F positivas tienen una evolución peor, con una menor resolución y recanalización portal². Los pacientes con TE/PV y TVE parecen tener una elevada tasa de mortalidad debido a enfermedad hepática, hemorragias y segundas neoplasias².

Trombosis venosa cerebral

La TVC que afecta a las venas cerebrales y a los senos venosos duros es infrecuente².

FACTORES DE RIESGO

Los factores como la gestación y el uso de anticonceptivos orales o tratamiento hormonal

sustitutivo y la cirugía se encuentran hasta en el 20% de los casos de TVC. La TVC en las NMP afecta más frecuentemente a mujeres jóvenes. En una serie reciente de NMP con TVC, la mayoría de los pacientes presentaban la mutación en JAK2 V617F (81%)².

TRATAMIENTO

El manejo de la TVC debe ser interdisciplinario, en colaboración estrecha con el neurólogo. En la tabla 8 se resume el tratamiento de la TVC².

EVOLUCIÓN

La recurrencia de la TVC en las NMP es del 2%, tiene escasa mortalidad y focalidad neurológica residual. Sin embargo, estos pacientes tienen un elevado riesgo de TVE tras el diagnóstico².

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/GMM.M22000668. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

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. Heller PG. Patogenia de la trombosis en neoplasias mieloproliferativas ¿existen marcadores predictivos? Hematología. 2017;21:362-6.
2. Hernández JC, Álvarez A. Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. España: GEMFIN, Grupo español de Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas; 2020.
3. Raedler LA. Diagnosis and management of polycythemia Vera: Proceedings from a multidisciplinary roundtable. Am Health Drug Benefits. 2014;7(7 Suppl 3):S36-47.
4. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood. 2012;120(26):5128-33;quiz 5252.
5. Barbui T, Falanga A. Molecular biomarkers of thrombosis in myeloproliferative neoplasms. Thrombosis Res. 2016;140(Suppl 1):S71-5.
6. Griesshammer M, Kiladjian JJ, Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. Ann Hematol. 2019;98(5):1071-82.
7. Landolfi R, Marchioli R. European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP): a randomized trial. Semin Thromb Hemost. 1997;23(5):473-8.
8. Ong E, Barraco F, Nighoghossian N, Paire A, Desestret V, Derex L, et al. Cerebrovascular events as presenting manifestations of Myeloproliferative Neoplasm. Revue Neurologique. 2016;172(11):703-8.
9. Frederiksen H, Szépligeti S, Bak M, Ghanima W, Hasselbalch HC, Christiansen CF. Vascular diseases in patients with chronic myeloproliferative neoplasms - impact of comorbidity. Clin Epidemiol. 2019;11:955-67.
10. De Stefano V, Carobbio A, Di Lazzaro V, Guglielmelli P, Iurlo A, Finazzi MC, et al. Benefit-risk profile of cytoreductive drugs along with antiplatelet and antithrombotic therapy after transient ischemic attack or ischemic stroke in myeloproliferative neoplasms. Blood Cancer J. 2018;8(3):25.
11. Falanga A, Marchetti M, Schipani F. Prevention and management of thrombosis in BCR/ABL-negative myeloproliferative neoplasms. Hamostaseologie. 2021;41(1):48-57.
12. Campos-Cabrera G, Campos-Cabrera V, Campos-Cabrera S, Campos-Villagómez JL, Romero-González A. Trombosis venosa esplácnica como manifestación inicial de mielofibrosis primaria. Gac Med Mex. 2017;153(4).
13. How J, Zhou A, Oh ST. Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: pathophysiology and molecular mechanisms of disease. Ther Adv Hematol. 2017;8(3):107-18.