

ICO-ICS

PRAXIS

para el tratamiento de la mielofibrosis

V1 Abril 2020

TÍTULO

ICO-ICSPraxis para el tratamiento de la Mielofibrosis

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

En la actualidad se están produciendo cambios importantes en el mundo del tratamiento oncológico con la introducción de nuevos fármacos y nuevas dianas terapéuticas, por lo que debemos asegurar la mejor utilización de los recursos disponibles sobre la base de la máxima evidencia posible. El gran reto actual es la evaluación de estas nuevas estrategias terapéuticas y tecnológicas con criterios de eficiencia y con un esfuerzo continuado de evaluación de los resultados.

En este escenario, es clave alcanzar un liderazgo clínico potente mediante un modelo basado en el consenso profesional y la capacidad de colaboración entre diferentes centros. Las guías de práctica clínica (GPC) son un instrumento fundamental para ofrecer una atención basada en la evidencia y que nos ayude a mantener la equidad terapéutica entre los pacientes. Por consiguiente, el desarrollo, la implantación y la evaluación de resultados de las GPC se consideran herramientas idóneas para la práctica de la atención basada en la evidencia. Además, las GPC constituyen un elemento fundamental para una discusión terapéutica con el paciente que permita llegar a una toma de decisiones compartida. En nuestro ámbito las denominaremos ICO-ICSPraxis.

Objetivos:

- Desarrollar, difundir, implementar y evaluar resultados de la ICO-ICSPraxis de la mielofibrosis.
- Disminuir la variabilidad terapéutica entre los pacientes tratados en los distintos centros de esta institución.
- Implementar los resultados de la terapéutica en los pacientes con mielofibrosis tratados de acuerdo con las recomendaciones de esta guía.

DESCRIPCIÓN DE LA ENTIDAD CLÍNICA OBJETO DE LA GPC

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) constituyen una de las diferentes categorías de las neoplasias mieloides dentro de la clasificación de las neoplasias hematológicas establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La clasificación de 2017 de la OMS incluye en las NMP la leucemia mieloide crónica (LMC), asociada al reordenamiento BCR-ABL1, la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE), la mielofibrosis primaria (MFP), con sus fases prefibrótica y de fibrosis establecida, la mielofibrosis prefibrótica y otras entidades menos frecuentes como la leucemia neutrofílica crónica (LNC), la leucemia eosinofílica crónica (LEC) y las neoplasias mieloproliferativas inclasificables.

La MFP se caracteriza por una proliferación de células de estirpe mieloide, megacariocitos con rasgos de displasia, fibrosis de la médula ósea, hematopoyesis extramedular y leucoeritroblastosis en sangre periférica. Su incidencia es de 5-7 casos por cada 10⁶ habitantes/año con una edad media de 65 años en el momento del diagnóstico. La enfermedad puede presentarse en dos estadios evolutivos: una fase prefibrótica caracterizada por hiper celularidad y escasa fibrosis, y una fase en la que predomina la fibrosis reticulínica y/o colágena, que puede acompañarse de osteoesclerosis. Existe una forma de mielofibrosis secundaria (MFS) a policitemia vera o trombocitemia esencial.

En esta guía nos centraremos en los criterios diagnósticos, las pruebas iniciales y de seguimiento, la clínica, el diagnóstico diferencial, el pronóstico y el tratamiento de la MF.

EQUIPO DE DESARROLLO DE LA GUÍA

Dra. Esther Alonso Sanz. Laboratorio de Hematología. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Barcelona.

Dra. Carme Auñón Sanz. Servicio de Oncología Radioterápica. ICO-Girona.

Dr. Josep Castellví Vives. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Dra. Concepción Boqué Genovard. Servicio de Hematología. ICO-L'Hospitalet. Barcelona.

Dra. Fina Climent Esteller. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Barcelona.

Dra. Anna Farriols Danés. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Dra. María Laura Fox. Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Dr. Armando Luaña Galán. Servicio de Hematología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Dra. Isabel Granada Font. Unidad de Citogenética. Laboratorio de Hematología. ICO-Badalona. Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Barcelona.

Dra. Maria López Brunsó. Servicio de Farmacia. ICO-Girona.

Dra. Carme Muñoz Sánchez. Servicio de Farmacia. ICO-L'Hospitalet. Barcelona.

Dr. Xavier Ortín Font. Servicio de Hematología. ICO-Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre. Tarragona.

Dra. Judith Rius Perera. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Dr. Miguel Sagüés Serrano. Servicio de Hematología. ICO-Girona.

Dra. Sílvia Saumell Tutusaus. Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Dra. Montserrat Teixidó Amorós. Facultativa especialista en hematología. Unidad de Citología. Laboratorio ICS Lleida. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Dr. Rolando Vallansot. Servicio de Hematología. ICO-Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre. Tarragona.

Dra. María Vuelta. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Tarragona.

Dra. Blanca Xicoy Cirici. Servicio de Hematología Clínica. ICO-Badalona. Barcelona.

Dra. Lourdes Zamora Plana. Unidad de Biología Molecular. Laboratorio de Hematología. ICO-Badalona. Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras. Barcelona.

Coordinación: Consuelo Jordán de Luna. Servicio de Farmacia. ICO-L'Hospitalet. Barcelona.

Colaboradores

Dra. Teresa Giménez Pérez. Laboratorio de Citología y Citometría de Flujo. Servicio de Hematología. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Tarragona. Dra. Elisa Orna Montero. Unidad de Citología. Laboratorio de Hematología. Servicio de Hematología. ICO-Badalona. Dra. Esperanza Tuset Andújar. Servicio de Hematología. ICO-Girona.

Servicios de diagnóstico por la imagen. Miembros: Dra. Elda Balliu Collgròs. Servicio de Radiodiagnóstico. IDI Girona. Dra. Teresa Canela Coll. Servicio de Medicina Nuclear. IDI Centre Lleida. Hospital Arnau de Vilanova de Lleida. Dra. Montserrat Cortés Romera. Servicio de Medicina Nuclear. IDI Metro Sud. Dr. Javier Hernández Gañán. Servicio de Radiodiagnóstico. IDI Metro Sud. Dr. Sergio Lafuente Carrasco. Servicio de Medicina Nuclear. IDI Metro Nord. Dra. Glòria Moragas Freixa. Jefa de servicio. Servicio de Medicina Nuclear. IDI Metro Nord. Dra. Montserrat Negre Busó. Unidad de Medicina Nuclear. IDI Girona. Dr. Marc Simó Perdigó. Medicina Nuclear. IDI Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Grupo de atención farmacéutica de la Red Catalana de Atención Oncológica. Miembros: Hospital Municipal de Badalona (Dra. Muro, Dra. Pascual), Hospital de Blanes-Calella (Dra. Parada, Dr. Albertí, Dra. Antón, Dr. Hernández), Hospital Esperit Sant (Dra. Torre, Dr. Fernández, Dr. Albiol), Hospital de Figueres (Dr. Quiñones, Dra. Gol), Hospital del Garraf (Dr. Asensio, Dra. Castany, Dra. Calafell), Hospital de Igualada (Dr. Capdevila, Dr. Serrais), Instituto de Asistencia Sanitaria (Dra. Malla), Hospital de Mataró (Dra. Guerra, Dra. Lianes, Dra. Plensa), Hospital de Palamós (Dra. Camós, Dra. Magaña), Pius Hospital de Valls (Dra. Vidal), Hospital de Vilafranca (Dra. Cardells, Dra. Arranz), ICO-L'Hospitalet (Dra. Quer, Dra. Galán, Dra. Clapés), ICO-Moisès Broggi (Dr. Losa, Dra. Gràcia), ICO-Girona (Dra. López, Dr. Gallardo, Dr. Rubió), ICO-Badalona (Dr. López, Dra. Balaña, Dr. Ribera), ICO-Tarragona (Dra. Vuelta, Dr. Sarrà), ICO-Tortosa (Dra. Julián), ICO Corporativo (Dra. Clapés, Dra. Fontanals, Dra. Jordán, Dr. Soler), Plan director de oncología (Dr. Espinàs), Servicio Catalán de la Salud (Dra. Campanera, Dra. Casas, Dr. Llop, Dr. Ortín, Dra. Palacios, Dr. Peláez, Dra. Prat, Dra. Rey, Dra. Roig), Dr. Josep Maria Borràs Andrés (Plan director de oncología).

Revisores externos

Dr. Juan Carlos Hernández-Boluda. Servicio de Hematología. Hospital Clínic Universitari de València. València.

Dra. Silvana Saavedra. Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Responsables del área de evidencia

Dra. Ana Clapés Estela. Adjunta a la Dirección General. Instituto Catalán de Oncología.

Dr. Josep Ramon Germà. Director de Estrategia Clínica. Instituto Catalán de Oncología.

Dr. Josep Tabernero. Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron e Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

Responsable de Dirección

Dra. Candela Calle Rodríguez. Dirección General. Instituto Catalán de Oncología.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores han realizado una declaración de conflicto de interés.

No ha existido financiación externa y los financiadores del ICO-ICS no han influido en las recomendaciones emitidas en esta guía.

REVISIÓN DE LA LITERATURA: FUENTES CONSULTADAS

Fuentes para localizar otras GPC

National Guideline Clearinghouse	http://www.guideline.gov/
Guíasalud	http://www.guiasalud.se/hombre.asp
Guidelines International Network (GIN)	http://www.g-y-n.net/
GPC del NICE	http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed
The Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/
Tripdatabase	http://www.tripdatabase.com/index.html
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	http://www.nccn.org/
EUROPEAN LEUKEMIA NET	https://www.leukemia-net.org/content/home/index_eng.html
Cancer Care Ontario	http://www.cancercare.on.ca/index_practiceGuidelines.htm
ASCO	http://www.asco.org/guidelines
Agency for Health Research and Quality (AHQR)	http://www.ahrq.gov/

Bases de datos

Cochrane Library: <http://www.cochrane.org/>

Medline

Pubmed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

METODOLOGÍA DE REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA Y GRADACIÓN DE LA EVIDENCIA

En general, preferimos describir los fundamentos de las recomendaciones en dos escalas, una que describe el nivel de evidencia y otra sobre el grado de la recomendación.

Niveles de evidencia según ESMO¹

Nivel	Tipo de evidencia
I	Evidencia de al menos un ensayo clínico de calidad metodológica: aleatorizado, controlado, de bajo potencial de sesgo o metanálisis de ensayos clínicos bien diseñados sin heterogeneidad.
II	Ensayos clínicos aleatorizados pequeños o grandes, pero de poca calidad metodológica (potencialmente sesgados) o metanálisis de este tipo de ensayo o de ensayos con heterogeneidad.
III	Estudios prospectivos de cohortes.
IV	Estudios retrospectivos de cohortes o estudios de casos -controles.
V	Estudios sin grupo de control, reportes de casos opiniones de expertos

Grados de recomendación según ESMO

Grado	Origen de la evidencia
A	Nivel de evidencia alto por eficacia con un beneficio clínico sustancial. Altamente recomendable.
B	Nivel de evidencia alto o moderado por eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	Evidencia moderada respecto a baja eficacia o resultado final adverso, generalmente no se recomienda.
D	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. No debe recomendarse nunca.
E	Nivel de evidencia alto (o evidencia consistente) por falta de eficacia o resultado final adverso. No debe recomendarse nunca.

ÍNDICE

1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	8
2. PRUEBAS INICIALES Y SEGUIMIENTO	9
3. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	15
4. PRONÓSTICO	17
5. TRATAMIENTO	22
a. Tratamiento de la anemia	22
i. Agentes estimulantes de la eritropoyesis	22
ii. Tratamiento anabolizante	22
iii. Agentes inmunomoduladores	23
iv. Tratamiento con glucocorticoides	23
v. Quelación	24
b. Tratamiento de las manifestaciones proliferativas	31
i. Fármacos citorreductores clásicos	31
ii. Inhibición de la vía JAK/STAT: ruxolitinib	31
iii. Esplenectomía	34
iv. Tratamiento con radioterapia	35
c. Trasplante de progenitores hematopoyéticos TPH	38
i. Indicaciones	38
ii. Esplenectomía/radioterapia pre-TPH alogénico	39
iii. Inhibidores de JAK pre-TPH alogénico	40
iv. Características del trasplante. Acondicionamiento	41
v. Recaída	44
6. MIELOFIBROSIS SECUNDARIA (MFS): ASPECTOS ESENCIALES	55
Anexo 1. Seguimientos	58
Anexo 2. Esquemas de tratamiento y recomendaciones específicas	58
Anexo 3. Escalas recomendadas para evaluación de comorbilidades en el paciente con mielofibrosis	61
Anexo 4. Escalas oncogeriátricas en el paciente con mielofibrosis	62
Anexo 5. Tabla GEMFIN de diagnóstico diferencial de las neoplasias mieloproliferativas cromosoma Filadelfia negativas	63
Bibliografía	65

1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios diagnósticos establecidos por la OMS en la última revisión del año 2017 se resumen en la siguiente tabla.²

Tabla 1 Criterios diagnósticos de la MFP según la clasificación de la OMS de 2017²

MFP	
Pre-MFP (Se requieren los tres criterios mayores y como mínimo un criterio menor.)	MFP en fase fibrótica^{VI} (Se requieren los tres criterios mayores y como mínimo un criterio menor.)
Criterios mayores	Criterios mayores
Proliferación megacariocítica y atipia, ^I sin fibrosis reticulínica superior a grado 1, ^{II} acompañada de hiperplasia de la médula ósea ajustada según la edad, proliferación de la serie granulopoyética y, a menudo, serie eritropoyética disminuida.	Proliferación de megacariocitos y atipia ^I acompañada de fibrosis reticulínica y/o colágena (grado 2 o 3).
No se cumplen los criterios de la OMS para LMC BCR-ABL1+, PV, TE, SMD u otra neoplasia mieloide.	No se cumplen los criterios de la OMS para LMC BCR-ABL1+, PV, TE, SMD u otra neoplasia mieloide.
Presencia de la mutación JAK2, CALR o MPL o, en ausencia de estas mutaciones, presencia de otro marcador clonal ^{III} o ausencia de fibrosis reticulínica reactiva de la médula ósea. ^{IV}	Presencia de la mutación JAK2, CALR o MPL o, en ausencia de estas mutaciones, presencia de otro marcador clonal ^{III} o ausencia de evidencia de fibrosis reactiva. ^{VII}
Criterios menores	Criterios menores
Presencia de uno o más de los siguientes criterios: ^V - Anemia no atribuida a otra enfermedad - Leucocitosis $\geq 11 \times 10^9/L$ - Esplenomegalia palpable - LDH elevada ^{VI}	Presencia de uno o más de los siguientes criterios: ^V - Anemia no atribuida a otra enfermedad - Leucocitosis $\geq 11 \times 10^9/L$ - Esplenomegalia palpable - LDH elevada ^{VI} - Leucoeritroblastosis

OMS: Organización Mundial de la Salud; MFP: mielofibrosis primaria; LMC: leucemia mieloide crónica; PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial; SMD: síndrome mielodisplásico.

- I** Megacariocitos de tamaño pequeño-grande con una relación núcleo/citoplasma aberrante, núcleos hipercromáticos y núcleo irregular con agrupación densa.
- II** En presencia de fibrosis reticulínica grado 1, los cambios en los megacariocitos deben ir acompañados de una mayor celularidad de la médula ósea, hiperplasia granulopoyética y, a menudo, disminución de la eritropoyesis (es decir, pre-MFP).
- III** En ausencia de cualquiera de las tres principales mutaciones *driver* (JAK2, CALR, MPL), la búsqueda de mutaciones acompañantes en los genes más frecuentemente afectados (ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/2, SRSF2, SF3B1) es útil para determinar la naturaleza clonal de la enfermedad.
- IV** Fibrosis reticulínica menor (grado 1) secundaria a infección, alteración autoinmune u otra afección inflamatoria crónica.
- V** Confirmada en dos determinaciones consecutivas.
- VI** Por encima del límite superior del valor de referencia institucional.
- VII** Fibrosis de la médula ósea secundaria a infección, alteración autoinmune u otra afección inflamatoria crónica.

2. PRUEBAS INICIALES Y SEGUIMIENTO

a. Pruebas iniciales

i. Obligatorias

Anamnesis y exploración física

Antecedentes familiares y patológicos, hábitos tóxicos, medicación habitual.

Sintomatología.

En la exploración física debe descartarse específicamente esplenomegalia y/o hepatomegalia palpables, presentes en el 80% y 40-70% de los pacientes, respectivamente.

Analítica general

Hemograma

Presencia de anemia normocítica inferior a 10 g/dL y 8 g/dL en el 50% y el 20% de los casos, respectivamente. La cifra de plaquetas y leucocitos puede ser muy variable de un paciente a otro. La leucocitosis intensa ($>25 \times 10^9/L$) se observa en un 10% de los pacientes, la leucopenia en un 8% y la trombocitopenia en un 26%. Los reticulocitos pueden estar aumentados y tienden a disminuir desde el diagnóstico debido al carácter arregenerativo de esta fase de la enfermedad.

Frotis de sangre periférica

Aunque el frotis de sangre periférica puede ser normal, la morfología de la sangre periférica es muy útil para un correcto recuento diferencial de los leucocitos y constatar un cuadro leucoeritroblástico (presencia de elementos inmaduros de la serie granulopoyética y eritroblastos circulantes) que puede aparecer hasta en un 75% de los casos. Además, la serie roja muestra como hallazgos característicos: anisopoiquilocitosis, eritroblastos circulantes, grado variable de policromasia y dacriocitos (este último hallazgo es de gran ayuda para el diagnóstico de la MF).³ El porcentaje de blastos en sangre periférica es habitualmente menor del 5%.

Pruebas básicas de coagulación

Habitualmente son normales. Permiten detectar déficits asociados a factores de la coagulación. En presencia de trombocitosis extrema puede existir déficit de factor Von Willebrand y pueden existir parámetros compatibles con coagulación intravascular diseminada crónica, pero estas alteraciones rara vez dan clínica hemorrágica.

Bioquímica sérica

Función renal, función hepática (aspartatoaminotransferasa, alaninoaminotransferasa, gamma GT, fosfatasa alcalina, bilirrubina), lactato deshidrogenasa, patrón férrico (ferritina, transferrina, índice de saturación de la transferrina, sideremia), haptoglobina, cobalamina y ácido fólico, prueba de antiglobulina directa.

Estudio molecular

Debe descartarse primero el reordenamiento BCR-ABL1 y efectuar seguidamente el estudio de las mutaciones *drivers* (JAK2 V617F, CALR, MPL), por orden de frecuencia, presentes en aproximadamente el

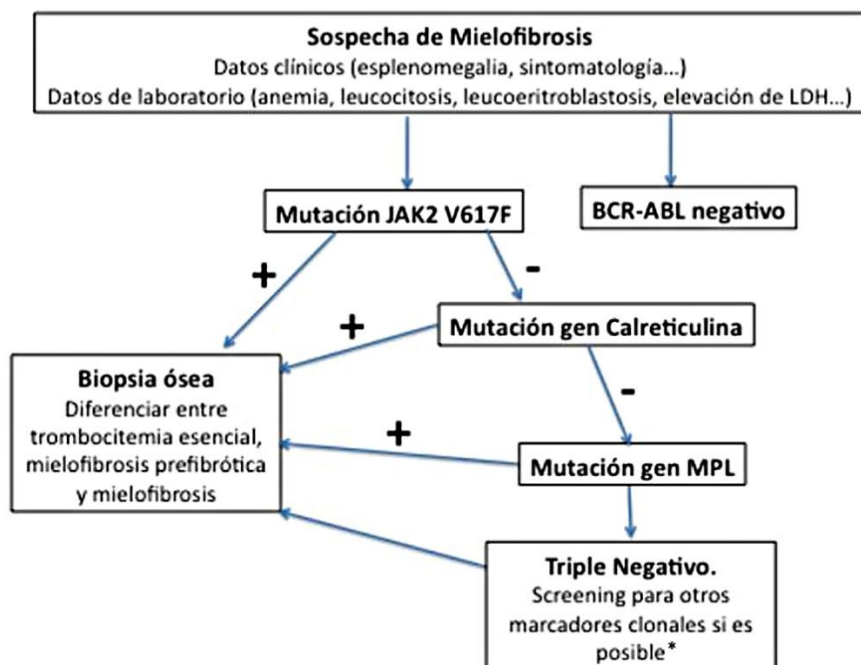
90% de los casos. Los estudios moleculares se realizan en sangre periférica, aunque opcionalmente se podrían practicar en medula ósea:

- Estudio de la mutación puntual V617F del exón 14 del gen JAK2 (positivo en el 43%-63% de los pacientes).
- Estudio de mutaciones del exón 9 del gen de la calreticulina (CALR) (positivo en el 25%-35% de los pacientes). Debe realizarse en ausencia de mutación JAK2 V617F.
- Estudio de mutaciones en el exón 10 del gen codificador del receptor de la trombopoyetina (MPL) (positivo en el 5%-10% de los casos). Debe realizarse en ausencia de la mutación JAK2 V617F y de CALR.⁴

Estas tres mutaciones *drivers* forman parte de los criterios mayores del diagnóstico de MF y se asocian a determinados fenotipos: las MFP JAK2 V617F acostumbran a presentarse en pacientes de edad más avanzada y muestran niveles más elevados de hemoglobina y leucocitos y menor número de plaquetas. Los pacientes con MFP y mutación en CALR suelen ser más jóvenes y presentan niveles más altos de plaquetas y menor frecuencia de anemia y leucocitosis. Por otro lado, el riesgo cardiovascular es significativamente más alto en los pacientes JAK2 V617F o MPL mutados que en los pacientes CALR mutados o triple negativos.

Fuera de la práctica clínica y en ausencia de las mutaciones *drivers* (JAK2 V617F, CALR y MPL), pero en presencia de otros datos clínicos o biológicos sugestivos de MF se recomienda la búsqueda de otros marcadores de clonalidad ya que más del 80% de los pacientes con MFP presentan mutaciones en algún gen mielóide.

Figura 1. Propuesta de algoritmo molecular



* Estudio de panel de genes mieloides con técnicas de secuenciación de nueva generación (por ejemplo)

Mielograma, biopsia y estudio citogenético de médula ósea

Aspirado medular

Suele ser dificultoso y en ocasiones no se obtiene material ("aspirado seco").

Cuando es posible obtener material, **este nunca es diagnóstico**, observándose la presencia de una hiperplasia de las series granulopoyética y megacariocítica, con rasgos displásicos característicos como micro-macro megacariocitos e hipersegmentación de los neutrófilos.

Biopsia de médula ósea

La biopsia de médula ósea es esencial para el diagnóstico de MF ya que permite valorar:

- Celularidad.
- Proliferación granulocitaria y su grado de maduración.
- Proliferación megacariocítica con atipias.
- Presencia y grado de fibrosis (habitualmente reticulínica y colágena en estadios muy avanzados).

Para realizar un correcto diagnóstico histológico se recomienda seguir el consenso de expertos de las sociedades científicas **SEAP/SEHH** (Sociedad Española de Anatomía Patológica/Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia)³ en el que se especifican los datos clínicos y de laboratorio requeridos para el informe histopatológico.

Informe histopatológico. Médula ósea: biopsia

Descripción macroscópica:

- Tipo de fijación
- Tipo de decalcificación
- Número de cilindros
- Longitud de los cilindros (cm)

Descripción microscópica:

- Calidad de la muestra. Número de espacios intertrabeculares evaluables.
- Valoración de la celularidad hematopoyética global en relación con la edad del paciente.
- Descripción de la celularidad de cada línea celular:
 - Topografía (localización, agregados sí/no, laxos/densos) y morfología de los megacariocitos.
 - Cantidad y localización de la celularidad granulopoyética.
 - Cantidad y localización de la celularidad eritropoyética.
- Presencia de hematopoyesis intrasinusoidal.
- Valoración de la fibrosis:
 - Tinción de reticulina (control interno de la tinción).
 - Gradación del depósito de reticulina según la escala EUMNET/OMS. Presencia de fibras de colágeno (tricrómico de Masson).
 - Presencia o ausencia de osteoesclerosis y descripción de la cantidad y morfología de las trabéculas óseas.

- Presencia de dilatación sinusoidal.
- Proliferación vascular (tinción inmunohistoquímica para CD34/factor VIII).
- Presencia de blastos (tinción inmunohistoquímica para CD34 y CD117).

Todo informe debe contener un epígrafe con el diagnóstico histopatológico final elaborado por el patólogo conforme a la denominación de las NMP recogidas en la clasificación de la OMS y que incluya el grado de fibrosis según la escala EUMNET/OMS:

A) Diagnóstico histopatológico:

- NMP tipo MFP en fase fibrótica.
- NMP tipo MFP en fase prefibrótica.
- NMP tipo TE.
- NMP tipo PV.
- NMP tipo LMC BCR-ABL 1 positiva.
- NMP inclasificable.
- Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa (SMD/NMP) tipo leucemia mielomonocítica crónica (LMMC).
- SMD/NMP tipo LMC atípica (BCR-ABL1 negativa).
- SMD/NMP inclasificable (incluye el SMD/NMP con sideroblastos en anillo y trombocitosis).
- Cambios compatibles con SMD (especificar subtipo según OMS 2017).
- Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y reordenamientos PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1/JAK2.
- Leucemia mieloide aguda y neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento (OMS 2017).

B) Grado de fibrosis (según EUMNET/WHO): MF-0 a MF-3.

Tabla 2 Escala EUMET/OMS de valoración de la MF⁵

MF0	Fibrosis reticulínica lineal dispersa, sin intersecciones
MF1	Trama de reticulina poco densa, con muchas intersecciones
MF2	Aumento difuso y denso de la trama reticulínica con abundantes intersecciones y focos de colágeno ocasionales
MF3	Aumento difuso y denso de reticulina con abundantes intersecciones; presencia de fibras densas de colágeno, a menudo con osteosclerosis marcada

Deben valorarse únicamente áreas con hematopoyesis.

EUMNET: European Network for Myelofibrosis Consensus on Definition of Disease Improvement and Biological Impact of New Therapies;
OMS: Organización Mundial de La Salud.

En el momento de elaborar el diagnóstico, **el patólogo debe prestar especial atención** al diagnóstico diferencial con otras NMP cuyas características pueden llevar a confusión y que también pueden asociarse a MF, entre las que deben destacarse la PV y la TE de larga evolución, así como poner especial atención en distinguir los casos de MFP en fase prefibrótica de la TE y de la PV, ya que ambas pueden asociarse a fibrosis leve (MF1).⁶

Estudio citogenético en médula ósea

Aproximadamente el 45% de los pacientes con MFP presentan un cariotipo alterado en el momento del diagnóstico. El 70% de los casos presentan una única alteración y el 14% presentan cariotipo complejo (tres o más alteraciones), de los cuales menos de la mitad (6%) presentan un cariotipo monosómico (dos monosomías o una monosomía más una alteración estructural).

Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son, por orden de incidencia, deleciones de 20q (23%) y de 13q (18%), trisomía de los cromosomas 8 y 9 (11% y 10%, respectivamente), 1q+ (10%) y pérdida del cromosoma Y. Las alteraciones que se presentan con menor frecuencia, pero que tienen relevancia pronóstica son: alteraciones del cromosoma 7 (-7/7q-), deleciones de 5q, 12p y 11q, trisomía del cromosoma 21, isocromosoma 17p, inversión de 3q y trisomía parcial de 1q.⁷⁻⁹ Algunas de estas alteraciones se han correlacionado con características fenotípicas: en pacientes de edad avanzada son frecuentes el 20q-, +9 y +8, un nivel de hemoglobina bajo se asocia con 20q- y +8, la leucocitosis se asocia con +9 y 13q-, la trombocitosis con 13q- y las mutaciones en ASXL1 con +9 y 20q-.⁸

Un cariotipo anómalo asociado a la presencia de una mutación *driver* se presenta en el 43% de los casos con mutación JAK2 V617F, en el 42% de los casos con mutación en CALR, en el 33% de los casos con MPL mutado y en el 34% de los casos triple negativos. Las deleciones de 13q se asocian con mutaciones en CALR y la +9 con la mutación JAK2 V617F.

La frecuencia de mutacionales no *drivers* (ASXL1, EZH2, IDH1, IDH2, SRSF2, U2AF1 y SF3B1) es más alta en pacientes con cariotipo normal; las más frecuentes son ASXL1 y U2AF1. Las deleciones de 20q se asocian con mutaciones en SRSF2.⁷

Valoración de la situación basal y comorbilidades

En el momento del diagnóstico debería evaluarse la situación basal del paciente e identificar la presencia de comorbilidades antes de decidir el tratamiento, dado que tienen influencia en el pronóstico (mortalidad no relacionada con la enfermedad).

La aplicación de escalas de comorbilidad es especialmente importante en pacientes con MF de riesgo bajo, ya que permite identificar un subgrupo de pacientes con probabilidad de transformación muy baja pero, sin embargo, con una esperanza de vida más corta por la presencia de comorbilidades. Este subgrupo de pacientes no se beneficia de un tratamiento curativo como el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico, pero sí podría beneficiarse de medidas que mejoren estas comorbilidades.

A pesar de no disponer de puntos de corte para categorizar la carga de enfermedad, probablemente la *Cumulative Illness Rating Scale* (CIRS) sea actualmente la mejor herramienta para evaluar la comorbilidad en ancianos con criterios de tratamiento, puesto que esta escala puede predecir el riesgo de hospitalización y la adherencia al tratamiento. Además permite identificar a los pacientes con puntuación elevada según este índice que requerirán seguimientos más estrechos y, en ocasiones, ajuste de dosis del tratamiento.

En el link <https://eforms.moffitt.org/cirsgScore.aspx> se describen las variables y se puede calcular el CIRS de forma automática.¹⁰

La evaluación geriátrica se realizará siempre en pacientes de edad superior a 80 años y en los de edad entre 70 y 80 años cuando la puntuación de la prueba de *screening* (escala G8 o VES-13) sea patológica.

Es altamente recomendable asimismo la evaluación de los síntomas con la escala de síntomas MPN-SAT TSS desarrollada para pacientes con NMP (Tabla).

Tabla 3. Escala MPN-SAT TSS¹¹

(Todos los síntomas se evalúan en la última semana, excepto la fatiga que se evalúa en las últimas 24 h)												
Fatiga (últimas 24 horas)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Dolor abdominal (y molestias)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Inactividad (capacidad de moverse y caminar)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Saciedad precoz	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Sudoración nocturna	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Prurito	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Dolor óseo (dolor difuso no articular/artritis)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Fiebre (ausente)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	(diaria)
Pérdida de peso	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Problemas de concentración	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

ii. Pruebas opcionales

Ecografía abdominal

Se trata de una exploración recomendable al diagnóstico a fin de disponer de un tamaño objetivo del bazo y facilitar la comparación con exploraciones ulteriores de manera individualizada.

Estudios moleculares

Si las tres mutaciones *driver* (JAK2 V617F, CALR y MPL) son negativas pero el paciente presenta rasgos clínicos o medulares que sugieren el diagnóstico de MF, se recomienda la búsqueda de otros marcadores de clonalidad mediante técnicas de secuenciación masiva (NGS) ya que más del 80% de los pacientes con MFP presentan mutaciones en uno o más de los siguientes genes mieloides: ASXL1 (36%), SRSF2 (18%), U2AF1 (16%), IDH1/IDH2 (5-10%), EZH2 (5-10%) y SF3B1 (5-10%) (con menor frecuencia LNK, IKZF1 y NFE2), así como mutaciones no canónicas de MPL o JAK2 (fuera del exón 10 y del exón 14, respectivamente).¹²⁻¹⁴ Por el contrario, aunque también se han descrito en esta entidad, no existe consenso sobre la utilidad de buscar marcadores clonales adicionales en los genes TET2 y DNMT3A, ya que se han reportado frecuentemente en personas sanas de edad avanzada con hematopoyesis clonal de significado incierto (CHIP).¹⁵

Citometría de flujo

Cuantificación de células CD34+ en sangre periférica (>10/μL es sugestiva de MF).

b. Pruebas en el seguimiento

1. Anamnesis y exploración física (es importante la palpación del bazo) en cada visita.
2. Analítica general, con hemograma y bioquímica sérica así como lactato deshidrogenasa (LDH) y ácido úrico.
3. Valoración de la evolución de los síntomas con la escala MPN-SAT TSS siempre que se considere indicado por cambios importantes en la misma.
4. Seguimiento radiológico (ecografía) ante la sospecha de infartos esplénicos, hipertensión portal o trombosis.
5. Estudio molecular y citogenético en las siguientes situaciones:
 - Sospecha de transformación a leucemia secundaria (que incluya estudio citogenético e inmunofenotípico).
 - Cambio de actitud terapéutica y sospecha de cambios relevantes.
 - Replanteamiento del diagnóstico por evolución atípica o respuesta inadecuada al tratamiento.

3. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

3.1 Clínica

La presentación clínica de la MF es heterogénea y un 30% de pacientes puede no tener síntomas inicialmente,¹⁶ aunque la mayor parte de los mismos presenta sintomatología anémica, esplenomegalia y sintomatología constitucional. Hay otras manifestaciones que pueden acompañar la presentación clínica de la enfermedad como prurito acuagénico, dolor óseo difuso y eventos trombóticos (especialmente en la fase prefibrótica).

En fases avanzadas de la enfermedad se desarrolla insuficiencia medular y aparición de hematopoyesis extramedular, lo que provoca crecimiento del tamaño del bazo e hígado y, como consecuencia, síntomas como saciedad precoz y empeoramiento del cuadro constitucional con pérdida no intencionada de peso, sudoración nocturna y febrícula de predominio vespertino. La causa final de la muerte del paciente suele ser consecuencia de la insuficiencia medular (hemorragias por trombocitopenia grave, insuficiencia cardíaca/respiratoria por anemia grave y/o infecciones por neutropenia grave) o la transformación a leucemia secundaria.¹⁷

La escala MPN-SAT TSS es útil para evaluar los síntomas que presenta el paciente (tabla 6).

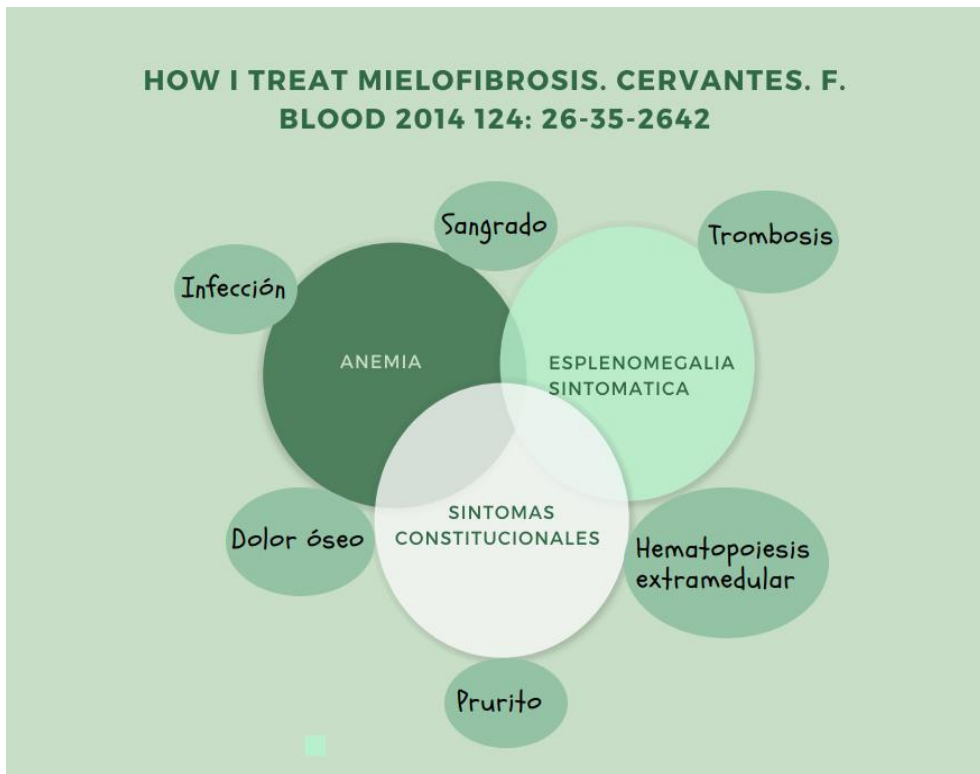


Figura 2. Visión global del tratamiento de la mielofibrosis por el Dr. Cervantes.

3.2. Diagnóstico diferencial

Inicialmente debe realizarse el diagnóstico diferencial con otros procesos que puedan producir síndrome leucoeritroblástico y/o fibrosis en la médula ósea:²

1. Infecciones.
2. Tóxicos.
3. Enfermedades autoinmunes o situaciones con inflamación crónica.
4. Metástasis de neoplasias sólidas.
5. Infiltración medular por neoplasias linfoides (tricoleucemia, linfomas, etc.).
6. Osteodistrofia renal.
7. Otras neoplasias mieloides

A partir del examen histológico/citológico/citogenético/de biología molecular, y de acuerdo con la clasificación de la OMS 2008 y su revisión de 2017,² es obligado excluir las siguientes patologías:

- LMC BCR-ABL1 positiva.
- NMP tipo PV o TE.
- Leucemia neutrofílica crónica (LNC).
- Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y reordenamiento de los genes PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1/JAK2.
- SMD.
- SMD/NMP (especialmente la LMMC y el SMD/NMP con sideroblastos en anillo y trombocitosis).

- Panmielosis aguda con MF.
- Mastocitosis.
- Leucemias mieloblásticas agudas con fibrosis medular (leucemia aguda megacarioblástica, entre otras).

Ver en el ANEXO 5 la tabla del diagnóstico diferencial de las NMP cromosoma FILADELFIA negativas (página 63).

4. PRONÓSTICO

Los modelos pronósticos actuales de la MFP se basan principalmente en parámetros hematológicos y clínicos que se incluyen en el International Prognostic Scoring System (IPSS),¹⁶ aplicable en el momento del diagnóstico, el *Dynamic IPSS* (DIPSS),¹⁸ aplicable en cualquier momento de la enfermedad, y los *mutation-enhanced IPSS* (MIPSS70, MIPSS70-plus y MIPSS70-plus v2.0), que incorporan el estado mutacional de varios genes, mejorando los índices clásicos^{19,20} y aplicables a la selección de pacientes candidatos a TPH alogénico. Además, también existe un índice pronóstico basado únicamente en marcadores genéticos (citogenéticos y moleculares)(GIPSS).²¹

En la tabla 7 se describen las variables y grupos de riesgo de los índices pronósticos IPSS, DIPSS y DIPSS-plus, así como la supervivencia global según cada grupo de riesgo.

Tabla 4. Estratificación del riesgo en la MFP según IPSS, DIPSS y DIPSS-plus

Modelo pronóstico	Grupo de riesgo	Supervivencia global
IPSS		
Factores de riesgo (peso)		
Edad >65 años (1 punto)	Bajo riesgo: 0 puntos	11,3 años
Síntomas constitucionales ^a (1 punto)	Intermedio 1: 1 punto	7,9 años
Hemoglobina <10 g/dL (1 punto)	Intermedio 2: 2 puntos	4 años
WBC niveles >25 x10 ⁹ /L (1 punto)	Alto riesgo: ≥3 puntos	2,3 años
Blastos circulantes >1% (1 punto)		
DIPSS		
Factores de riesgo (peso)		
Edad >65 años (1 punto)	Bajo riesgo: 0 puntos	Mediana no alcanzada
Síntomas constitucionales (1 punto)	Intermedio 1: 1-2 puntos	14,2 años
Hemoglobina <10 g/dL (2 puntos)	Intermedio 2: 3-4 puntos	4 años
WBC niveles >25 x10 ⁹ /L (1 punto)	Alto riesgo: 5-6 puntos	1,5 años
Blastos circulantes >1% (1 punto)		
DIPSS-plus		
Factores de riesgo (peso)		
Edad >65 años (1 punto)	Bajo riesgo: 0 puntos	15,4 años
Síntomas constitucionales (1 punto)	Intermedio 1: 1 punto	6,5 años
Hemoglobina <10 g/dL (2 puntos)	Intermedio 2: 2-3 puntos	2,9 años
WBC niveles >25 x10 ⁹ /L (1 punto)	Alto riesgo: ≥4 puntos	1,3 años
Blastos circulantes >1% (1 punto)		
Requerimientos transfusionales ^b (1 punto)		
Cifra de plaquetas <100 x10 ⁹ /L (1 punto)		
Cariotipo desfavorable ^c (1 punto)		

^aPérdida de peso >10% basal, fiebre y sudoración en último mes; ^bconcentrados de hematíes; ^c(+8, -7/7q, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), reordenamientos 11q23).

En la MFP existe un modelo pronóstico basado en la citogenética que inicialmente tenía cuatro categorías: bajo (cariotipo normal o +9, del(13q), -Y como única alteración); intermedio 1 del(20q), duplicación 1q, cromosomas sexuales extra, translocaciones como únicas alteraciones); intermedio 2 (+8 u otras trisomías autosómicas, 5q- como única alteración, otras alteraciones únicas no incluidas en las categorías de riesgo bajo o intermedio-1, cariotipo complejo no monosómico, y >2 alteraciones de no alto riesgo), y alto riesgo (cariotipo monosómico o cualquiera de las siguientes alteraciones: inv(3)/i(17q), -7/7q, 12p-, reordenamientos 11q23).⁸ Cada uno de estos cuatro grupos presenta una mediana de supervivencia diferente, 4,6 años; 3,8 años; 2,6 años, y 0,9 años, respectivamente.

Estas cuatro categorías se han redefinido recientemente en solo tres (Tabla 5). La influencia en la supervivencia es independiente de otros índices pronósticos y de la presencia de mutaciones *drivers* y en ASXL1 o SRSF2.

Tabla 5. Estratificación revisada de riesgo citogenético para la MFP

Categoría de riesgo	Alteraciones específicas	Supervivencia mediana
Riesgo favorable	Cariotipo normal o con alteraciones únicas de 20q-, 13q-, +9, -Y o translocación/duplicación cromosoma 1	4,4 años
Riesgo desfavorable	+8 única, 7q- único, translocaciones únicas que no impliquen el cromosoma 1, 2 alteraciones que no incluyan las de muy alto riesgo (MAR), 5q- única/múltiple, cariotipo complejo sin alteraciones de MAR, cariotipo monosómico sin alteraciones de MAR, el resto de alteraciones no clasificadas de otra manera	2,9 años (HR 1,7, IC95% 1,4 – 2,0)
Muy alto riesgo (MAR)	-7 única/múltiple, inv(3)/3q21 única/múltiple, i(17q) única/múltiples, 12p-/12p11.2 única/múltiple, 11q-/11q23 única/múltiples, trisomías autosómicas con excepción de +8 o +9 (por ejemplo, +21, +19)	1,2 años (HR 3,8, IC95% 2,9 – 4,9)

El modelo revisado también fue predictivo de transformación leucémica: la HR (IC95%) fue de 4,4 (2,0 - 9,4) para la categoría de MAR y de 2,0 (IC95% 1,2 - 3,4) para los cariotipos desfavorables.²²

Desde el desarrollo del índice DIPSS-plus se han descrito otros factores de riesgo con valor pronóstico independiente, como la combinación de mutaciones *driver* (JAK2 V617F, CALR o MPL) y mutaciones no *driver* (IDH1/2, EZH2, SRSF2, ASXL1). Los pacientes con MFP y mutación CALR con ASXL1 *wild-type* (CALR+/ASXL1-) tienen una supervivencia más larga (mediana 10,4 años) mientras que los pacientes CALR-/ASXL1+ tienen una supervivencia más corta (mediana de 2,3 años). Los pacientes CALR+/ASXL1+ o CALR-/ASXL1- tienen supervivencias similares y se agrupan conjuntamente en una categoría de riesgo intermedio (mediana de supervivencia de 5,8 años).²³ Estudios posteriores han demostrado que las mutaciones de CALR tipo 1/tipo 1 *like* tienen una influencia favorable en la supervivencia, a diferencia de la presencia de las mutaciones de CALR tipo 2/tipo 2 *like*, JAK2 V617F, MPL y los pacientes triple negativos, situaciones que no se asocian a ningún valor pronóstico, aunque los pacientes triple negativos tienen un mayor riesgo de transformación leucémica.^{24,25}

Estudios más recientes de secuenciación de nueva generación han identificado mutaciones adicionales con efecto adverso en el análisis univariado, entre las cuales se encuentran ASXL1, SRSF2, CBL, KIT, RUNX1 y SH2B3. La presencia de cualquiera de estas mutaciones influye negativamente en la supervivencia (3,6 años vs 8,5 años) y en la supervivencia libre de leucemia (transformación leucémica a los 7 años del 4% vs 25%).²⁶⁻²⁸ Además, también se ha descrito que el número de mutaciones tiene una influencia pronóstica, siendo la mediana de supervivencia de 8,5 años en los pacientes sin ninguna mutación adversa vs 0,7 años en los pacientes con tres o más mutaciones adversas.²⁹

Todos estos estudios han demostrado que la información genética tiene potencial para integrar y mejorar los índices pronósticos actuales.³⁰ Sin embargo, existen dudas sobre su utilidad clínica general en la toma de decisiones terapéuticas en la MFP, excepto en el ámbito del TPH alogénico.²⁰

El índice MIPSS70 es aplicable a pacientes candidatos a TPH alogénico.²⁰ Si se dispone de información citogenética, es preferible aplicar el índice MIPSS70-plus. Ambos índices fueron validados con una cohorte independiente.

En la Tabla 6 se describen las variables y grupos de riesgo de los índices pronósticos MIPSS70 y MIPSS70-plus, así como la supervivencia global según cada grupo de riesgo.

Pese a que estos índices (MIPSS70 y MIPSS70-plus, Tabla) se han diseñado para pacientes de edad ≤70 años a fin de evaluar si está indicado realizarles un TPH alogénico, también son aplicables a cualquier edad.

Ambos modelos son asimismo predictivos de transformación a leucemia. Debido a la inclusión de información citogenética, el MIPSS70-plus parece ofrecer el mejor rendimiento en la identificación de una categoría de riesgo muy alto, en la que el 23% de los pacientes progresan a leucemia aguda en comparación con el 17,3% del grupo de riesgo alto.

Tabla 6. Estratificación del riesgo en la MFP según MIPSS70 y MIPSS70-plus

Modelo pronóstico	Grupo de riesgo	Supervivencia global
MIPSS70		
Factores de riesgo (peso)		
- Hemoglobina <10 g/dL (1 punto)	Bajo riesgo: 0-1 puntos	27,7 años
- WBC niveles >25 x10 ⁹ /L (2 puntos)	Intermedio: 2-4 puntos	7,1 años
- Plaquetas <100 x10 ⁹ /L (2 puntos)	Alto riesgo: ≥5 puntos	2,3 años
- Blastos circulantes ≥2% (1 punto)		
- Fibrosis grado ≥2 (1 punto)		
- Síntomas constitucionales (1 punto)		
- Ausencia de mutación tipo 1/like CALR (1 punto)		
- Presencia de alguna mutación HMR (1 punto)		

Modelo pronóstico	Grupo de riesgo	Supervivencia global
MIPSS70		
- ≥2 mutaciones HMR (2 puntos)		
Factores de riesgo (peso)		
- Hemoglobina <10 g/dL (1 punto)	Bajo riesgo: 0-2 puntos	20 años
- Blastos circulantes ≥2% (1 punto)	Intermedio: 3 puntos	6,3 años
- Síntomas constitucionales (1 punto)	Alto riesgo: 4-6 puntos	3,9 años
- Ausencia de mutación tipo 1/like CALR (2 puntos)	Muy alto: ≥7 puntos	1,7 años
- Presencia de alguna mutación HMR (1 punto)		
- ≥2 mutaciones HMR (3 puntos)		
- Cariotipo desfavorable*		

HMR: alto riesgo molecular (ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2).

* Cualquier cariotipo alterado que no presente como alteración única el 20q-, 13q-, +9, t/dup(1), -Y u otras alteraciones sexuales.

Aunque el valor pronóstico de MIPSS70-Plus está reforzado por incluir información citogenética, el modelo no distinguió entre el cariotipo de MAR y el desfavorable. Además, desde la publicación original de MIPSS70/MIPSS70-Plus se identificó la mutación U2AF1 Q157 como una mutación HMR y también se definieron nuevos umbrales de gravedad de la anemia ajustados por sexo con un valor pronóstico superior al de la cifra de hemoglobina <10 g/dL. Por este motivo se revisó el MIPSS70-Plus para poder incluir estos nuevos parámetros en el MIPSS70-Plus versión 2.0.³¹ Con estas modificaciones se asignaron 4 puntos al cariotipo de MAR, 3 puntos al cariotipo desfavorable, 3 puntos a tener dos o más mutaciones HMR (ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1/2 y U2AF1 Q157), 2 puntos a tener una mutación HMR, a no tener mutación tipo 1/like de CALR, a la presencia de síntomas constitucionales y a anemia intensa (<8 g/dL en mujeres y <9 g/dL en hombres), y 1 punto a la anemia moderada (8-9,9 g/dL en mujeres y 9-10,9 g/dL en hombres) y a tener ≥2% de blastos circulantes. La puntuación final da lugar a cinco grupos de riesgo con diferente supervivencia global a los 10 años: riesgo muy alto, ≥9 puntos (1,8 años); riesgo alto, 5 a 8 puntos (4,1 años); riesgo intermedio, 3 a 4 puntos (7,7 años); bajo riesgo, 1 a 2 puntos (16,4 años); riesgo muy bajo, 0 puntos (mediana no alcanzada).

Por último, recientemente se ha considerado la viabilidad de un índice pronóstico que se basa exclusivamente en marcadores genéticos (GIPSS).²¹ Es una herramienta pronóstica sencilla dado que solo incluye factores de riesgo genéticos (cariotipo y mutaciones) que puede utilizarse siempre que se obtenga suficiente material en el aspirado de médula ósea para su estudio. En este índice, las variables con valor predictivo independiente para la supervivencia global son: cariotipo de MAR,⁸ cariotipo desfavorable⁸, ausencia de mutación CALR tipo 1/like y presencia de mutaciones en ASXL1, SRSF2 o U2AF1 Q157 (solo las mutaciones en la posición 157). En este índice, las mutaciones en IDH1/2 y EZH2 no se consideran de mal pronóstico a diferencia de los demás índices pronósticos. El modelo GIPSS define cuatro grupos de riesgo: bajo (0 puntos), intermedio-1 (1 punto), intermedio-2 (2 puntos) y alto (≥3 puntos), con supervivencias a 5 años del 94%, 73%, 40% y 14%, respectivamente. El modelo fue validado internamente por *bootstrapping* y se demostró que su valor predictivo es comparable al del MIPSS70-Plus.

Los pacientes que puntúan como de alto riesgo deben ser considerados candidatos a TPH alogénico mientras que los que puntúan como bajo riesgo solo necesitan seguimiento o una mínima intervención terapéutica; en estos dos grupos los otros índices pronósticos (MIPSS70-Plus, IPSS y DIPSS) no aportarían información adicional. Por el contrario, en los grupos de GIPSS de riesgo intermedio 1 o 2, los otros índices pronósticos aportarían información adicional que permitiría reclasificar mejor a los pacientes. Así, aproximadamente el 20% de los pacientes con GIPSS intermedio-1 se reclasifican como de alto riesgo de acuerdo con MIPSS70-Plus, lo que supondría un cambio importante del enfoque terapéutico.

En resumen, en la estratificación pronóstica de la MF, la European Leukemia Net (ELN) del 2018 recomienda:³²

- El IPSS, basado en variables hematológicas y clínicas debe ser calculado en todos los pacientes al diagnóstico.
- Existe una evidencia cada vez mayor de que la integración del IPSS con información genética adicional como, por ejemplo, la citogenética y la biología molecular, permite una mejor estratificación pronóstica de los pacientes. Por esta razón, en la práctica clínica habitual se suele realizar el estudio citogenético, la clasificación de las mutaciones de CALR en tipo 1/like y tipo 2/like, así como el estudio de mutaciones adicionales *non-driver* (incluyendo como mínimo ASXL1 y SRSF2). Sería recomendable en todos los pacientes realizar una evaluación genética completa para establecer el pronóstico al diagnóstico, aunque la ausencia de la misma es, por el momento, aceptable en la práctica clínica.

El DIPSS, basado en variables hematológicas y clínicas, o el DIPSS-plus, basado en variables hematológicas, clínicas y citogenéticas, son los sistemas recomendados para la reevaluación pronóstica durante el curso de la enfermedad.

Se recomienda la evaluación molecular durante el curso de la enfermedad (por lo menos mutaciones en ASXL1) para la toma de decisiones terapéuticas en determinados pacientes con MF, como por ejemplo para indicar un TPH alogénico en aquellos que tienen una categoría de riesgo intermedio-1 según los índices DIPSS o DIPSS-plus.

NOTA. Para la evaluación más concreta de los pacientes candidatos a un TPH alogénico se recomienda aplicar el sistema MIPSS70, MIPSS70-plus 2.0 o GIPSS.

5. TRATAMIENTO

a. Tratamiento de la anemia

Tratamiento de la anemia

La anemia es la manifestación clínica más frecuente en la MF. Según un estudio retrospectivo³³ en el que se analizaron 1.000 pacientes, un 38% tenía anemia (Hb <10 g/dL) en el momento del diagnóstico, aumentando al 58% durante el primer año de seguimiento y llegando al 64% posteriormente. En estas situaciones requerían soporte transfusional el 24%, 46% y 45% de los pacientes, respectivamente.

La anemia (Hb <10 g/dL) influye negativamente en la supervivencia global al estar incluida en distintos índices pronósticos validados como el IPSS y el DIPSS, mientras que la dependencia transfusional también está incluida en el DIPSS-plus como factor pronóstico adverso. La aparición de anemia durante el tratamiento con ruxolitinib no afecta a la supervivencia global, tal y como demostró un subanálisis de los ensayos clínicos COMFORT.³⁴

En el diagnóstico diferencial de la anemia deben descartarse, en primer lugar, las causas corregibles aunque infrecuentes de anemia como déficit de hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂ y presencia de hemólisis.¹⁷

El International Working Group for Myelofibrosis Treatment and Research ha establecido los siguientes criterios de respuesta de la anemia:³⁵

- a. Pacientes que requieren transfusión: independencia transfusional.
- b. Pacientes que no requieren transfusión: aumento en los niveles de Hb en 2 g/dL.

Respuesta parcial: descenso del requerimiento transfusional (<50% transfusiones) o aumento en los niveles de Hb de por lo menos 1 g/dL.

Hay que señalar que para considerar que existe respuesta, esta debe durar cuando menos 12 semanas.

No existe hasta el momento ningún ensayo clínico que haya comparado las distintas opciones de tratamiento de la anemia. Las opciones disponibles son:

i. Agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)

Es importante determinar los niveles basales de eritropoyetina (EPO) sérica, ya que los pacientes con niveles inadecuados (<125 U/L) suelen tener mejores respuestas, así como los pacientes que no requieren soporte transfusional de concentrados de hematíes.³⁶ Con 30.000 UI s.c. a la semana se han descrito respuestas globales en el 45% de los casos (completas en el 20%). En función del AEE disponible se detallan las dosis en el ANEXO 2.

ii. Tratamiento anabolizante

El uso de danazol, un andrógeno sintético, produce respuestas de alrededor del 40% y puede mejorar asimismo la trombocitopenia según un estudio retrospectivo que incluyó a 30 pacientes.³⁷ El uso de danazol está contraindicado en pacientes con hepatopatía así como en los que presentan hiperplasia benigna o cáncer de próstata, por lo que antes de comenzar el tratamiento se recomienda determinar el antígeno prostático específico (PSA) y un perfil hepático.

En general, como tratamiento de primera línea se prefiere EPO (o danazol si el nivel basal de EPO es elevado).

iii. Agentes inmunomoduladores

- a. **Talidomida.** La utilidad de la talidomida como fármaco único para el tratamiento de la anemia es cuestionada debido a la falta de eficacia y la baja tolerancia, que obliga a la suspensión del tratamiento en la mayoría de pacientes.³⁸ Los mejores resultados con este fármaco se han obtenido a dosis bajas (50 mg al día p. o.) y en combinación con prednisona durante los primeros tres meses, posteriormente en pauta descendente. Un estudio prospectivo fase II³⁹ incluyó 21 pacientes tratados con talidomida asociada a prednisona. Un 95% de los pacientes completaron por lo menos tres meses de tratamiento. Un 65% respondieron y un 40% de los que necesitaban soporte transfusional pudieron prescindir del mismo. Por otro lado, se observó un aumento de la cifra de plaquetas en todos los pacientes con trombocitopenia e incluso se objetivó un evento de tromboembolismo pulmonar. Además, un 19% de los pacientes mostró una reducción de la esplenomegalia de como mínimo un 50%. Los efectos adversos más frecuentes fueron estreñimiento, leucocitosis, neuropatía y somnolencia. Otro estudio que incluyó a 15 pacientes mostró una frecuencia de respuesta del 40% en las primeras 12 semanas de tratamiento, aunque la mitad de los pacientes perdieron la respuesta al suspender la prednisona a los tres meses.⁴⁰
- b. **Lenalidomida.** La dosis utilizada de lenalidomida en MF es de 10 mg/día p. o. (o 5 mg/día p. o. en pacientes con cifra de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$). Asociada a prednisona durante los primeros tres ciclos de tratamiento produce respuestas de entre el 19% y el 30%.^{41,42} Sin embargo, la toxicidad, especialmente hematológica, obliga a la reducción de la dosis en más de la mitad de los pacientes. En algunos enfermos se observa asimismo una reducción significativa del tamaño del bazo.
- c. **Pomalidomida.** El uso de pomalidomida como fármaco único en pacientes con MF y dependencia transfusional de concentrados de hematíes no demostró beneficio respecto a placebo en un estudio aleatorizado doble ciego fase III.⁴³ Por otro lado, la pomalidomida asociada a prednisona durante los primeros tres ciclos ha mostrado una frecuencia de respuesta del 19% con un perfil de toxicidad aceptable.⁴⁴ Este fármaco no se usa en la práctica clínica en MF.

iv. Tratamiento con glucocorticoides

El tratamiento con glucocorticoides se reserva generalmente para situaciones en las que las otras alternativas terapéuticas han fracasado y el paciente no es candidato a TPH alogénico. Un estudio retrospectivo español analizó a 30 pacientes que habían fracasado con otros tratamientos y que recibieron una dosis inicial de prednisona de 0,5-1 mg/kg/día p. o. Se observaron un 40% de respuestas, en general, durante el primer mes de tratamiento, con una duración de la respuesta de 12 meses. Los pacientes respondedores mostraron mejor supervivencia global respecto a los no respondedores.⁴⁵

Por consiguiente, se recomienda iniciar tratamiento con prednisona 0,5-1 mg/kg/d durante por lo menos un mes. En los pacientes respondedores (aumento de como mínimo 1 g/dL de Hb) puede disminuirse la dosis progresivamente hasta alcanzar la mínima dosis efectiva, que se administrará mientras el paciente mantenga la respuesta.

v. Quelación

Un análisis retrospectivo en el que se analizaron 41 pacientes, algunos sin requerimiento transfusional y otros que recibían periódicamente soporte transfusional, mostró una supervivencia global significativamente mayor en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento quelante.⁴⁶ Además, algunos casos referidos sobre la experiencia del tratamiento quelante con deferasirox en la mielofibrosis mostraron un aumento de niveles de hemoglobina. Así, en un grupo de 10 pacientes que recibieron una dosis media de 10 mg/kg/día de deferasirox, la mitad de ellos lograron independencia transfusional y, a su vez, esta respuesta se correlacionó con un descenso en las cifras de ferritina.⁴⁷

Por ello, se recomienda el uso de tratamiento quelante con una dosis inicial de deferasirox de 10 mg/kg/día en pacientes con dependencia transfusional (ferritina>1.000 ng/ml e IST >60%) que sean candidatos a TP alogénico, o bien en pacientes no candidatos que tengan un ECOG<2, ClCreat >60 ml/min y una esperanza de vida superior a un año.

Tabla 7. Tratamiento de la anemia

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
36	Cervantes <i>et al. Br J Haematol.</i> 2004	- Estudio fase II, prospectivo - Pacientes con mielofibrosis con metaplasia mieloide (MMM)	20	EPO recombinante 10.000 UI 3 veces/semana	Objetivo principal						Seguimiento medio: 12,5 m (4-21).
					Tasa de respuesta	Respuesta favorable: 45% (9/20); RC 20% (4/20); RP 25% (5/20)					
					RC: cese de requerimientos transfusionales y Hb normal; RP: incremento de Hb ≥ 1,5 g/dL con independencia transfusional, disminución de los requerimientos transfusionales en ≥50% y Hb >10 g/dL mantenida durante al menos 8 semanas; respuesta favorable: RC+RP)						
					Factores pretratamiento relacionados con respuesta favorable: no requerimiento transfusional (p = 0,002); mayor Hb al inicio del tratamiento (p = 0,01)						
37	Cervantes <i>et al. Br J Haematol.</i> 2005	- Estudio retrospectivo - Pacientes con mielofibrosis, metaplasia mieloide y anemia	30	Danazol 600 mg/día (reduciendo a la mínima dosis eficaz después de 6 meses)	Objetivo principal						Seguimiento medio: 20,5 meses (rango: 3,5-58 meses).
					Tasa de respuesta	Respuesta favorable: 37% (11/30) RC: 27% (8/30) RP: 10% (3/30)					
					Tiempo medio a la respuesta	5 meses (rango: 1-9 meses)					
					(RC: cese de requerimientos transfusionales y Hb >11 g/dL; RP: incremento de Hb ≥ 1,5 g/dL con independencia transfusional y valores Hb >10 g/dL mantenidos durante por lo menos 8 semanas; respuesta favorable: RC + RP)						
					4 de los 11 pacientes respondedores recibieron tratamiento concomitante: hidroxiurea (n = 2 ; anagrelide (1 paciente), hidroxiurea + anagrelide (1 paciente)						
					Factores pretratamiento relacionados con respuesta favorable: no requerimiento transfusional (p = 0,001); mayor Hb al inicio del tratamiento (p = 0,02)						

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
38	Abgrall <i>et al.</i> <i>Haematologic</i> <i>a.</i> 2006	- Estudio fase II B, randomizado, doble ciego, comparativo - Pacientes con mielofibrosis con metaplasia mieloide	52	Talidomida TALI (n = 26) vs placebo PBO (n = 26)	Objetivo principal						Sin diferencias significativas en tamaño bazo, ECOG, recuento plaquetas, recuento leucocitos, masa eritrocítica y volumen plasmático.	
					P que alcanzan un incremento en la hemoglobina ≥ 2 g/L	1	0					
					P con reducción del 20% en requerimiento de las transfusiones	3	5		ns			
					Días que reciben tratamiento	180 d =10 p 60 d = 4 p 30 d = 9	180 d = 15 p					
					Objetivos secundarios							
					Incremento tamaño bazo	0,4 ± 2,7 cm	2,1 ± 2,3 cm		<0,05			
39	Mesa <i>et al.</i> <i>Blood.</i> 2003	- Estudio fase II, prospectivo - Pacientes con mielofibrosis con metaplasia mieloide	21	Talidomida 50 mg/d + prednisona (0,5 mg/kg/d el 1 ^{er} mes; 0,25 mg/kg/d el 2 ^o mes; 0,125 mg/kg/d 3 ^{er} mes). Si se producía respuesta podían continuar durante 3	Objetivo principal							
					Tasa de respuesta clínica (anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia)	62% (13/21) mejoría anemia						
						40% (4/10) alcanzaron independencia transfusional						
						70% (7/10) pacientes disminuyeron los requerimientos transfusionales						
						75% (6/8) aumentaron ≥50% su recuento de plaquetas						
						Esplenomegalia: 19% (4/21) experimentaron una reducción de ≥50%						

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
				meses más con talidomida en monoterapia	Objetivos secundarios						
					Síntomas constitucionales Hallazgos en medula ósea de MMM Evidencia radiográfica de hematopoyesis extramedular				Sin cambios significativos		
40	Weinkov <i>et al.</i> <i>Haematologic</i> <i>a.</i> 2008	- Estudio prospectivo de una serie de casos (durante 8 meses) - Paciente: MF (primaria y post- PV/TE)	15	Talidomida 50 mg/d ± prednisona 30-60 mg (0,5-1 mg/kg) durante los tres primeros meses en pauta descendente	Tasa de respuesta de la anemia (criterios EUMNET)	Completa: 0% Mayor: 33% Moderada: 7% Menor: 33% Sin respuesta: 27%					
					Respuesta mayor o moderada = 40%, observándose en las primeras 12 semanas de tratamiento. La mitad de los pacientes perdieron la respuesta al suspender la prednisona al final del tercer mes.						
41	Mesa <i>et al.</i> <i>Blood.</i> 2010	- Estudio fase II, multicéntrico - Paciente: MF (primaria y post- PV/TE) con Hb <10 o con dependencia transfusional	42	Lenalidomida 10 mg/d c/28 d + prednisona en dosis descendente*	Objetivo principal						* Primeros tres ciclos de tratamiento (30 mg/d durante 1 ^{er} ciclo; 15 mg/d durante 2º ciclo; 15 mg/48 h durante 3 ^{er} ciclo).
					Tasa de respuesta de la anemia (criterios IWG-MRT)		19%				
					Objetivos secundarios						
					Proporción de pacientes que reducen el volumen del bazo ≥ 50 % durante ≥ 2 meses (criterios IWG-MRT)		10%				
					Toxicidad		Toxicidad hematológica g ≥3 = 88% y no hematológica = 45%				

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)		
42	Quintás-Cardama <i>et al.</i> JCO. 2009	- Fase II, abierto - Paciente: MFP	40	Lenalidomida 10 mg/d (5 mg/d si PLQ <100 x 10(9)/L) d1-21 c/28 d + prednisona en dosis descendente*	Objetivo principal						* Primeros tres ciclos de tratamiento (30 mg/d durante 1 ^{er} ciclo; 15 mg/d durante 2º ciclo; 15 mg/48 h durante 3 ^{er} ciclo).	
					Tasa de respuesta de la anemia (criterios IWG-MRT)		30%					
					Objetivos secundarios							
					% pacientes que reducen el volumen del bazo ≥50 % durante ≥2 m (criterios IWG-MRT)		42%					
43	Tefferi <i>et al. Leukemia.</i> 2017	- Fase III, doble ciego, aleatorizado 2:1, multicéntrico - Pacientes: MF (primaria y post-PV/TE) que requieren transfusión	229	Pomalidomida 0,5 mg/d vs placebo	Objetivo principal						IndT ≥84 días consecutivos sin requerir transfusión. Pomalidomida	
					% [IC95%] pacientes que logran independencia transfusional IndT		16% [11-23]	16% [8-26]		0,8		
					Objetivos secundarios							
					Mediana (sem.) requerida para alcanzar la IndT		7 (0-20)	2 (0-15)		0,22		
					Duración (m) del mantenimiento de la IndT		no analizable	5,5		0,44		
44	Daver <i>et al. Leuk Res.</i> 2014	-Fase II -Pacientes: MF (primaria y post-PV/TE) con Hb<10	29	Pomalidomida 0,5 mg/d c/28 d asociada a prednisona*	Objetivo principal						* Los primeros tres ciclos (30 mg/d durante 1 ^{er} ciclo; 15 mg/d durante 2º ciclo;	
					Tasa de respuesta de la anemia (criterios IWG-MRT) + % P que logran IndT (RAND-Delphi *)		(19% + 22%) 21%		De los 29 pacientes, n =18 con dependencia transfusional. En estos pacientes la respuesta se			

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros de eficacia		Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
		o con dependencia transfusional							avaluó con el RAND- Delphi		15 mg/48 h durante 3 ^{er} ciclo).	
Objetivos secundarios												
Mediana duración de la respuesta (m)					11,4							
48	Hernández- Boluda <i>et al.</i> <i>Leukemia &</i> <i>Lymphoma.</i> 2016	- Estudio retrospectivo - Pacientes con mielofibrosis con anemia grave	30	Prednisona 0,5-1 mg/kg/día (reduciendo a la mínima dosis eficaz si hay respuesta)	Objetivo principal						Se permitió hidroxiurea para control de manifestaciones hiperproliferativas (n = 7).	
					Respuesta anemia (beneficio durante 12 semanas como mínimo)	Incremento Hb ≥ 2 g/dL en pacientes con independencia transfusional			55% (6/11)			
						Interrupción transfusiones en pacientes con dependencia transfusional			32% (6/19)			
						Tiempo medio hasta mejoría anemia (m)			1,1 (0,9-1,6)			
						Duración media de respuesta anemia			12,3 meses (9,3-29,7)			
					Objetivos secundarios							
					Respuesta plaquetas	Aumento ≥50 x 10 ⁹ /L si basal <100 x 10 ⁹ /L			27% (3/11)			
						Aumento ≥50 x 10 ⁹ /L si basal <50 x 10 ⁹ /L			29% (2/7)			
47			10		Tasa de respuesta de la anemia (criterios IWG-MRT 2006)			40%				

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
	Elli <i>et al.</i> <i>Mediterr J Hematol Infect Dis.</i> 2014	- Estudio retrospectivo de una serie de casos (durante 27 meses) - Pacientes: MFP con dependencia transfusional		Deferasirox, dosis media de 10 mg/kg/día	Tasa de respuesta 40% (la mitad de ellos lograron independencia transfusional y, a su vez, esta respuesta se correlacionó con un descenso en las cifras de ferritina)						

m = meses; P = pacientes; TALI = talidomida; PBO = placebo; Tto = tratamiento; IndT = independencia transfusional.

***RAND-Delphi expert-consensus panel definitions.** Dependencia transfusional: transfusión mensual de como mínimo dos concentrados en los últimos tres meses con un nivel de hemoglobina inferior a 8,5 g/dL no asociado a sangrados clínicamente evidentes. Independencia transfusional por tres meses.

b. Tratamiento de las manifestaciones proliferativas

i. Fármacos citorreductores clásicos

Hidroxiurea. Durante muchos años, la hidroxiurea fue el tratamiento de elección para las manifestaciones mieloproliferativas (síndrome leucoeritroblástico y esplenomegalia) de esta enfermedad. Suele iniciarse a dosis de 500 mg al día p. o. con ajuste de la misma según la tolerancia y las cifras hemoperiféricas.¹⁷ Martínez-Trillos A *et al.*⁴⁹ observaron, en una cohorte de 40 pacientes, una respuesta del dolor óseo difuso en el 100% de los mismos, de la sintomatología constitucional en el 82%, del prurito en el 50%, de la esplenomegalia en el 40% y de la anemia en el 12,5%. La respuesta clínica global sobre la base de los criterios del International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment fue del 40%. Por ello la hidroxiurea es un fármaco útil en el tratamiento de la semiología secundaria a la mieloproliferación.

Busulfán y melfalán pueden ser una opción terapéutica en pacientes de edad avanzada.

ii. Inhibición de la vía JAK/STAT: ruxolitinib

El descubrimiento de la mutación JAK2 V617F y el conocimiento de la disregulación de la vía del JAK-STAT en la patogénesis de las NMP cromosoma Filadelfia negativas supuso el primer paso para el desarrollo de moléculas dirigidas a inhibir esta mutación. Los fármacos inhibidores de las tirosincinasas de la familia del JAK, a diferencia de los inhibidores del BCR-ABL1, no son selectivos contra el JAK2 mutado, lo que explicaría su eficacia en la MF JAK2 V617F no mutada y también su toxicidad hematológica por la importancia que tiene la vía JAK-STAT en la hematopoyesis.⁵⁰

Ruxolitinib induce una reducción rápida y marcada en los niveles circulantes de citocinas proangiogénicas e inflamatorias, lo que implica una mejoría en la sintomatología, fundamentalmente de la fatiga y del prurito que presentan los pacientes. Su efecto no selectivo sobre las vías JAK1-JAK2 y la inhibición de las citocinas podrían controlar la esplenomegalia y la hematopoyesis extramedular.⁵¹

Los estudios fase III (COMFORT I y II, ruxolitinib vs placebo y ruxolitinib vs mejor tratamiento disponible, respectivamente) realizados en pacientes con MF e índice pronóstico de riesgo intermedio-2 o alto, e independientemente del estado mutacional de JAK2),^{52,53} evidenciaron una disminución del >35% del tamaño del bazo medido por técnicas de imagen a las 24 o 48 semanas del inicio del tratamiento en el 28%-41% de los pacientes que recibieron ruxolitinib vs 0%-0,7% de los pacientes que recibieron placebo/mejor tratamiento disponible. La mejoría sintomática a las 24 semanas fue del 50% vs 5,3% de los pacientes (Tabla 9).

Un análisis específico de supervivencia a más largo plazo realizado en ambos estudios sugiere, pese al cruzamiento de los grupos, que ruxolitinib ofrece una ventaja en supervivencia global.^{54,55} Una actualización del estudio COMFORT I evidenció un tiempo de respuesta de la disminución del bazo de 168,3 semanas y un aumento de la supervivencia con respecto a placebo, con una mediana no alcanzada en el grupo de ruxolitinib vs 200 semanas del grupo placebo (HR 0,69, IC95%, 0,5-0,96, p = 0,025).

Sobre la base de estos estudios, ruxolitinib fue aprobado por la Food and Drug Administration en el tratamiento de los pacientes con MF de riesgo intermedio-2 y alto con síntomas constitucionales y/o esplenomegalia. En Europa está indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con MF.

El Programa de Harmonización Farmacoterapéutica recomienda, en el ámbito del CatSalut, unos criterios clínicos de uso para ruxolitinib en el tratamiento de la mielofibrosis primaria o secundaria:

- Pacientes que presenten un ECOG 0-3, riesgo intermedio-2 o alto según el IPSS, esplenomegalia sintomática y/o síntomas constitucionales y que estos síntomas no se controlen con tratamiento convencional o el mismo esté contraindicado.

En pacientes que están bajo tratamiento con ruxolitinib se recomiendan los siguientes controles clínicos y analíticos:

- Control semanal inicial para valorar la tolerancia hasta alcanzar la dosis óptima.
- Posteriormente, cada 2-3 semanas durante 2 meses.
- A partir del tercer mes, control cada 4-12 semanas de manera individualizada.

En el anexo 2 se detallan las recomendaciones sobre el uso de ruxolitinib.

Criterios de respuesta

Actualmente no existen recomendaciones para valorar la respuesta en la práctica clínica habitual, solo disponemos de los criterios de respuesta del International Working Group (IWG),³⁵ los cuales fueron diseñados para evaluar la respuesta a los fármacos en contexto de ensayo clínico (ver tabla 8)

Debe suspenderse el tratamiento en pacientes en recaída o progresión (ver tabla 8).³⁵

Tabla 8. Criterios revisados de respuesta de IWG-MRT y ELN para MF

RC	Médula ósea: *normocelularidad ajustada a la edad; <5% blastos; ≤grado 1 MF† y sangre periférica: hemoglobina ≥100 g/L y <LSR; cifra de neutrófilos ≥1×10 ⁹ /L y <LSR; cifra de plaquetas ≥100 ×10 ⁹ /L y <LSR; <2% de células mieloides inmaduras ‡ y clínica: resolución de los síntomas de la enfermedad; el bazo y el hígado no son palpables; no hay evidencia de HEM.
RP	Sangre periférica: hemoglobina ≥100 g/L y <LSR; cifra de neutrófilos ≥ 1 × 10 ⁹ /L y <LSR; cifra de plaquetas ≥100 ×10 ⁹ /L y <LSR; <2% de células mieloides inmaduras ‡ y clínica: resolución de los síntomas de la enfermedad; el bazo y el hígado no son palpables; no hay evidencia de EMH o médula ósea: *normocelularidad ajustada a la edad; <5% blastos; ≤grado 1 MF †, y sangre periférica: hemoglobina ≥85 pero <100 g/L y <LSR; cifra de neutrófilos ≥ 1 ×10 ⁹ /L y <LSR; cifra de plaquetas ≥50, pero <100 ×10 ⁹ /L y <LSR; <2% de células mieloides inmaduras ‡ y clínica: resolución de los síntomas de la enfermedad; el bazo y el hígado no son palpables; no hay evidencia de HEM.
Mejoría clínica (MC)	Respuesta de la anemia, bazo o respuesta a los síntomas sin enfermedad progresiva o aumento en la severidad de la anemia, trombocitopenia o neutropenia §.
Respuesta del bazo#	Esplenomegalia palpable a 5-10 cm, no se puede palpar ** o esplenomegalia palpable a >10 cm, disminuye en ≥50% **. Una esplenomegalia palpable a <5 cm no es elegible para la respuesta del bazo.

	Una respuesta de bazo requiere confirmación por MRI o tomografía computada que muestre $\geq 35\%$ de reducción del volumen del bazo.
Respuesta de los síntomas	Una reducción de $\geq 50\%$ en el MPN-SAF TSS ††.
Enfermedad progresiva ‡‡	Aparición de una nueva esplenomegalia que es palpable como mínimo 5 cm, o un aumento de $\geq 100\%$ para la esplenomegalia de referencia de 5-10 cm, o un aumento del 50%, para la esplenomegalia de referencia de >10 cm o transformación leucémica confirmada por una cifra de blastos en la médula ósea de $\geq 20\%$ o una cifra de blastos en la sangre periférica de $\geq 20\%$ asociada a una cifra de blastos absoluta de $\geq 1 \times 10^9/L$ durante por menos 2 semanas.
Enfermedad estable	No pertenecer a ninguna de las categorías de respuesta mencionadas anteriormente.
Recaída	Ya no cumple criterios de por menos MC después de alcanzar RC, RP o MC, o pérdida de la respuesta a la anemia durante al menos 1 mes o pérdida de la respuesta al bazo durante al menos 1 mes.
Recomendaciones para evaluar los cambios citogenéticos y moleculares inducidos por el tratamiento	
Remisión citogenética	Deben analizarse por lo menos 10 metafases para evaluar la respuesta citogenética y requiere confirmación en un periodo de 6 meses. RC: erradicación de una anomalía preexistente. PR: $\geq 50\%$ de reducción en metafases anormales. (La respuesta parcial se aplica solo a pacientes con un mínimo de diez metafases anormales al inicio del estudio.)
Remisión molecular	La evaluación de la respuesta molecular debe analizarse en granulocitos de sangre periférica y requiere confirmación en los siguientes 6 meses. RC: erradicación de una anomalía preexistente. PR: $\geq 50\%$ de disminución en la carga alélica. (La respuesta parcial se aplica solo a los pacientes con un mínimo del 20% de carga alélica al inicio del estudio.)
Recaída citogenética/molecular	Reaparición de una anomalía citogenética o molecular preexistente que se confirma al repetir la prueba.

HEM: hematopoyesis extramedular (que no haya evidencia de HEM implica la ausencia de HEM no hepatoesplénica por estudio histológico o de imagen); LSR: límite superior normal.

*Las laminillas de médula ósea pre y postratamiento deben ser interpretadas mediante un proceso de revisión central. Las respuestas citogenéticas y moleculares no son necesarias para la asignación de la categoría de RC.

† La calificación de MF es según la clasificación europea.⁵

La definición de consenso de una médula ósea en RC debe usarse solo en aquellos pacientes en los que se cumplen todos los demás criterios, incluida la resolución de la leucoeritroblastosis. También debe tenerse en cuenta que fue una tarea particularmente difícil para el grupo de trabajo llegar a un consenso sobre lo que representa una remisión histológica completa.

‡ Las células mieloides inmaduras constituyen blastos + promielocitos + mielocitos + metamielocitos + eritroblastos. En pacientes esplenectomizados se permite $<5\%$ de células mieloides inmaduras.

§ Ver más arriba las definiciones de respuesta de anemia, respuesta del bazo y enfermedad progresiva. El aumento de la gravedad de la anemia constituye la aparición de una nueva dependencia transfusional o una disminución de ≥ 20 g/L en el nivel de hemoglobina desde el inicio del tratamiento previo de por lo menos 12 semanas de duración. El aumento de la gravedad de la trombocitopenia o la neutropenia se define como una disminución de 2 grados desde el inicio del tratamiento previo en la cifra de plaquetas o la cifra absoluta de neutrófilos,

de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0. Además, la asignación de CI requiere una cifra de plaquetas mínima de $\geq 25 \times 10^9/L$ y una cifra absoluta de neutrófilos de $\geq 0,5 \times 10^9/L$.

|| Aplicable solo a pacientes con hemoglobina basal de $< 100 \text{ g/L}$. En pacientes que no cumplan los estrictos criterios de dependencia de la transfusión en el momento de la inclusión en el estudio (ver más abajo), pero que hayan recibido transfusiones en el mes anterior, debe utilizarse como referencia el nivel de hemoglobina previo a la transfusión.

¶ La dependencia transfusional antes de la inclusión en el estudio se define como transfusiones de como mínimo 6 unidades de concentrados de hematíes (CH) en las 12 semanas previas a la inclusión en el estudio, para un nivel de hemoglobina de $< 85 \text{ g/L}$, en ausencia de hemorragia o anemia secundaria al tratamiento. Además, la transfusión más reciente debe haberse realizado en los 28 días anteriores a la inclusión en el estudio. La respuesta en pacientes con dependencia transfusional requiere la ausencia de cualquier transfusión de CH durante cualquier intervalo de 12 semanas "consecutivas" durante la fase de tratamiento, limitada por un nivel de hemoglobina de $\geq 85 \text{ g/L}$.

En pacientes esplenectomizados se considera la hepatomegalia palpable con la misma estrategia de medición.

**Respuestas en bazo o hígado: deben ser confirmadas por estudios de imagen en los que se requiere una reducción $\geq 35\%$ del volumen del bazo, según lo evaluado por RMI o TC. Además, una reducción de volumen $\geq 35\%$ del bazo o el hígado por RM o TC se considera respuesta independientemente del examen físico.

†† Los síntomas son evaluados por el MPN-SAF TSS¹⁷. Los propios pacientes evalúan el MPN-SAF TSS, que incluye fatiga, dificultad de concentración, saciedad temprana, inactividad, sudor nocturno, picor, dolor óseo, malestar abdominal, pérdida de peso y fiebre. La puntuación es de 0 (ausente/lo mejor posible) a 10 (lo peor imaginable/lo peor posible) para cada elemento. El TSN MPN-SAF es la suma de todos los puntos individuales (escala 0-100). La respuesta a los síntomas requiere una reducción de $\geq 50\%$ en el TSS MPN-SAF.

‡‡ La asignación progresiva de la enfermedad por esplenomegalia requiere confirmación por RM o tomografía computarizada que muestre un aumento de $\geq 25\%$ en el volumen del bazo desde el inicio. Los valores de referencia tanto para la exploración física como para los estudios de imagen se refieren al valor basal previo al tratamiento y no a las mediciones posteriores al tratamiento.

Es fundamental considerar que la suspensión brusca del tratamiento puede producir un efecto rebote con aumento de la esplenomegalia y aparición de la sintomatología constitucional debido a una liberación importante de citocinas, por lo que se recomienda la disminución de la dosis de forma gradual y valorar el uso concomitante de glucocorticoides.

Para la evaluación de la respuesta se recomienda:

- Control de la sintomatología: es recomendable el uso de la escala MPN-SAF TSS:
 - Mensual durante los primeros tres meses.
 - Trimestral posteriormente.
- Control de la respuesta esplénica, por palpación (seguimiento con ecografía abdominal opcional):
 - Trimestral durante el primer semestre.
 - Semestral posteriormente (posteriormente anual en caso de respuesta completa).

iii. Esplenectomía

Se trata de una alternativa terapéutica paliativa cuyas indicaciones son:

- Esplenomegalia sintomática refractaria al tratamiento citorreductor.
- Hipertensión portal sintomática.

- Necesidad de soporte transfusional frecuente con falta de respuesta al tratamiento farmacológico.

Los principales beneficios de este procedimiento son la mejoría de la anemia y de la sintomatología constitucional. Ocasionalmente, algunos pacientes presentan mejoría de la trombopenia, pero suele ser de corta duración.

Sin embargo, es una alternativa terapéutica que no está exenta de riesgos y presenta una mortalidad perioperatoria del 5%-10%, si bien estas cifras han mejorado con la introducción de la cirugía laparoscópica (en muchos casos el elevado tamaño del bazo impide utilizar la vía laparoscópica). Las complicaciones perioperatorias (infecciones, trombosis venosas abdominales y hemorragias) se presentan en un 25% de los casos y las complicaciones postoperatorias (hemorragia, trombosis, abscesos subfrénicos, hepatomegalia) en el 50%. La supervivencia de los pacientes tras el procedimiento es de 12-24 meses.

No se recomienda la embolización esplénica por falta de evidencia de eficacia de la misma.^{17,56}

iv. Tratamiento con radioterapia

La MF puede asociarse a hematopoyesis extramedular, fundamentalmente en el hígado y bazo, con un aumento significativo del tamaño de este último. La esplenomegalia sintomática (compresión gastrointestinal, dolor, trombocitopenia con requerimientos transfusionales...) puede tratarse con radioterapia en pacientes refractarios a inhibidores de JAK y no candidatos a cirugía. El tratamiento con radioterapia puede reducir el tamaño del bazo de forma transitoria, pero también se asocia a pancitopenia grave,⁵⁷ por lo que su empleo es muy ocasional.

La dosis de radioterapia varía según las series publicadas, desde 0,3 a 16 Gy en fracciones de 0,1 a 2 Gy/día.^{17,57-60}

La hematopoyesis extramedular no hepatoesplénica se puede presentar en diferentes tejidos y órganos (columna vertebral, ganglios linfáticos, pleura, abdominal, peritoneo, pelvis...). Se pueden utilizar dosis bajas de radioterapia (1-10 Gy en 1-10 fracciones).⁶¹ La radioterapia también es una opción en la MF asociada a hipertensión pulmonar con una única fracción de 1 Gy en todo el volumen pulmonar.⁶² En el dolor óseo intenso en extremidades, una única fracción de 1 a 6 Gy en el campo afecto ha demostrado ser efectiva y bien tolerada.⁶³

La radioterapia puede ser una opción terapéutica en el contexto del TPH alogénico (ver apartado: Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico).

Tabla 9. Tratamiento de las manifestaciones mieloproliferativas

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones			
					Parámetros de eficacia		Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)		
52	Verstovsek S. COMFORT I	Fase III, doble ciego, multicéntrico	309	Ruxolitinib (155) Placebo (154)	Objetivo principal						Mediana de seguimiento 51 semanas.			
					Reducción del tamaño del bazo (≤35%) en 24 semanas ¹		41,9%	0,7%						
					Objetivos secundarios									
					Duración de la reducción del volumen del bazo ≥48 semanas		67,0 [46,4- 81,1]							
					50% en una escala de síntomas		45,9	5,3						
					Mortalidad (51 semanas)		8,4%	15,6%						
54	Verstovsek S. COMFORT I	(Actualización a 5 años de los pacientes tratados con ruxolitinib)			Objetivo principal								2 medido por RM o TAC.	
					Reducción del tamaño del bazo (≤35%)	Semanas	24	48	96	144	192	240		264
						%3	41,9	36,6	34,9	28,5	22,6	20,1		28,5
					Objetivos secundarios									
					Supervivencia global (mediana)		NA	108 semanas						
					Muerte (cualquier causa)		69	82						
53	Harrison C.	Fase III, abierto, multicéntrico	219	Ruxolitinib (146) (15 si PQT ≤200.000 PQT o 20 mg si PQT >200.000) o MTS (73)	Objetivo principal									
					Reducción del tamaño del bazo (≤35%) en las semanas 24 ²		28%	0%						
					Objetivos secundarios									

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
					Duración de la reducción del volumen del bazo ≥ 48 semanas	NA (80% en respuesta a los 12 m)			<0,001		
					Progresión a las 48 semanas	44 (30%)	19 (26%)			0,81[0,47-1,39]	

c. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico

i. Indicaciones

El trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, además de alargar la supervivencia, es el único tratamiento potencialmente curativo para la MFP y la MFS.⁶⁴ Los datos más recientes describen una supervivencia libre de progresión a los tres años de entre el 40 y el 50% después del mismo.⁶⁵

Sin embargo, el TPH alogénico se asocia a un riesgo significativo de morbi-mortalidad relacionado con el procedimiento. Por todo ello, el momento óptimo de practicarlo y sus indicaciones son motivo de debate, especialmente tras la incorporación de los fármacos inhibidores de JAK al algoritmo terapéutico.⁶⁶

En la práctica, son pocos los pacientes con MF que reciben un TPH alogénico (~10%), debido fundamentalmente a la edad avanzada de la mayoría de ellos (la edad media al diagnóstico es de 65 años y dicha edad suele ser el límite establecido para la indicación de un TPH alogénico).⁵¹

No existen ensayos clínicos prospectivos que hayan comparado el TPH alogénico con otras opciones terapéuticas o que hayan comparado prospectivamente diferentes modalidades del procedimiento.⁴ En la selección de los pacientes candidatos existe controversia sobre aspectos como la edad, el estado general y el grupo de riesgo. El mal estado general o la hipertensión portal o pulmonar, que pueden ser secundarios a la enfermedad, predicen una peor supervivencia tras el TPH alogénico.⁶⁶

Para indicar un TPH alogénico debe valorarse el grupo pronóstico al que pertenece el paciente sobre la base de los índices pronósticos desarrollados en esta enfermedad. Si bien los resultados del TPH alogénico son mejores en los enfermos de pronóstico menos desfavorable, no se considera indicado realizarlo en los pacientes de riesgo bajo o intermedio-1 dada su larga esperanza de vida y el riesgo de mortalidad asociado al procedimiento.^{17,51,65-70} Las guías ELN actuales recomiendan que el TPH sea ofrecido a pacientes de edad inferior a 70 años, de riesgo intermedio-2 o alto según el IPSS, DIPSS o DIPSS-Plus y con relativo buen estado general por su corta supervivencia (mediana de supervivencia inferior a cinco años) y porque los resultados son superiores a los de otras opciones terapéuticas.^{17,51,66,68-71} Esta diferencia en los resultados no se observa en los pacientes con riesgo bajo o riesgo intermedio-1, por lo que en este grupo de pacientes el TPH alogénico quedaría reservado a los menores de 65 años con alguno de los siguientes factores: anemia con dependencia transfusional resistente al tratamiento, blastos en sangre periférica >2%, citogenética desfavorable (definida en el índice DIPSS-plus) o perfil molecular “triple negativo”.^{17,51,66,68-71} La presencia de alto riesgo obliga a un estrecho seguimiento del paciente para detectar precozmente una posible transformación leucémica pero no es hoy por hoy criterio por sí mismo para indicar un TPH alogénico.¹⁷

Recientemente, la EBMT/ELN ha propuesto las siguientes indicaciones de TPH alogénico en la MF:

1. Todos los pacientes con IPSS, DIPSS o DIPSS-plus de riesgo intermedio-2 o alto con edad menor de 70 años y buen estado general.
2. Los pacientes con riesgo intermedio-1 y edad menor de 65 años si presentan alguno de los siguientes factores de mal pronóstico: enfermedad refractaria a otros tratamientos, anemia con dependencia

transfusional, presencia de más de 2% de blastos en sangre periférica y/o citogenética adversa según la clasificación DIPSS-plus.

Otras consideraciones:

- Los pacientes con enfermedad de bajo riesgo no deberían ser considerados para la realización de un TPH alogénico.
- Los pacientes con transformación a leucemia secundaria no son candidatos a TPH alogénico de entrada y deberían recibir tratamiento intensivo y considerarse el procedimiento una vez alcancen una remisión parcial o completa.⁶⁷
- Una vez indicado el TPH sería recomendable aplicar el MTTs (Myelofibrosis Transplant Scoring System) pues tiene en cuenta factores no solo relacionados con la enfermedad sino también factores específicos del TPH, aunque su valor en la mejoría de la estratificación pronóstica de los pacientes debe ser validado.⁷²
- Por último, la evidencia del TPH autogénico en MF es escasa. Un estudio al respecto se cerró prematuramente por fracaso del injerto o recuperación hematopoyética incompleta en un 21% de los pacientes. Las recaídas en el TPH autogénico son frecuentes, probablemente por la presencia de células de la enfermedad residuales.

ii. Esplenectomía/radioterapia pre-TPH alogénico

La presencia de esplenomegalia antes del TPH alogénico se asocia a una recuperación hematopoyética más lenta y mayor riesgo de fracaso del injerto y es un factor de mal pronóstico si es mayor de 22 cm.

Existe controversia en cuanto a los beneficios que aporta la esplenectomía antes del TPH alogénico ya que en algunas series no parece adelantar el injerto ni tener influencia en la supervivencia libre de enfermedad;⁷³ el uso de sangre periférica como fuente de progenitores puede contrarrestar el efecto negativo de la esplenomegalia.⁷⁴ En estudios retrospectivos se ha evidenciado una recuperación de neutrófilos más precoz, menor requerimiento transfusional⁷⁵ y mayor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes esplenectomizados.^{76,77} La principal limitación de los resultados de estas series es que en el grupo comparador (pacientes no esplenectomizados) el porcentaje de pacientes con esplenomegalia de más de 20 cm es bajo o desconocido. Una serie de pacientes que recibieron un TPH alogénico previo a 1990 sugiere que la esplenectomía podría asociarse a mayor gravedad de enfermedad de injerto contra receptor aguda, pero estos hallazgos no se han reproducido en series más recientes.⁷⁸

Por otra parte, la esplenectomía se asocia a una frecuencia elevada de complicaciones (25%-50% de riesgo de hemorragias, trombosis o infecciones en el postoperatorio) e incluso puede tener una mortalidad del 5%-10%; es posible que los pacientes de estas series publicadas tengan un peor estado general que los que son candidatos a TPH alogénico, puesto se suele indicar la esplenectomía cuando el objetivo del tratamiento es paliativo.^{79,80}

Por todo ello, se reservaría la indicación de esplenectomía antes del TPH alogénico a los pacientes con esplenomegalia importante refractaria a otros tratamientos o no candidatos a fármacos inhibidores de JAK.

Sin embargo, en muchos centros la esplenectomía ha caído en desuso debido a las altas tasas de complicaciones y la aceptable tasa de éxito del injerto tras el TPH alogénico, incluso en pacientes con esplenomegalia. En este sentido, está creciendo la indicación de radioterapia a dosis bajas antes del TPH alogénico para intentar reducir el tamaño del bazo y mejorar la recuperación post-TPH sin la morbilidad de la esplenectomía, aunque la evidencia es limitada y con series pequeñas.^{81,82} En un estudio realizado en ocho pacientes, la dosis mediana utilizada fue de 4,5 Gy (extremos 3,0–6,0 Gy) en 3–6 fracciones durante 6 días (extremos 3-9 días), finalizando el tratamiento una mediana de 14 días antes del TPH alogénico (extremos 7-24 d). La toxicidad aguda fue leve y se esperaba que las bajas dosis utilizadas no causaran toxicidad tardía. Los resultados de este estudio sugerían un beneficio en la cinética de recuperación hemoperiférica post-TPH. No obstante, en otro estudio, 11/44 pacientes recibieron irradiación esplénica (mediana de dosis de 100 Gy, extremos 6-24). No hubo diferencias en el tiempo medio del injerto, incidencia de enfermedad de injerto contra receptor (EICR), recaídas ni supervivencia entre los grupos con y sin radioterapia previa. Por ello, hoy todavía es controvertido el beneficio de esta estrategia terapéutica.^{81,82}

iii. Inhibidores de JAK pre-TPH alogénico

Ruxolitinib no es capaz de eliminar el clon neoplásico, aunque los resultados de los estudios aleatorizados COMFORT sugieren un incremento en la supervivencia de los pacientes afectos de MF tratados con ruxolitinib respecto a los tratados con placebo o mejor tratamiento disponible y ello se ha atribuido a una mejoría en el estado general y a que los pacientes desarrollan menos complicaciones relacionadas con la enfermedad.

Los efectos beneficiosos potenciales del uso de un inhibidor de JAK antes del TPH alogénico son:

1. Mejoría del estado general del paciente.
2. Reducción de la esplenomegalia.
3. Reducción del riesgo de enfermedad de injerto contra receptor.

Por el contrario, los efectos potencialmente negativos de este tratamiento son:

1. Liberación de citocinas cuando se suspende justo antes del TPH.
2. Retraso de la recuperación hemoperiférica post-TPH alogénico.
3. Incremento del riesgo de complicaciones infecciosas.
4. Disminución del efecto del injerto contra la enfermedad.
5. Interacciones farmacológicas.
6. Posible aparición de síndrome de lisis tumoral.^{51,64,70}

Los resultados preliminares de un estudio prospectivo (JAK-ALLO) que evaluó la eficacia de inhibidores de JAK en el TPH alogénico evidenciaron la aparición de efectos adversos graves (shock cardiogénico y síndrome de lisis tumoral, entre otros). La suspensión brusca del fármaco y la esplenectomía previa podrían haber contribuido a la aparición de dichas complicaciones. Estos efectos adversos no se observaron en otros estudios retrospectivos ni a corto ni a largo plazo. En el estudio retrospectivo más amplio se produjeron efectos adversos en dos de los 66 pacientes que recibieron inhibidores de JAK antes del TPH alogénico.

El Myeloproliferative Disorders Research Consortium ha realizado estudios prospectivos fase II para evaluar la estrategia de disminución del inhibidor de JAK antes del TPH alogénico.^{64,83} De acuerdo con la evidencia disponible se recomienda mantener la inhibición de JAK hasta el inicio del tratamiento de acondicionamiento para evitar la reaparición brusca de los síntomas por aumento de citoquinas al suspender el fármaco. Se recomienda disminuir de manera progresiva la dosis entre 5-15 días en función de la que se esté administrando al paciente y asociar glucocorticoides para evitar el síndrome de liberación de citoquinas.

Estudios retrospectivos describen una mayor supervivencia y menor mortalidad relacionada con el procedimiento en pacientes que respondieron a inhibidores de JAK antes del TPH alogénico, probablemente debido a una mejoría del estado general en el momento de realizar el procedimiento.^{67,84} En este sentido, en pacientes candidatos a TPH alogénico que responden a inhibidores de JAK se recomienda no posponer el procedimiento hasta el fracaso del tratamiento y realizarlo cuando el paciente está bajo tratamiento en las mejores condiciones.^{17,51,67,69,84} Toda esta evidencia debe ser validada en ensayos clínicos prospectivos para incorporar el tratamiento con inhibidores de JAK en el periodo previo al TPH alogénico. Asimismo, debe evaluarse más a fondo su uso en el post-TPH.^{51,64}

Existen diferentes estrategias de suspensión de ruxolitinib pre-TPH alogénico, pero la estrategia óptima de suspensión no está bien definida todavía:

- Disminución progresiva durante dos semanas a 5 mg/12 h hasta el inicio del acondicionamiento (n = 14). Esta estrategia no se asoció a complicaciones.⁸⁵
- En el estudio JAK ALLO, la retirada de ruxolitinib se realizó en un periodo de 10 días, asociada a glucocorticoides 0,5 mg/kg/día y profilaxis de lisis tumoral (n = 22).⁸⁶ Con esta estrategia se observaron efectos adversos graves como shock cardiogénico y síndrome de lisis tumoral, entre otros.
- Tratamiento con ruxolitinib hasta el día antes del inicio del acondicionamiento, sin disminución progresiva (n = 22); con esta estrategia no se observaron complicaciones.⁸⁷

iv. Características del trasplante. Acondicionamiento

Dado que la indicación de TPH alogénico es relativamente poco frecuente en la MF, la mayoría de la información proviene de series retrospectivas, caracterizadas por una gran heterogeneidad de procedimientos.

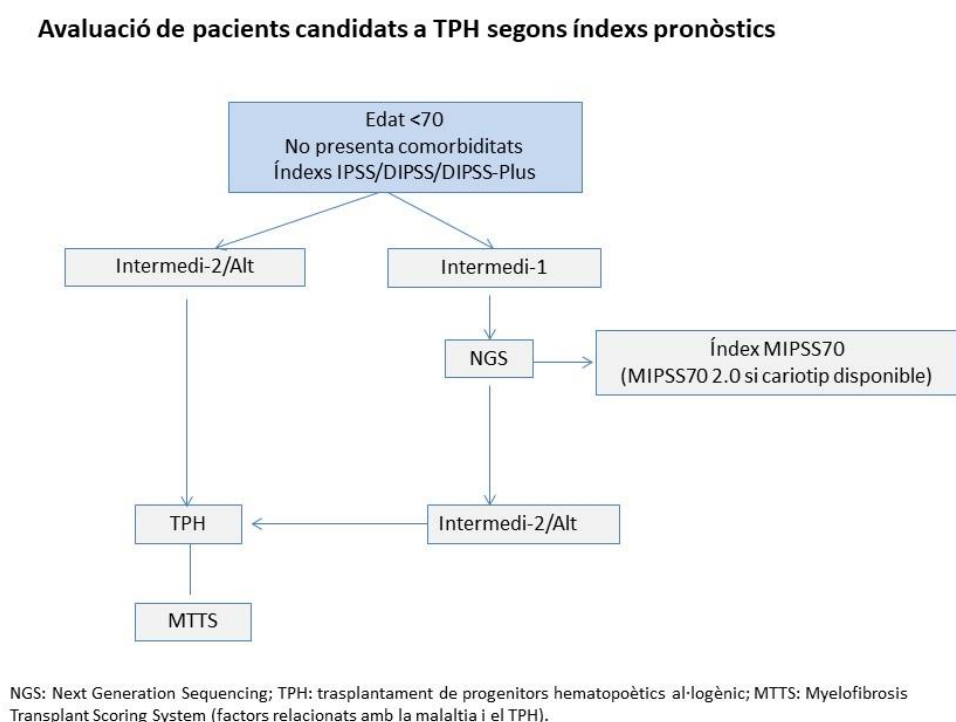
Tabla 10. Factores de mal pronóstico

Donante HLA no idéntico/>55años	SG	Kröger ⁸⁸
Esplenomegalia y transfusión de >20 concentrados de hematíes	SG Fracaso del injerto	Bacigalupo ⁸⁹
Donantes alternativos (no emparentados)	Fracaso del injerto	Bacigalupo ⁸⁹ , Patriarca ⁹⁰
DIPSS de alto riesgo	SG	Scott ⁷⁷
Triple negativos	SG	Panagiota ⁹¹
ASLX1/IDH2	Peor SLE	Kroger ⁷⁶

CALR	Mejor SG	
Donante HLA idéntico, inexistencia de blastos, índice de Karnovsky >90%	SG	Ballen ⁹²
>57 años en el momento del TPH alogénico, JAK2 V617F negativo, síntomas constitucionales	SG	Alchalby ¹²

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; DIPSS: Dynamic IPSS (International Prognostic Score System); SG: supervivencia global ; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

Figura 3. Algoritmo de evaluación de pacientes candidatos a TPH



Donante

También es controvertido el tipo de donante óptimo para el procedimiento. El TPH alogénico realizado con un donante HLA no idéntico obtiene peores resultados y mayor mortalidad que cuando el donante es HLA idéntico (incidencia acumulada de mortalidad no relacionada con la recaída del 38% vs 12%, respectivamente).⁹³

La primera opción es el TPH alogénico de donante emparentado (DE) HLA idéntico. En ausencia de donante familiar HLA idéntico, la mejor opción es el donante no emparentado (DNE) 8/8, aunque los procedimientos con este tipo de donante se asocian a peores resultados en la mayoría de estudios.^{94–96,73,97} Ante la ausencia de DE o DNE HLA idéntico, la indicación de TPH alogénico con fuentes alternativas se reserva para pacientes que no responden al tratamiento médico o que presentan alto riesgo de transformación a leucemia secundaria. Una opción es el donante haploidéntico familiar, si bien la información acerca de los resultados de esta modalidad de trasplante es limitada. En una serie reciente del EBMT, los resultados fueron comparables a los del trasplante de DNE HLA idéntico.^{98–100}

Fuente

Como fuente de progenitores se utiliza con mayor frecuencia la sangre periférica, que se asocia a un injerto más rápido que con progenitores de médula osea.⁸⁶

Los resultados del trasplante de sangre de cordón umbilical en mielofibrosis son discretos.¹⁰¹

Acondicionamiento

La intensidad del acondicionamiento (mieloablatoivo [AMA] vs intensidad reducida [AIR]) no se ha comparado en estudios prospectivos; la evidencia disponible procede de series retrospectivas.^{86,102} Considerando que la edad media de presentación de esta enfermedad es superior a los 60 años, el uso de AIR favorece la posible realización del TPH alogénico en estos pacientes. Los resultados globales de este tipo de acondicionamiento han mejorado en las últimas décadas, pero la mortalidad relacionada con el procedimiento continúa siendo alta (30% el primer año), similar a la descrita en otras indicaciones con AMA. El uso de acondicionamientos mieloablatoivos se reserva para pacientes jóvenes con un índice de comorbilidad de Sorror (HCT-CI) bajo o en el contexto de ensayos.^{64,103}

Recomendaciones

AIR (>45 y <65 años/HCT>3): no hay evidencia para recomendar un régimen de acondicionamiento u otro.^{104,105}

- Fludarabina y busulfán^{104,106}
- Fludarabina y melfalán¹⁰⁷

La experiencia con TPH alogénico haploideéntico es aun escasa, pero va en aumento; se suelen utilizar esquemas de AIR como busulfán 3,2 mg/kg, 2 dosis (3 dosis en menores de 60 años), fludarabina 150 mg/m² en 3 días y tiotepa 10 mg/kg en 2 días.^{104,108}

AMA (acondicionamiento mieloablatoivo) (<45 años):

Fludarabina y busulfán (combinación más frecuente de acuerdo a los datos del EBMT, ver manuscrito de McLornan).

- Ciclofosfamida 60 mg/kg al día durante dos días consecutivos y busulfán oral a una dosis inicial a 4 mg/kg/día ajustada según el área bajo la curva (Css 800-900 ng/mL) durante 4 días.⁹³
- Ciclofosfamida 60 mg/kg al día durante dos días e irradiación corporal total (10 Gy en cuatro dosis); estos acondicionamientos se asocian a una elevada toxicidad.¹⁰⁹ Uso infrecuente en este contexto (ver artículo de McLornan).

Fármacos asociados a la quimioterapia de acondicionamiento (esta información quizá no sea necesaria en esta guía de manejo general de la MF)

En caso de utilizar busulfán en el régimen de acondicionamiento se asociará fenitoína.^{110,111}

Para prevenir la enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) se emplea el ácido ursodeoxicólico.¹¹²

En la profilaxis de EICR se suelen utilizar los inhibidores de calcineurina y metotrexato. También se ha demostrado la seguridad de tacrolímús y rapamicina en acondicionamientos como Flu-Mel/Flu-Bu.¹¹³

Seguimiento

Se recomienda la monitorización de las mutaciones *driver* previamente identificadas (JAK2 V617F, CALR, MPL), dado que son un marcador de persistencia de enfermedad o de recaída, con la siguiente periodificación: día +30, día +100, +6 meses, + 12 meses post-TPH alogénico; posteriormente, monitorización anual.

La persistencia de JAK2 V617F a los seis meses del TPH alogénico se asocia a alto riesgo de recaída hematológica.¹¹⁴ Incluso una carga alélica superior al 1% en el día +28 del TPH alogénico se asocia a menor supervivencia libre de enfermedad y mayor riesgo de progresión.¹¹⁵ La mutación CALR también puede ser un marcador de recaída post-TPH alogénico.¹¹⁶

Paralelamente, debe realizarse un estudio de quimerismo según el protocolo de cada centro.

Por último, se recomienda realizar una biopsia de médula ósea a los 6 y 12 meses para evaluar la fibrosis medular. En un estudio prospectivo⁸⁸ se evaluó una serie de 16 pacientes tras el injerto de progenitores (+30-50 días), a los 100 y 365 días post-TPH alogénico, y se evidenció mejoría o desaparición de la fibrosis medular en el 57%, 69% y 93% de los pacientes, respectivamente.

v. Recaída

Ante la recaída morfológica o molecular se plantean estrategias de retirada rápida de la inmunodepresión e incluso infusiones de linfocitos de donante (ILD) en dosis ascendentes.^{114,117,118} El quimerismo de poblaciones granulocitarias/linfocitarias puede ayudar a la selección de la mejor estrategia de rescate en esta situación.

El uso de ILD puede ser útil tanto como profilaxis (por la persistencia de la mutación JAK2 V617F) como por recaída de enfermedad (molecular o hematológica). Los resultados son favorables cuando se utiliza ILD en presencia de recaída molecular o persistencia de la mutación *driver*, con respuestas moleculares de hasta el 68%. Ante una recaída franca de la enfermedad solo se ha conseguido una mejoría sintomática. Ante el fracaso a las ILD se puede valorar un segundo TPH alogénico.^{95,119} El uso de ruxolitinib post-TPH alogénico tiene un papel limitado y se valora solo en caso de recaída sintomática y/o con esplenomegalia para control de síntomas, ya que su actividad contra el clon leucémico es muy limitada.¹²⁰

Recomendaciones de profilaxis generales y en relación con tratamientos específicos (ruxolitinib)

1. En los estudios COMFORT-I y II, se observó una baja incidencia de infecciones (la mayoría broncopulmonares y urinarias). Posteriormente, con el uso más generalizado de ruxolitinib se han descrito infecciones oportunistas como reactivaciones de virus de hepatitis B y tuberculosis. Éstas son muy infrecuentes pero graves
2. Recomendaciones de profilaxis y seguimiento:^{121–125}

Prueba	Cribado	Profilaxis
HBV AgS +/- carga viral negativa	Antes del inicio del tratamiento (carga viral cada 3 meses durante el tratamiento)	Lamivudina 100 mg/día Detección precoz Utilizar la mínima dosis de ruxolitinib
HCV IgG +	Antes del inicio del tratamiento (carga viral cada 3 meses)	Ninguna
Tuberculosis (quantiferón positivo)	Quantiferón antes del inicio del tratamiento	Profilaxis individualizada (isoniacida aumenta los niveles de ruxolitinib)
Toxoplasma IgG+/IgM-	Antes del inicio del tratamiento (poco habitual en práctica clínica)	Cotrimoxazol p. o. si existe linfopenia asociada (poco habitual en práctica clínica)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	No existe prueba del cribado	Seprin forte (poco habitual en práctica clínica)
HSV y/o VZV IgG+/ infecciones de repetición	Antes del inicio del tratamiento	Aciclovir 400/12 p. o. (profilaxis secundaria)
CMV-, EBV IgG +	Antes del inicio de tratamiento (PCR cada 3 meses durante el tratamiento, en pacientes que tengan otro inmunodepresor (p. ej.: glucocorticoides). No suele efectuarse de rutina.	Ninguna

Tabla 11. Estudios en TPH

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros de eficacia		Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
92	K. Ballen <i>et al.</i> <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2010	Estudio observacional de cohortes	289	Tipos de donante y tipo de alo-TPH 56% (n = 162) DE HLA- id. 83% AMA y 17% AIR. 18% de pacientes con esplenectomía 35% (n = 101) DNE (37% HLA-id). 71% AMA y 29% AIR. 38% de pacientes con esplenectomía 9% (n = 26). Donante familiar parcialmente compatible. 88% AMA y 12% AIR. 13% de pacientes con esplenectomía Variabilidad en los regímenes de acondicionamiento	Objetivo principal DE HLA-id (n = 162) DNE (n = 101) DE no HLA-id (n = 26)						Igual fallo de injerto con o sin esplenectomía (13,3% vs 13,2%). No hay incremento de fallo de <i>engraftment</i> en esplenomegalia. Factores de buen pronóstico: DE HLA-id, PS >90% y ausencia de blastos periféricos.	
					Recuperación (<i>injerto</i>) hematopoyética:				83% (76-90)% 59% (49-69)% 40% (31-50)% 32% (23-41)%			p = 0,65 (DE HLA-id vs otros donantes)
					Injerto neutrófilos 0,5 x 10 ⁹ /L (100 d)		95% (91-98)% 79% (72-85)%		83% (76-90)% 59% (49-69)% 40% (31-50)% 32% (23-41)%			
					Injerto plaquetas 20 x 10 ⁹ /L (12 semanas)		43% (35-50)% 40% (32-48)%		40% (31-50)% 32% (23-41)%			
					EICH a (100 d)		54% (46-62)% 44% (36-52)% 37% (26-46)%		41% (31-51)% 33% (23-43)% 30% (20-40)%			
					EICH c (24 meses)		54% (46-62)% 44% (36-52)% 37% (26-46)%		41% (31-51)% 33% (23-43)% 30% (20-40)%			
					SG 1 ^{er} a							
					SG 3 ^{er} a		25% (18-32)%		21% (2-28)% 21% (2-28)%			
					SG 5 ^o a		32% (24-41)%		23% (15-32)% 23% (15-32)%			
					Recaída 1 ^{er} a							
Recaída 5 ^o a												
Objetivos secundarios DE HLA-id DNE												
Mortalidad relacionada con el trasplante 1 año		27%		43%		p = 0,02						
Mortalidad relacionada con el trasplante 5 años		35%		50%								
75	Zihai Li <i>et al.</i> <i>Blood.</i> 2001		26	46% (n = 12) DE HLA- id	Objetivo principal con esplenectomía (n = 11). Sin esplenectomía (n = 15)						En pacientes esplenectomizados	

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones	
					Parámetros de eficacia		Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)
		Estudio retrospectivo Pacientes con esplenomegalia con o sin esplenectomía antes del alo-TPH		31% DNE 23% donante familiar parcialmente compatible Variabilidad en los regímenes de acondicionamiento	Día de la recuperación hematopoyética						se observa una recuperación de neutrófilos más precoz.	
					Injerto neutrófilos 0,5 x 10 ⁹ /L		18 (14-51)		23 (19-85)			p = 0,04
					Injerto neutrófilos 1 x 10 ⁹ /L		22 (15-54)		25 (20-28)			p = 0,03
					Injerto plaquetas 20 x 10 ⁹ /L		15,5 (8-93)		19 (11-48)			ns
					Objetivos secundarios. Con esplenectomía (n = 11). Sin esplenectomía (n = 15)							
					EICH aguda II-IV		63%		66%	ns		
					EICH crónica		6/10		5/13			
					SLP 3 años		73%		64%			
80	M. Robin <i>et al.</i> <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2017	Estudio retrospectivo Pacientes con esplenomegalia con o sin esplenectomía antes del alo-TPH Mielofibrosis primaria en un 78% Resto MF secundaria 46% (n = 39) esplenectomizados	85	Tipos de donante y tipo de alo-TPH <u>Cohorte NE</u> DE HLA-id 56% DNE HLA-id 15% DNE HLA discordante 28% AIR 78% <u>Cohorte E</u> DE HLA-id 54% DNE HLA-id 23% DNE HLA discordante 20% AIR 87%	Objetivo principal. Con esplenectomía. Sin esplenectomía						No hubo mayor riesgo de recaída, mortalidad sin recaída o muerte en pacientes esplenectomizados. DNE sigue siendo factor de mal pronóstico.	
					Día de la recuperación hematopoyética							
					Injerto neutrófilos 0,5 x 10 ⁹ /L		14		18			
					Injerto plaquetas 20 x 10 ⁹ /L		14		19			
					Recuperación (injerto)							
					Hematopoyética		92%		98% p = 0,089			
					- Injerto neutrófilos (60 d)		82,1%		78,2% p = 0,26			
					- Injerto plaquetas (100 d)		58%		72% p = 0,41			
					EICH aguda (120 d) II-IV		56,4%		43,8% p = 0,19			
					EICH crónica							
					Objetivos secundarios. Con esplenectomía. Sin esplenectomía							

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia		Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	
					SG (5 años) non-relapse mortality 2 a Recaída 2 a	61,2% (47,6-78,7)% 23,1% 10,2%		40,6% (27,1-60,8)% p = 0,071 32,6% p = 0,62 21,9% p = 0,10			
					Los eventos adversos posteriores a la cirugía fueron principalmente trombosis y hemorragia. Hubo una recuperación hematológica más corta, particularmente recuperación de neutrófilos, en pacientes con esplenectomía.						
84	M. Shanavas et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016	Estudio retrospectivo multicéntrico	100	En función de la respuesta al inhibidor JAK1/2 previo al alo-TPH. Cohorte A: mejoría clínica (n = 23) Cohorte B: enfermedad estable (n = 31) Cohorte C: citopenia de nueva aparición, aumento de blastos o intolerancia (n = 15) Cohorte D: progresión de la enfermedad y esplenomegalia (n = 18) Cohorte E: progresión de la enfermedad y T leucemia (n = 13).	Objetivo principal. Cohorte A. Cohorte B. Cohorte BCD n = 23 n = 31 n = 64						En el análisis multivariante, la respuesta a los inhibidores de JAK1/2 (p = 0,03), la puntuación del DIPSS (p = 0,003) y el tipo de donante (p = 0,006) fueron predictores independientes de supervivencia.
					SG 2a	91% (69%-8%)	54% (32%-2%)	55% (39%-68%)	Diferencia de SG entre la cohorte A y BCD y E Estadística mente significativ a (p = 0,01)		
					Totalidad de cohortes ABCDE						
					EICH aguda II-IV 100 d EICH crónica 2 a SG 2 a Recaída 2 a	37% (27%-47%) 48% (35%-62%) 61% (49%-71%) 17% (6%-27%)					Una conclusión del estudio es que los inhibidores deben continuarse cerca del inicio de la terapia de acondicionamiento.
5			30		Objetivo principal Grupo ILD (n = 26). Grupo 2º alo-TPH (n = 17)						En el estudio se incluyen pacientes

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia		Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	
	E. Klyuchnikov <i>et al. British Journal of Haematology.</i> 2012	Estudio retrospectivo multicéntrico		Pacientes en recaída o con fallo del injerto post alo-TPH Grupo de pacientes sometido a ILD (n = 26) y grupo de pacientes sometidos a un segundo alo-TPH (n = 17, incluye a pacientes sin respuesta a ILD)	Respuesta Sin respuesta EICH aguda II-IV EICH crónica SG 1 a SLP	39% (n = 10) 61% 12% 36%	71% (n = 12) 29% 47% 46% 82% (58%-100%) 70% (35-100%)			con recaída molecular, pacientes con recaída morfológica y pacientes con fallo de injerto (n = 3).	
					Objetivos secundarios Grupo ILD + Grupo 2º alo-TPH (n total = 30)						
					SG 2 a	70% (49%-89%)					
					SLP	67% (48%-86%)					
6	V. Gupta <i>et al. Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2014	Estudio observacional de cohortes	233	Regímenes de acondicionamiento: Basado en FluTBI (n = 51; 22%) Basado en FluMel (n = 65; 28%) Basado en FluBu (n = 89; 38%) Otros (n = 28; 12%)	Objetivo principal						No es un EC. 50 m de seguimiento pacientes vivos.
		Información de más de 450 centros			SG 1 ^{er} a SG 3 ^{er} a SG 5o a	62% (55%-68%) 52% (45%-58%) 47% (40%-53%)	Comparación regímenes acondicionamiento: FluMel mostró tendencia hacia menor mortalidad en comparación con FluBu (59% vs 41%) (RR, 0,63; P = 0,06) Análisis multivariante: mayor SG a 5 a con donante emparentado vs no emparentado (p = 0,002)				
		Pacientes con MFP sometidos a TPH con acondicionamiento de intensidad reducida			Objetivos secundarios						
					Recuperación hematopoyética: - Injerto neutrófilos (28 d/100 d) - Injerto plaquetas (28 d/100 d)	84% (78%-88%)/97% (92%-99%) 47% (40%-53%)/77%(70%-82%)	No hay diferencias respecto al tipo de donante				
					EICH a G II-IV/GIII-IV 100 d	37% (30%-43%)/19%(15%-25%)	Mayor riesgo en donante no emparentado (p = 0,02)				

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia		Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	
					EICH crónica 5 años	51%(44%-58%)			No hay diferencias respecto al tipo de donante		
					Recaída/progresión 5 años	48%(42%-55%)			No hay diferencias respecto al tipo de donante		
					Mortalidad sin recaída a 5 años	24%(18%-31%)			Tipo de donante asociado con mayor NRM (P <0,0001)		
					SLP a 5 años	27%(21%-34%)		Tipo de donante impacto significativo en SLP (P = 0,03), inferior para emparejado / no coincidente			
7	M. Robin <i>et al. Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2016	Estudio prospectivo descriptivo	160	FM régimen vs FB régimen ± ATG 30 mg/kg en DE y 60 mg/kg para DNE		Grupo FM (55)	Grupo FB (105)				No es un EC. Grupos discordantes en tamaño de muestra. Mediana de seguimiento de 63 meses. No hay diferencias estadísticamente significativas en SG ni SLP.
					SLP 7 a	52% (40,1-67,9)	32,8% (21,8-49,4)		Análisis multivariante no muestra diferencias entre los dos grupos		
					SG 7 a	52% (39,9-67,8)	58,7% (48,3-71,4)				
					Mortalidad sin recaída	43,8% (28,7-55,7)	31,5% (20,3-41,5)				
					Tasa de recaída	Menor en grupo FM			0,008	9,21 (1,81-46,9)	
					Incidencia de EICH aguda G II-IV	61,8% (46,6-72,79)	31,4% (22-39,7)	0,001			
					Incidencia de EICH crónica	48,9% (33,6-60,7)	53,5% (42-62,4)				
		Pacientes con MF primaria y secundaria		FM: Flu 90 mg/m² y Mel 140 mg/m²							
				FB: Bu iv (o oral equivalente) 8 mg/kg + Flu 180 mg/m²							
				ATG							

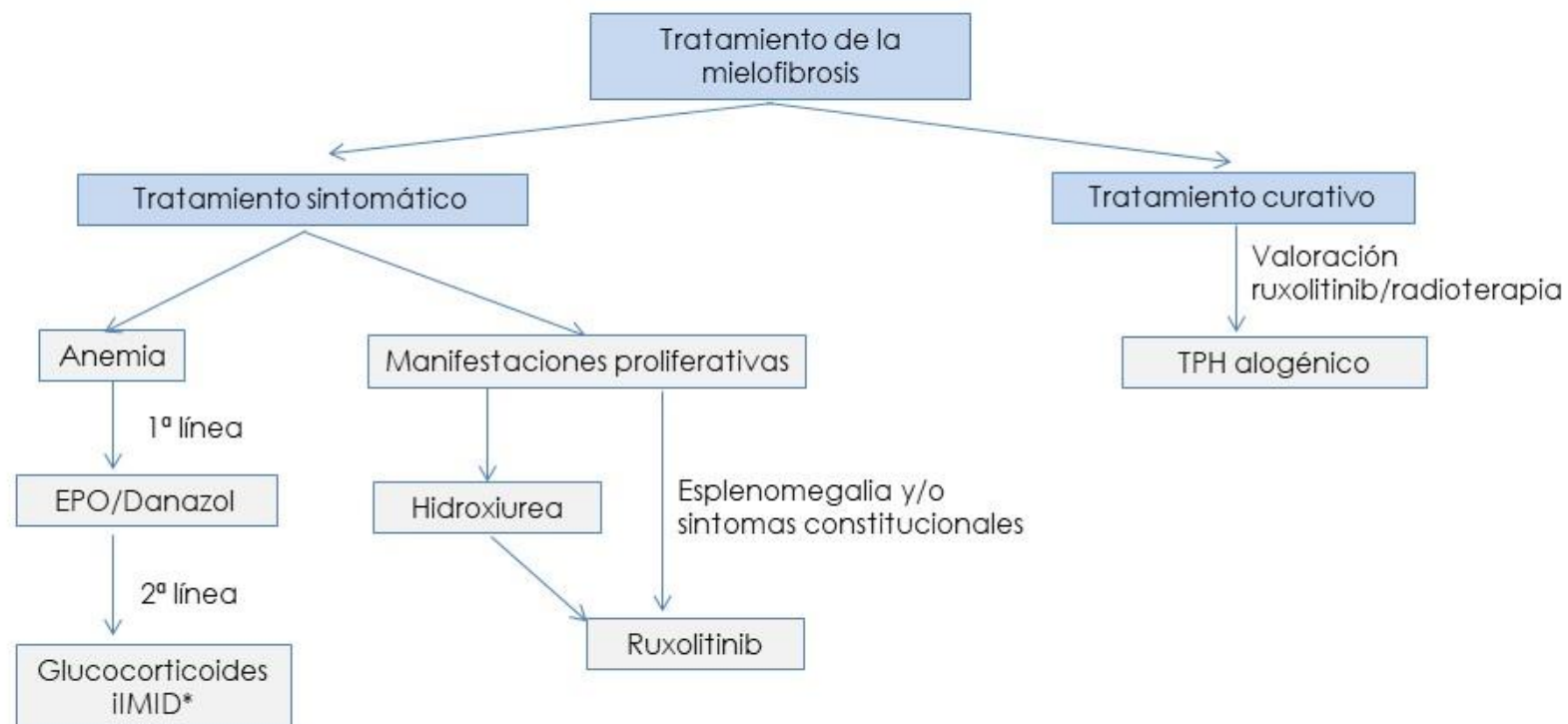
Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones		
					Parámetros de eficacia		Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)	
8	N. Kröger <i>et al. Blood.</i> 2009	Fase II, prospectivo, multicéntrico, abierto, no controlado Pacientes MFP o secundaria a TE y PV pre alo-TPH Acondicionamient o dosis reducida	103	Bu 10 mg/kg oral (o iv dosis equivalente) en 10 dosis x 3 días/Flu 180 mg/m² (30 mg/m² x 6 días) + ATG 3x10 mg/kg (en DNE) o 3x20 mg/kk DNE seguido de alo-TPH DE (33) vs DNE (70)	Objetivo principal						EC abierto no comparativo. Análisis univariante y multivariante.		
					Mortalidad sin recaída a 1 año del alo-TPH		16% (9%-23%)		FR que ↑ mortalidad sin recaída: edad >55 a, HLA no compatible y estadio de la enfermedad				
					HLA comp vs HLA no comp		12% (5-19) vs 38% (15- 61)			0,003			
							Mortalidad sin recaída inferior significativamente en pac. con DE						
					Objetivos secundarios								
					Incidencia EICH aguda		27% 11%		No hay diferencias en EICH aguda entre donante emparentado o no				
					- gr 2-4 - gr 3-4								
					Incidencia EICH crónica		49%						
					SG a 5 a		67%						
							82% vs 48%			0,003		Pacientes JAK2 + mejor SG y SLE que los pacientes JAK2	
					- Edad <55 a vs >55a - HLA compatible vs HLA no compatible		74% vs 38%			0,003			
							SLE a 5 a SLE a 3 a: HLA comp vs HLA no comp		51%				
							59% vs 40%			0,01			
					Lille score (bajo – interm - alto)		80% vs 61% vs 41%			0,01			
					Incidencia recaída post-allo- TPH a 3 a - Esplenectomía vs no - Lille score (bajo – interm - alto)		22% (13%-31%)					No hay diferencias en recaída post alo-TPH en función del tipo de donante (DNE o DE)	
							51% (20-82) vs 20% (10- 30)			0,05			
							14%-22%-34%			0,02			

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos		Resultados						Validez/ Observaciones		
						Parámetros de eficacia		Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p		HR (IC 95%)	
						Incidencia recaída post alo-TPH a 5 a	29% (16%-42%)							
9	A.M. Raiola <i>et al. Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2013	Análisis retrospectivo de dos años Enf. hematológicos de alto riesgo que reciben tratamiento a altas dosis de CFM post-TPH con acondicionamiento o MA Tratados según protocolo de cada centro	50	Acondicionamiento MA: tiotepa, Bu, Flu o TBI + Flu		Incidencia acumulada injerto		90% para neutrófilos en el día +32 86% para plaquetas en día +60					No es un EC. Utilización de distintos regímenes de acondicionamiento.	
						Complicaciones relacionadas con el TPH		30% cistitis hemorrágica; 26% sepsis por G+; 10% infección invasiva por <i>Aspergillus</i> 50% reactivación CMV						
						EICH aguda GIII (% pac.)			6%		No correlación entre el número de células CD3+ infundidas y EICH aguda			
						EICH crónica moderado (% pac.)			10%					
						TRM (% pac.)			18%					
						IC recaída vs respuesta completa			26% vs 9%		0,1			
						Recaída (% pac.)			26%		0,1			
						IC enf. activa vs respuesta completa			33% vs 17%					
						SG 18 m post-TPH			62%					
						SLE 18 m post-TPH Pacientes en remisión vs enf. activa (22 m)			51% 68% vs 37%		0,001			
10	M. Ditschkowski <i>et al. Haematologica</i> a. 2012	Análisis retrospectivo	47	EICH crónica		Menor en pacientes que reciben tratamiento pre-TPH (P = 0,004) o anticuerpos para inmunoprofilaxis (P = 0,015)								
		Pacientes con MF primaria (n = 47) o secundaria (n = 29)		Incidencia acumulada Mortalidad sin recaída	1 a 3 a 5 a	26% (17-38%) 33% (22-35%) 36% (35-50%)		EICH aguda incrementa la incidencia (p = 0,006)						
		Evaluación factores de riesgo que influyen en el		Recaída (n = 12) IC a 5 a		5,5 m 19% (11-32%)		Factores de riesgo predictivos: - Anormalidades citogenéticas con cariotipo aberrante (p = 0,004) - Tratamiento inmunoprofilaxis con alemtuzumab (p = 0,009) - Ausencia EICH crónica (p = 0,001)						

Ref.	Estudio	Diseño del estudio	n	Tratamientos	Resultados						Validez/ Observaciones
					Parámetros de eficacia	Grupo exptal. (n)	Grupo control (n)	RAR	p	HR (IC 95%)	
		resultado post-TPH		Supervivencia global (media)	96,2 m	Mayor SG en pacientes sin enfermedad avanzada (p = 0,008)					
		5 años		53% (40-85%)		Puntuaciones bajas DIPSS mayor tasa SG a 5 a (76%) en comparación con intermedio-1 (48%) o intermedio-2 o alto (38%)					
		Análisis univariantes y multivariantes					SG reducida en pacientes sin EICH crónica (p <0,001) o con tratamiento farmacológico pre-TPH (p = 0,007)				
						Factores favorables: 1) Enf. no avanzada (HR 2,5 (1,2-4,9) p = 0,01). 2) Bajo riesgo escala DIPPS 1,4 (1,1-1,7) (p = 0,014). 3) Sin tratamiento pre-TPH (HR = 2,7 (1,3-5,7) p = 0,009)					
				Recaída libre de enfermedad		Factores de riesgo: 1) Enf. avanzada (P = 0,006). 2) Tratamiento pre-TPH (p = 0,003). 3) Presencia blastos en TPH (p = 0,02). 4) Anormalidades citogenéticas (p = 0,019). 5) No EICH crónica (p <0,001)					
11	D.S. Snyder <i>et al. Biology of Blood and Marrow Transplantatio</i> n. 2009	Serie prospectiva	23	Tacrolimús/sirolimús ± MTX (grupo exp.) vs CsA/MMF ± MTX (grupo ctr)		14	9		No es EC		
		Injerto neutrófilos			Día +8 a 26 post-TPH (16,5 días media) (n = 22)						
		Injerto plaquetas			Día +10 a 110 (18 días media) (n = 18)				Serie pequeña de pacientes.		
		TRM 100 días			0	33,3%	0,02				
		EICH aguda GIII-IV			10%	60%	0,01				
					No hay diferencias entre EICH aguda y GII-IV				Media de seguimiento de los pacientes de 29 m.		
					SG 2 a	No hay diferencias entre pacientes esplenectomizados o no antes pre-TPH					

MPF: mielofibrosis primaria; TE: trombocitemia esencial; PV: policitemia vera; alo-TPH: trasplante alogénico de células madre; EICH: enfermedad del injerto contra huésped; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; HLA: *human leukocyte antigens*; MA: mieloablato; TRM: mortalidad relacionada con el trasplante/tratamiento; TBI: irradiación corporal total; IC: incidencia acumulada; DIPSS: Dynamic International Prognostic Scoring System; MTX: metotrexato; CsA: ciclosporina; MMF: micofenolato de mofetilo; DNE: donante no emparentado; DE: donante emparentado; ATG: globulina antitumoral; Bu: Bu; Flu: Flu; FR: factores de riesgo; TtO: tratamiento; CFM: ciclofosfamida; pac.: paciente.

Figura 4. Algoritmo terapéutico



En la medida de lo posible, los pacientes han de ser incluidos en ensayos clínicos.

*A la Subcomisión de Medicamentos Especiales.

6. MIELOFIBROSIS SECUNDARIA (MFS): ASPECTOS ESENCIALES

La policitemia vera y la trombocitemia esencial son neoplasias mieloproliferativas con riesgo variable de evolución a MF post-PV y post-TE, también denominada mielofibrosis secundaria (MFS).

La clínica de la MFS varía en función del grado de fibrosis y citopenias que se desarrollan de forma progresiva, es decir, síndrome anémico, infecciones y hemorragias. Son frecuentes la esplenomegalia y los síntomas constitucionales. También pueden producirse eventos trombóticos, hemorragias y transformación a leucemia secundaria.

Se dispone de datos de un estudio que comparó las características clínicas de pacientes con MF post-PV (n = 352) y MF post-TE (n = 333). Los pacientes con MF post-PV eran de mayor edad, tenían valores más elevados de leucocitos y hemoglobina, mayor tamaño del bazo y menor cifra de plaquetas que los diagnosticados de mielofibrosis post-TE. Los pacientes con MF post-PV tenían una frecuencia significativamente mayor de síntomas constitucionales, cariotipo anormal y trombosis previa que los diagnosticados de MF post-TE. Un número significativamente mayor de pacientes con MF post-PV habían recibido tratamientos citorreductores (231 con MF post-TE, 287 mielofibrosis post-PV, $p < 0,001$).¹²⁶ Tras el diagnóstico de MFS, y considerando el TPH alogénico y la muerte como riesgos competitivos, los eventos trombóticos ocurrieron en 67 pacientes (12%; 29 mielofibrosis post-TE y 38 mielofibrosis post-PV), progresión a leucemia secundaria 52 (7,5%, 30 mielofibrosis post-TE y 22 mielofibrosis post-PV) y *exitus* en 169 (25%, 69 mielofibrosis post-ET y 100 mielofibrosis post-PV). Se conoció la causa de *exitus* en 136 de los 169 pacientes que fallecieron: progresión no clonal de la enfermedad en 52 (38%), leucemia secundaria en 43 (32%), segunda neoplasia en 10 (7%), infección en 12 (9%), insuficiencia cardíaca en 11 (8%), complicaciones vasculares en siete (5%) y otras en uno (1%). La mediana de supervivencia fue de 14,5 años (IC 95%: 8 no alcanzada) en mielofibrosis-post-TE y 8,1 años (IC 95%: 7,2-10,1) en mielofibrosis post-PV.¹²⁶

El diagnóstico de la MFS se realiza según los criterios del Grupo Internacional de Trabajo sobre Investigación y Tratamiento de Neoplasias Mieloproliferativas (IWG-MRT).¹²⁷

Tabla 12. IWG-MRT criterios recomendados para el diagnóstico de mielofibrosis post-PV y mielofibrosis post-TE

Mielofibrosis post-PV	Mielofibrosis post-TE
Criterios requeridos	Criterios requeridos
1. Diagnóstico previo documentado de PV según los criterios de la OMS.	1. Diagnóstico previo documentado de TE según los criterios de la OMS.
2. Fibrosis de médula ósea grado 2-3 (en una escala de 0-3) o grado 3-4 (en una escala de 0-4).	2. Fibrosis de médula ósea grado 2-3 (en una escala de 0-3) o grado 3-4 (en una escala de 0-4).
Criterios adicionales (mínimo dos criterios)	Criterios adicionales (mínimo dos criterios)

Mielofibrosis post-PV	Mielofibrosis post-TE
Criterios requeridos	Criterios requeridos
1. Anemia o pérdida significativa de requerimientos de flebotomías (en ausencia de tratamiento citorreductor) o tratamiento citorreductor para la eritrocitosis. 2. Cuadro leucoeritroblástico en sangre periférica. 3. Aumento de la esplenomegalia ≥ 5 cm (por debajo del borde costal) o aparición de esplenomegalia palpable. 4. Desarrollo de ≥ 1 de los síntomas constitucionales: pérdida de peso $>10\%$ en seis meses, sudor nocturno, fiebre inexplicada ($>37,5$ °C).	1. Anemia o descenso ≥ 2 g/dl de la hemoglobina basal. 2. Cuadro leucoeritroblástico en sangre periférica. 3. Aumento de la esplenomegalia ≥ 5 cm (por debajo del borde costal) o aparición de esplenomegalia palpable. 4. Aumento de LDH (sobre el valor de referencia). 5. Desarrollo de ≥ 1 de los síntomas constitucionales: pérdida de peso $>10\%$ en seis meses, sudor nocturno, fiebre inexplicada ($>37,5$ °C).

OMS: Organización Mundial de la Salud; LDH: lactato-deshidrogenasa.

Para establecer el pronóstico en esta situación se han utilizado clásicamente los índices pronósticos desarrollados para la MFP, pero el mismo estudio elaboró un nuevo modelo de pronóstico para abordar específicamente la predicción de la supervivencia en pacientes con MFS, el Myelofibrosis Secondary to PV and ET-Prognostic Model (MYSEC-PM). Se estudiaron 685 pacientes con MFS (se conocía el estado mutacional de JAK2 V617F, CALR y MPL en 685 de ellos). La mediana de supervivencia de toda la cohorte fue de 9,3 años (IC 95%: 8 no alcanzada).

Se identificaron cinco predictores con influencia negativa en la supervivencia. De acuerdo con los coeficientes de riesgo beta se asignaron 2 puntos a la cifra de hemoglobina <11 g/dl, blastos en sangre periférica $\geq 3\%$ y al genotipo sin mutación CALR, 1 punto a la cifra de plaquetas $<150 \times 10^9/l$ y a los síntomas constitucionales, y 0,15 puntos por cada año de edad. El modelo pronóstico MYSEC-PM estratificó a los pacientes en cuatro categorías de riesgo con diferente supervivencia ($p < 0,0001$): baja (supervivencia mediana no alcanzada, 133 pacientes), intermedio-1 (9,3 años, IC 95%: 8,1 no alcanzada, 245 pacientes), intermedio-2 (4,4 años, IC 95%: 3,2-7,9, 126 pacientes) y alto riesgo (2 años, IC 95%: 1,7-3,9, 75 pacientes). Con la puntuación final, y teniendo en cuenta la edad, el grupo de riesgo al que pertenece el paciente se asigna mediante un nomograma. El MYSEC-PM sería la herramienta más apropiada para la toma de decisiones terapéuticas en la MFS.¹²⁶

Tabla 13. Modelo clínico-molecular para predecir la supervivencia en pacientes con mielofibrosis post PV y TE¹²⁸

Covariables	HR	IC 95%	p	Coeficiente beta	Puntuación
Edad al diagnóstico	1,07	1,05-1,09	<0,0001	0,068	0,15
Hemoglobina <11 g/L	2,3	1,6-3,3	<0,0001	0,8	2
Plaquetas >150 x10 ⁹ /L	1,7	1,2-2,5	0,006	0,5	1
Blastos en s. p. ≥3%	2,9	1,8-4,8	<0,0001	1,1	2
CALR no mutada	2,6	1,2-5,3	0,001	0,9	2
Síntomas constitucionales	1,5	1,0-2,0	0,03	0,4	1

s. p.: sangre periférica.

Para el cálculo final del riesgo, consultar el nomograma de Passamonti F, Giorgino T, Mora B, Guglielmelli P, Rumi E, Maffioli M, *et al.*¹²⁶

Este modelo fue validado en 262 pacientes del registro español de MF.¹²⁹

El tratamiento de la MFS se enfoca a mejorar la clínica derivada de las citopenias, síntomas constitucionales, esplenomegalia y eventos trombóticos, al igual que en la mielofibrosis primaria.

ANEXO 1. Seguimientos

Es razonable visitar al paciente cada tres meses practicando: anamnesis, exploración física (incluyendo palpación del bazo), hemograma y bioquímica. La ecografía se realizará en caso de duda sobre el tamaño del bazo o ante la sospecha de infartos esplénicos, hipertensión portal o trombosis.

- Anamnesis y exploración física (es importante la palpación del bazo) en cada visita.
- Analítica general con hemograma y bioquímica sérica, lactato deshidrogenasa (LDH) y ácido úrico.
- Valoración de la evolución de los síntomas (escala MPN-SAT TSS) siempre que se considere indicado por cambios importantes en la misma.
- Seguimiento radiológico (preferiblemente ecografía) ante la sospecha de infartos esplénicos, hipertensión portal, trombosis...
- Estudio medular (AMO + BMO) en las siguientes situaciones:
 - Sospecha de transformación a leucemia secundaria (que incluya estudio citogenético e inmunofenotípico).
 - Cambio de actitud terapéutica y sospecha de cambios relevantes.
 - Replanteamiento del diagnóstico por evolución atípica o respuesta inadecuada al tratamiento.

ANEXO 2. Esquemas de tratamiento y recomendaciones específicas

Régimen	Fármacos y dosificación	Frecuencia
<i>Anemia</i>		
Darbepoetina-α	150 µg	Semanal
EPO recombinante humana	450 UI/kg	Semanal
Si la concentración de hemoglobina aumenta al menos 1 g/dL por encima del valor inicial después de cuatro semanas de tratamiento, la dosis debe mantenerse. Si el aumento de la concentración de hemoglobina es <1 g/dL, la dosis puede duplicarse. Si tras 4 semanas más la Hb aumenta menos de 1 g/dL por encima del valor inicial, el tratamiento debe suspenderse. En cualquier caso, no es conveniente que las cifras de Hb superen de manera sostenida los 12 g/dL.		
La dosis semanal inicial de darbepoetina-a (µg/semana) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal total de r-HuEPO (IU/semana). La dosis inicial de darbepoetina-a administrada cada dos semanas (µg/cada dos semanas) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis total acumulada de r-HuEPO administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se ajustará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por darbepoetina-a se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.		
Danazol	La dosis máxima de danazol es de 600 mg. *Monitorización estricta del perfil hepático. Debe mantenerse durante 6 meses por lo menos.	Una vez al día repartida en tres tomas.
<i>Manifestaciones mieloproliferativas</i>		
Hidroxiurea	5 a 15 mg/kg	Al día, repartida según tolerancia.
Ruxolitinib	*Ver recomendaciones de ruxolitinib.	

Recomendaciones de ruxolitinib

Dosis de inicio:

- Según ficha técnica del medicamento.

Cifra de plaquetas inicial	Dosis de ruxolitinib cada 12 horas p. o.
50-100 $\times 10^9/L$	5 mg/12 horas p. o. Información limitada para recomendar una dosis inicial
100-200 $\times 10^9/L$	15 mg/12 horas p. o.
>200 $\times 10^9/L$	20 mg/12 horas p. o.

* Dosis máxima: 25 mg/12 horas p. o.

Por lo que respecta al ajuste de dosis y el manejo de los efectos adversos hematológicos, el ensayo clínico JUMP mostró los siguientes resultados (ver tabla). No obstante, en la práctica clínica diaria han de valorarse otras muchas circunstancias como la tolerancia, la respuesta o la aparición de otros efectos secundarios, por lo que las normas descritas solo son orientativas.¹³⁰

Cifra de plaquetas	Normas para el reinicio de dosis o aumento de dosis
<50 $\times 10^9/L$	Mantener suspendido.
50-75 $\times 10^9/L$	5 mg/12 h durante al menos 2 semanas; si se mantiene estable se puede aumentar a 10 mg/12 h p. o.
75-100 $\times 10^9/L$	10 mg/12 h durante al menos 2 semanas; si se mantiene estable se puede aumentar a 15 mg/12 h p. o.
100-125 $\times 10^9/L$	15 mg/12 h p. o.
>125 $\times 10^9/L$	20 mg/12 h pero no más de 5 mg por debajo de una dosis que previamente determinó una cifra de plaquetas <100 $\times 10^9/L$.
>200 $\times 10^9/L$	20 mg/12 h durante al menos 2 semanas; si se mantiene estable se puede aumentar hasta una dosis máxima de 25 mg/12 h p. o.
Cifra de neutrófilos	Normas para el reinicio de dosis o aumento de dosis
<500 $\times 10^9/L$	Mantener suspendido.
500-750 $\times 10^9/L$	5 mg/12 h durante al menos 2 semanas; si se mantiene estable se puede aumentar a 10 mg/12 h p. o.
750-1.000 $\times 10^9/L$	10 mg/12 h durante al menos 2 semanas; si se mantiene estable se puede aumentar a 15 mg/12 h p. o.
1.000-1.500 $\times 10^9/L$	15 mg/12 h durante al menos 2 semanas; si se mantiene estable se puede aumentar a 20 mg/12 h p. o.
>1.500 $\times 10^9/L$	20 mg/12 h durante al menos 2 semanas; si se mantiene estable se puede aumentar hasta una dosis máxima de 25 mg/12 h p. o.

Puede aumentarse la dosis en 5 mg cada 12 horas si se considera que la eficacia es insuficiente y la cifra de plaquetas y neutrófilos es adecuada. Se recomienda no modificar la dosis inicial en las primeras cuatro semanas y esperar intervalos de dos semanas para posteriores modificaciones de dosis.

En pacientes que reciben ruxolitinib y presentan citopenias se puede disminuir la dosis y, una vez recuperados los valores, aumentar la dosis 5 mg/12 horas p. o. cada 15 días. En presencia de anemia se puede asociar EPO. Raramente es necesaria la suspensión del fármaco por citopenias intensas. No obstante, ante niveles

mantenidos de hemoglobina $\leq 6,5$ g/dl o cifras de neutrófilos inferiores a $0,5 \times 10^9/L$ debe suspenderse el fármaco, pudiendo valorarse el uso de G-CSF en casos de gravedad clínica. Si se suspende completamente, puede reiniciarse el fármaco a una dosis de 5 mg/12 horas p. o. una vez solucionado el efecto adverso y posteriormente valorar la posibilidad de aumentar la dosis.

Se debe interrumpir el tratamiento cuando la cifra de plaquetas sea inferior a $50.000/mm^3$ o la cifra absoluta de neutrófilos sea inferior a $500/mm^3$. Tras la recuperación de las cifras por encima de estos niveles se puede reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg dos veces al día y aumentarla gradualmente de acuerdo con los resultados del hemograma.

Para un recuento absoluto de neutrófilos de $0,5 - 1,0 \times 10^9 /L$:

DOSIS PREEXISTENTE (dosis de ruxolitinib cada 12 horas p. o.)	NUEVA DOSIS (dosis de ruxolitinib cada 12 horas p. o.)		
	Plaquetas $100-125 \times 10^9/L$	Plaquetas $75-99 \times 10^9/L$	Plaquetas $50-74 \times 10^9/L$
25	20	10	5
20	15	10	5
15	15	10	5
10	10	10	5
5	5	5	5

Si se considera que la eficacia es insuficiente y las cifras hemoperiféricas adecuadas, se puede aumentar la dosis en 5 mg dos veces al día como máximo, hasta una dosis máxima de 25 mg dos veces al día.

La dosis inicial no debe aumentarse en las primeras cuatro semanas de tratamiento y después no más frecuentemente que en intervalos de dos semanas.

Ajuste de dosis en IR

CLcr (mL/min)	Plaquetas $\times 10^9/L$	Dosis Inicial (dosis de ruxolitinib cada 12 horas p. o.)
<50	≥ 100	10 mg
	<100	Evitar

Vacunación

No existen recomendaciones específicas respecto a vacunación en pacientes con mielofibrosis. Se recomienda seguir las mismas recomendaciones que en el resto de pacientes hematológicos.^{131,132}

ANEXO 3. Escalas recomendadas para evaluación de comorbilidades en el paciente con mielofibrosis

CIRS-G Score Calculator

This calculator is based on Miller et al. Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric: Miller et al., Psychiatry Res, 41,237-48, 1992. We corrected some discrepancies in the manual and added some comments.

Pubmed ID: [1594710](#)

* Please click on each link to view/close help on assigning scores

Patient: Age:

Rater: Date: 1/16/2019

Heart Score

Vascular Score

Hematopoietic Score

Respiratory Score

Eyes, Ears, Nose, Throat & Larynx

Upper GI Score

Lower GI Score

Liver Score

Renal Score

Genitourinary Score

Musculoskeletal/Integument Score

Neurological Score

Endocrine/Metabolic & Breast Score

Psychiatric Score

Rating Malignancies

Unlisted Diseases

ANEXO 4. Escalas oncogeriátricas en el paciente con mielofibrosis

Escala G8

SCREENING: G8

ITEMS G8	Respuestas/ puntuación Total 0-17
MNA: Ha disminuido la ingesta durante los últimos 3 meses por falta de apetito, problemas digestivos, problemas de masticación o de salivación?	0: Disminución severa de la ingesta 1: Disminución moderada 2: No disminución ingesta
Pérdida de peso en los últimos 3 meses	0: Pérdida de peso > 3 Kg/ 1: Desconoce 2: Pérdida entre 1 y 3 Kg 3: No pérdida de peso
Índice de Masa Corporal (IMC= Peso en Kg/Altura en m ²)	0: IMC < 19 1: IMC entre 19 y 21 2: IMC entre 21 y 23 3: IMC ≥ 23
Situación Psicológica	0: Demencia/Depresión severa 1: leve 2: No tiene problemas psicológicos
Movilidad	0: camas o silla 1: Se levanta de la cama /silla, no sale fuera 2: Sale fuera
Toma > 3 medicamentos por día	0: Si / 1: No
Comparado con otras personas de la misma edad, como considera el paciente su estado de salud?	0: Peor /0,5: Desconoce /1: Igual /2: Mejor
Edad	0: > 85 / 1: 80-85 / 2: < 80

- Una puntuación ≤14 puntos: Requiere VGI
- Desarrollada específicamente en pacientes con cáncer, tiene elevada sensibilidad y VPN pero baja especificidad
- Escalas geriátricas validadas
- 5 minutos

A) VES-13¹³³

Actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. ¿Necesita ayuda para?

- 1: Ir de compras
- 1: Utilizar dinero
- 1: Realizar trabajos ligeros en casa
- 1: Transporte
- 1: Bañarse

Actividades adicionales. ¿Necesita ayuda para?

- 1: Agacharse, ponerse en cuclillas o de rodillas
- 1: Levantarse o coger un objeto de 10 kg
- 1: Escribir o manipular objetos pequeños
- 1: Extender los brazos por encima del hombro
- 1: Caminar 500 metros
- 1: Realizar trabajos pesados en casa

Autopercepción del estado de salud. Comparado con el de otras personas de su misma edad, ¿cómo considera su estado de salud?

- 0: Bueno/excelente
- 1: Regular/malo

Edad 1: 75-84

3: ≥ 85 años

Un resultado de 3+ vs 0-2 identifica individuos vulnerables candidatos a la realización de una valoración geriátrica integral.

ANEXO 5. Tabla GEMFIN de diagnóstico diferencial de las neoplasias mieloproliferativas cromosoma Filadelfia negativas

Diagnóstico diferencial histopatológico	PV	TE	MF prefibrótica	MF celular	MF posfibrótica
Celularidad global	↑↑↑	N	↑/↑↑	↑↑↑	↓
Granulopoyesis	↑	N	↑	↑↑	↓
Eritropoyesis	↑↑↑	N	N/ ↓	N/ ↓	↓
Cantidad de megacariocitos	N a ↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑ a ↓
Tamaño de los megacariocitos	N	N a ↑↑	↑ a ↓	↑ a ↓	↑ a ↓
Lobulación nuclear de los megacariocitos	N	↑	Variable	↓	↓
Agregados de megacariocitos	Laxos	Laxos	Laxos y densos	Densos	Densos
Relación núcleo/citoplasma de megacariocitos	N	N	N/ ↑	↑	↑
Núcleos desnudos de megacariocitos	No	No	Ocasionales	Sí	Sí
Distopía paratrabecular de los megacariocitos	No	No	Ocasionales	Sí	Sí
Megacariocitos intrasinusoidales	Infrecuentes	Muy infrecuentes	Infrecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Fibrosis	0-1	0-1	0-1	2-3	2-3
Vasculatura	↑/↑↑	N	N/ ↑	↑↑	↑↑
Ectasia vascular	Sí	No	Ocasional	Sí	Sí
Hierro medular	Ausente	N	N	N/ ↑	↑/↑↑
Nódulos linfoides	No	No	Ocasionales	Frecuentes	Ocasionales
Osteoesclerosis	No	No	No	Incipiente	Evidente

PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial; MF: mielofibrosis.

PROPUESTA DE INDICADORES PARA EVALUAR EL SEGUIMIENTO DE LOS RESULTADOS

Se establecen los indicadores de calidad mencionados a continuación para evaluar los resultados derivados de la implantación de la ICO-ICSPraxis para el tratamiento de la mielofibrosis a partir de la fecha inicial de aplicación. Sería deseable que la evaluación y el seguimiento de dichos indicadores fuesen realizados por los propios miembros responsables de la elaboración de esta ICO-ICSPraxis, con la colaboración complementaria necesaria en cada caso (*personal data manager*, comité de evaluación externo, etc.).

Indicadores de resultado

- Respuesta hematológica a las 24 y 48 semanas (excluyendo tratamiento EPO).

Indicadores de proceso

- Porcentaje de pacientes tratados según la ICO-ICSPraxis.
- Indicación adecuada del estudio mutacional mediante la técnica SGN.

PROFESIONALES A QUIENES VA DIRIGIDA LA GUÍA

Profesionales de la red oncológica catalana, hematólogos clínicos y de laboratorio, citogenetistas, patólogos, oncólogos radioterápicos, farmacéuticos y enfermeras.

FECHA DE EDICIÓN/ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN

Primera edición: 2019.

PREVISIÓN SOBRE LA ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Se prevé revisar y actualizar las recomendaciones establecidas en esta guía, según los criterios empleados en el momento de su elaboración, cada tres años o cuando se disponga de nueva evidencia que implique un cambio en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Society for Medical Oncology E. SOPs/Instructions for Authors and templates for standard ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores. 2015 [citado 16 de marzo de 2018]; Disponible en: <http://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/file/ESMO-Clinical-Practice-Guidelines-Standard-Operating-Procedures.pdf>
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H TJ. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised Fourth Edition. 4th ed. IARC, editor. 2017. 586 p.
3. Montes-Moreno S, Acevedo A, Besses C, Ferrández A, Fraga M, García JF, et al. Patología a Evaluación sistemática de la biopsia de médula ósea en casos de sospecha de mielofibrosis primaria. Propuesta de informe diagnóstico estandarizado. Consenso de expertos de las SEAP/SEHH. Rev Esp Patol [Internet]. 2014 [citado 21 de junio de 2018];47(4):210-7. Disponible en: www.elsevier.es/patologia
4. Vannucchi AM, Guglielmelli P. Molecular Genetics in Diagnosis and Prognosis Myeloproliferative Neoplasms Molecular genetics in MPNs. :146-51.
5. Thiele J, Kvasnicka HM, Facchetti F, Franco V, van der Walt J, Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. Haematologica [Internet]. agosto de 2005 [citado 21 de junio de 2018];90(8):1128-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079113>
6. Mudireddy M, Shah S, Lasho T, Barraco D, Hanson CA, Ketterling RP, et al. Prefibrotic versus overtly fibrotic primary myelofibrosis: Clinical, cytogenetic, molecular and prognostic comparisons. Br J Haematol. 2017;1:1-4.
7. Wassie E, Finke C, Gangat N, Lasho TL, Pardanani A, Hanson CA, et al. A compendium of cytogenetic abnormalities in myelofibrosis: molecular and phenotypic correlates in 826 patients. Br J Haematol [Internet]. abril de 2015 [citado 21 de junio de 2018];169(1):71-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25521305>
8. Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, Lasho TL, Gangat N, Begna KH, et al. Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: Analysis based on 1002 informative patients. Leukemia. 2018;32(5):1189-99.
9. Breems DA, Van Putten WLJ, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KBJ, Mellink CHM, et al. Monosomal Karyotype in Acute Myeloid Leukemia: A Better Indicator of Poor Prognosis Than a Complex Karyotype. J Clin Oncol [Internet]. 10 de octubre de 2008 [citado 21 de junio de 2018];26(29):4791-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18695255>
10. CIRG [Internet]. [citado 25 de junio de 2018]. Disponible en: <https://eforms.moffitt.org/cirsgScore.aspx>
11. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian J-J, Slot S, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. J Clin Oncol [Internet]. 20 de noviembre de 2012 [citado 16 de mayo de 2019];30(33):4098-103. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071245>
12. Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. Leukemia [Internet]. 29 de junio de 2010 [citado 21 de junio de 2018];24(6):1128-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20428194>

13. Tefferi A, Thiele J, Vannucchi AM, Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* [Internet]. 20 de julio de 2014 [citado 21 de junio de 2018];28(7):1407-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24441292>
14. Tefferi A, Finke CM, Lasho TL, Wassie EA, Knudson R, Ketterling RP, et al. U2AF1 mutations in primary myelofibrosis are strongly associated with anemia and thrombocytopenia despite clustering with JAK2V617F and normal karyotype. *Leukemia* [Internet]. 7 de febrero de 2014 [citado 21 de junio de 2018];28(2):431-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24097336>
15. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman P V., Mar BG, et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *N Engl J Med* [Internet]. 25 de diciembre de 2014 [citado 21 de junio de 2018];371(26):2488-98. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25426837>
16. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* [Internet]. 26 de marzo de 2009 [citado 19 de junio de 2018];113(13):2895-901. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18988864>
17. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood* [Internet]. 23 de octubre de 2014 [citado 21 de junio de 2018];124(17):2635-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25232060>
18. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* [Internet]. 4 de marzo de 2010 [citado 19 de junio de 2018];115(9):1703-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008785>
19. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de junio de 2018 [citado 21 de junio de 2018];36(17):1769-70. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.78.9867>
20. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M, et al. MIPSS70: Mutation-enhanced international prognostic score system for transplantation-age patients with primary myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):310-8.
21. Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, Mannelli F, Mudireddy M, Bartalucci N, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia* [Internet]. 2018;1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0107-z>
22. Tefferi A, Wassie EA, Begna K, Finke C, Belachew AA, Gangat N, et al. Revised Cytogenetic Risk Stratification in Primary Myelofibrosis: A Mayo Clinic Study of 903 Patients. *Blood*. 2014;124(21).
23. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Finke C, Mannarelli C, et al. CALR and ASXL1 mutations-based molecular prognostication in primary myelofibrosis: An international study of 570 patients. *Leukemia* [Internet]. 2014;28(7):1494-500. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2014.57>
24. Tefferi A, Lasho TL, Tischer A, Wassie EA, Finke CM, Belachew AA, et al. The prognostic advantage of calreticulin mutations in myelofibrosis might be confined to type 1 or type 1-like CALR variants. *Blood*

- [Internet]. 9 de octubre de 2014 [citado 21 de junio de 2018];124(15):2465-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301336>
25. Guglielmelli P, Rotunno G, Fanelli T, Pacilli A, Brogi G, Calabresi L, et al. Validation of the differential prognostic impact of type 1/type 1-like versus type 2/type 2-like CALR mutations in myelofibrosis. *Blood Cancer J* [Internet]. 16 de octubre de 2015 [citado 21 de junio de 2018];5(10):e360. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26473532>
 26. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM, Elala Y, Hanson CA, Ketterling RP, et al. Targeted deep sequencing in primary myelofibrosis. *Blood Adv* [Internet]. 13 de diciembre de 2016 [citado 21 de junio de 2018];1(2):105-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296803>
 27. Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Patnaik M, Hanson CA, Ketterling RP, et al. SRSF2 mutations in primary myelofibrosis: significant clustering with IDH mutations and independent association with inferior overall and leukemia-free survival. *Blood* [Internet]. 15 de noviembre de 2012 [citado 21 de junio de 2018];120(20):4168-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22968464>
 28. Tefferi A, Jimma T, Sulai NH, Lasho TL, Finke CM, Knudson RA, et al. IDH mutations in primary myelofibrosis predict leukemic transformation and shortened survival: clinical evidence for leukemogenic collaboration with JAK2V617F. *Leukemia* [Internet]. marzo de 2012 [citado 21 de junio de 2018];26(3):475-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912393>
 29. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Score J, Mannarelli C, Pancrazzi A, et al. The number of prognostically detrimental mutations and prognosis in primary myelofibrosis: an international study of 797 patients. *Leukemia* [Internet]. 19 de septiembre de 2014 [citado 21 de junio de 2018];28(9):1804-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24549259>
 30. Tefferi A, Vannucchi AM. Genetic Risk Assessment in Myeloproliferative Neoplasms. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(8):1283-90.
 31. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de junio de 2018 [citado 21 de junio de 2018];36(17):1769-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29708808>
 32. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: Revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32(5):1057-69.
 33. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, Finke CM, Gangat N, Vaidya R, et al. One Thousand Patients With Primary Myelofibrosis: The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc* [Internet]. enero de 2012 [citado 22 de junio de 2018];87(1):25-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212965>
 34. Gupta V, Harrison C, Hexner EO, Al-Ali HK, Foltz L, Montgomery M, et al. The impact of anemia on overall survival in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib in the COMFORT studies. *Haematologica* [Internet]. 1 de diciembre de 2016 [citado 22 de junio de 2018];101(12):e482-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27587385>
 35. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, Passamonti F, Verstovsek S, Vannucchi AM, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood* [Internet]. 22 de

- agosto de 2013 [citado 22 de junio de 2018];122(8):1395-8. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23838352>
36. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Hernandez-Boluda J-C, Sureda A, Torrebaddell M, Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. *Br J Haematol* [Internet]. noviembre de 2004 [citado 22 de junio de 2018];127(4):399-403. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15521916>
 37. Cervantes F, Alvarez-Larran A, Domingo A, Arellano-Rodrigo E, Montserrat E. Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients. *Br J Haematol* [Internet]. junio de 2005 [citado 22 de junio de 2018];129(6):771-5. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2005.05524.x>
 38. Abgrall J-F, Guibaud I, Bastie J-N, Flesch M, Rossi J-F, Lacotte-Thierry L, et al. Thalidomide versus placebo in myeloid metaplasia with myelofibrosis: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Haematologica* [Internet]. agosto de 2006 [citado 22 de junio de 2018];91(8):1027-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16885042>
 39. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li C-Y, 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* [Internet]. 1 de abril de 2003 [citado 22 de junio de 2018];101(7):2534-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12517815>
 40. Weinkove R, Reilly JT, McMullin MF, Curtin NJ, Radia D, Harrison CN. Low-dose thalidomide in myelofibrosis. *Haematologica* [Internet]. 1 de julio de 2008 [citado 22 de junio de 2018];93(7):1100-1. Disponible en: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.12416>
 41. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, Li CY, Litzow M, Paietta E, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood* [Internet]. 25 de noviembre de 2010 [citado 22 de junio de 2018];116(22):4436-8. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2010-05-287417>
 42. Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de octubre de 2009 [citado 22 de junio de 2018];27(28):4760-6. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.22.6548>
 43. Tefferi A, Al-Ali HK, Barosi G, Devos T, Gisslinger H, Jiang Q, et al. A randomized study of pomalidomide vs placebo in persons with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis and RBC-transfusion dependence. *Leukemia* [Internet]. 24 de abril de 2017 [citado 22 de junio de 2018];31(4):896-902. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27773929>
 44. Daver N, Shastri A, Kadia T, Newberry K, Pemmaraju N, Jabbour E, et al. Phase II study of pomalidomide in combination with prednisone in patients with myelofibrosis and significant anemia. *Leuk Res* [Internet]. septiembre de 2014 [citado 22 de junio de 2018];38(9):1126-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25047979>
 45. Hernández-Boluda J-C, Martínez-Trillos A, García-Gutiérrez V, Ferrer-Marín F, Xicoy B, Alvarez-Larrán A, et al. Long-term results of prednisone treatment for the anemia of myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2 de enero de 2016 [citado 22 de junio de 2018];57(1):120-4. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25944376>
46. Leitch HA, Chase JM, Goodman TA, Ezzat H, Rollins MD, Wong DHC, et al. Improved survival in red blood cell transfusion dependent patients with primary myelofibrosis (PMF) receiving iron chelation therapy. *Hematol Oncol* [Internet]. marzo de 2010 [citado 20 de noviembre de 2018];28(1):40-8. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/hon.902>
 47. Elli EM, Belotti A, Aroldi A, Parma M, Pioltelli P, Pogliani EM. Iron chelation therapy with deferasirox in the management of iron overload in primary myelofibrosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2014 [citado 22 de junio de 2018];6(1):e2014042. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24959339>
 48. Hernández-Boluda J-C, Martínez-Trillos A, García-Gutiérrez V, Ferrer-Marín F, Xicoy B, Alvarez-Larrán A, et al. Long-term results of prednisone treatment for the anemia of myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2 de enero de 2016 [citado 22 de junio de 2018];57(1):120-4. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2015.1046866>
 49. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Díaz-Beyá M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol* [Internet]. 22 de diciembre de 2010 [citado 22 de junio de 2018];89(12):1233-7. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-010-1019-9>
 50. Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O, Patel JP, Brunel J-P, Mermel CH, et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Blood* [Internet]. 29 de mayo de 2014 [citado 25 de junio de 2018];123(22):e123-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24740812>
 51. Coordinador M, Ramón J, Hurtado M. MANUAL PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON GAMFIN Grupo Andaluz de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia negativa. [citado 25 de junio de 2018]; Disponible en: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2015/noticias/MANUAL_MF_GAMFIN.pdf
 52. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1 de marzo de 2012 [citado 25 de junio de 2018];366(9):799-807. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1110557>
 53. Harrison C, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1 de marzo de 2012 [citado 25 de junio de 2018];366(9):787-98. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1110556>
 54. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano J V, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol* [Internet]. 22 de febrero de 2017 [citado 25 de junio de 2018];10(1):55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28228106>
 55. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, Sun W, Cortes J, Kantarjian HM, et al. Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. *J Hematol Oncol* [Internet]. 15 de marzo de 2018 [citado 25 de junio de 2018];11(1):42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29544547>

56. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. Blood [Internet]. 31 de marzo de 2011 [citado 25 de junio de 2018];117(13):3494-504. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200024>
57. Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN, Tefferi A. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol [Internet]. noviembre de 1998 [citado 25 de junio de 2018];103(2):505-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9827926>
58. McFarland JT, Kuzma C, Millard FE, Johnstone PAS. Palliative irradiation of the spleen. Am J Clin Oncol [Internet]. abril de 2003 [citado 9 de agosto de 2018];26(2):178-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12714892>
59. Ishibashi N, Maebayashi T, Aizawa T, Sakaguchi M, Abe O, Saito T, et al. Myelosuppression toxicity of palliative splenic irradiation in myelofibrosis and malignant lymphoma. Hematology [Internet]. 17 de mayo de 2015 [citado 9 de agosto de 2018];20(4):203-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25131182>
60. Kriz J, Micke O, Bruns F, Haverkamp U, Mücke R, Schäfer U, et al. Radiotherapy of splenomegaly. Strahlentherapie und Onkol [Internet]. 7 de abril de 2011 [citado 9 de agosto de 2018];187(4):221-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21424304>
61. Koch CA, Li C-Y, Mesa RA, Tefferi A. Nonhepatosplenic Extramedullary Hematopoiesis: Associated Diseases, Pathology, Clinical Course, and Treatment. Mayo Clin Proc [Internet]. octubre de 2003 [citado 9 de agosto de 2018];78(10):1223-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14531481>
62. Steensma DP, Hook CC, Stafford SL, Tefferi A. Low-dose, single-fraction, whole-lung radiotherapy for pulmonary hypertension associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol [Internet]. septiembre de 2002 [citado 9 de agosto de 2018];118(3):813-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12181050>
63. Neben-Wittich MA, Brown PD, Tefferi A. Successful treatment of severe extremity pain in myelofibrosis with low-dose single-fraction radiation therapy. Am J Hematol [Internet]. 26 de agosto de 2010 [citado 9 de agosto de 2018];85(10):808-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20799357>
64. Devlin R, Gupta V. Myelofibrosis: to transplant or not to transplant? Hematology [Internet]. 1 de diciembre de 2016 [citado 25 de junio de 2018];2016(1):543-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27913527>
65. Deeg HJ, Bredeson C, Farnia S, Ballen K, Gupta V, Mesa RA, et al. Hematopoietic Cell Transplantation as Curative Therapy for Patients with Myelofibrosis: Long-Term Success in all Age Groups. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(11):1883-7.
66. Devlin R, Gupta V. Myelofibrosis: To transplant or not to transplant? Hematology. 2016;2016(1):543-51.
67. Kekre N, Ho VT. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis and chronic myelomonocytic leukemia. Am J Hematol. 2016;91(1):123-30.
68. Iurlo A, Cattaneo D. Treatment of myelofibrosis: Old and new strategies. Clin Med Insights Blood Disord. 2017;10.
69. Deeg HJ. Role of HSCT in patients with MPD. Hematol Oncol Clin North Am. 2014;18(9):1023-35.
70. Babushok D, Hexner E. Allogeneic transplantation for myelofibrosis. Curr Opin Hematol [Internet]. marzo de 2014 [citado 25 de junio de 2018];21(2):114-22. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378706>

71. Deeg HJ, Bredeson C, Farnia S, Ballen K, Gupta V, Mesa RA, et al. Hematopoietic Cell Transplantation as Curative Therapy for Patients with Myelofibrosis: Long-Term Success in all Age Groups. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. noviembre de 2015 [citado 25 de junio de 2018];21(11):1883-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371371>
72. Nico Gagelmann, Markus Ditschkowski, Rashit Bogdanov, Marie Robin, Bruno Cassinat, Michael Heuser, Rabia Shahswar, Felicitas Thol, Dietrich W. Beelen AB and NK. Comprehensive Clinical-Molecular Transplant Risk Model for Myelofibrosis Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood*. 2018;132:689.
73. Ballen KK, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang M-J, Bashey A, Bolwell BJ, et al. Outcome of Transplantation for Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. marzo de 2010 [citado 25 de junio de 2018];16(3):358-67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879949>
74. Akpek G, Pasquini MC, Logan B, Agovi M-A, Lazarus HM, Marks DI, et al. Effects of spleen status on early outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 10 de junio de 2013 [citado 26 de junio de 2018];48(6):825-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222382>
75. Li Z, Gooley T, Appelbaum FR, Deeg HJ. Splenectomy and hemopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* [Internet]. 1 de abril de 2001;97(7):2180 LP - 2181. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/97/7/2180.abstract>
76. Kröger N, Panagiota V, Badbaran A, Zabelina T, Trivai I, Araujo Cruz MM, et al. Impact of Molecular Genetics on Outcome in Myelofibrosis Patients after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2017;23(7):1095-101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.03.034>
77. Scott BL, Gooley TA, Sorrow ML, Rezvani AR, Linenberger ML, Grim J, et al. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. 2018;119(11):2657-65.
78. Michallet M, Corront B, Bosson JL, Molina L, Peissel B, Maraninchi D, et al. Role of splenectomy in incidence and severity of acute graft-versus-host disease: a multicenter study of 157 patients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. julio de 1991 [citado 26 de junio de 2018];8(1):13-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1912953>
79. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S, Allred J, Tefferi A. Palliative goals, patient selection, and perioperative platelet management: Outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer*. 2006;107(2):361-70.
80. Robin M, Zine M, Chevret S, Meignin V, Munoz-Bongrand N, Moatti H, et al. The Impact of Splenectomy in Myelofibrosis Patients before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2017;23(6):958-64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.03.002>
81. Kalman NS, Mukhopadhyay ND, Roberts CH, Chung HM, Clark WB, McCarty JM, et al. Low-dose splenic irradiation prior to hematopoietic cell transplantation in hypersplenic patients with myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2 de diciembre de 2017 [citado 11 de junio de 2019];58(12):2983-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28562151>

82. Helbig G, Wiecezorkiewicz-Kabut A, Markiewicz M, Krzemień H, Wójciak M, Białas K, et al. Splenic irradiation before allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Med Oncol* [Internet]. 8 de febrero de 2019 [citado 11 de junio de 2019];36(2):16. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12032-019-1245-5>
83. Iurlo A, Cattaneo D. Treatment of Myelofibrosis: Old and New Strategies. *Clin Med insights Blood Disord* [Internet]. 8 de enero de 2017 [citado 25 de junio de 2018];10:1179545X17695233. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1179545X17695233>
84. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, Fauble V, McLornan D, Klisovic R, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis with Prior Exposure to Janus Kinase 1/2 Inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. marzo de 2016 [citado 26 de junio de 2018];22(3):432-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26493563>
85. Jaekel N, Behre G, Behning A, Wickenhauser C, Lange T, Niederwieser D, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in patients pretreated with the JAK1 and JAK2 inhibitor ruxolitinib. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2014;49(2):179-84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2013.173>
86. Robin M, Tabrizi R, Mohty M, Furst S, Michallet M, Bay J-O, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Br J Haematol* [Internet]. febrero de 2011 [citado 26 de junio de 2018];152(3):331-9. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2010.08417.x>
87. Stübiger T, Alchalby H, Ditschkowski M, Wolf D, Wulf G, Zabelina T, et al. JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis. *Leukemia* [Internet]. 26 de agosto de 2014 [citado 17 de mayo de 2019];28(8):1736-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24569777>
88. Kröger N, Holler E, Kobbe G, Bornha M, Schwerdtfeger R, Baurmann H, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009;114(26):5264-70.
89. Bacigalupo A1, Soraru M, Dominietto A, Pozzi S, Geroldi S, Van Lint MT, Ibatici A, Raiola AM, Frassoni F, De Stefano F, Verdiani S, Casarino L BG, Information A. Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. *Bone Marrow Transpl*. 2010;45(3):458-63.
90. Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, Isola M, Bruno B, van Lint MT, et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning regimen in patients with idiopathic myelofibrosis: The G.I.T.M.O. Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2010;2(2).
91. Panagiota V, Thol F, Markus B, Fehse B, Alchalby H, Badbaran A, et al. Prognostic effect of calreticulin mutations in patients with myelofibrosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2014;28(7):1552-5.
92. Ballen KK1, Shrestha S, Sobocinski KA, Zhang MJ, Bashey A, Bolwell BJ, Cervantes F, Devine SM, Gale RP, Gupta V, Hahn TE, Hogan WJ, Kröger N, Litzow MR, Marks DI, Maziarz RT, McCarthy PL, Schiller G, Schouten HC, Roy V, Wiernik PH, Horowitz MM, Giralt SA AM. Outcome of transplantation

- for myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2010;16(3):358-67.
93. Rezvani AR, McCune JS, Storer BE, Batchelder A, Kida A, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide followed by Intravenous Targeted Busulfan for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Pharmacokinetics and Clinical Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2013;19(7):1033-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.04.005>
94. Rondelli D, Goldberg JD, Isola L, Price LS, Shore TB, Boyer M, et al. MPD-RC 101 prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood.* 2014;124(7):1183-91.
95. Klyuchnikov E, Holler E, Bornhäuser M, Kobbe G, Nagler A, Shimoni A, et al. Donor lymphocyte infusions and second transplantation as salvage treatment for relapsed myelofibrosis after reduced-intensity allografting. *Br J Haematol.* 2012;159(2):172-81.
96. Gupta V, Malone AK, Hari PN, Ahn KW, Hu Z-H, Gale RP, et al. Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Primary Myelofibrosis: A Cohort Analysis from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. enero de 2014 [citado 26 de junio de 2018];20(1):89-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161923>
97. Slot S, Smits K, Van De Donk NWCJ, Witte BI, Raymakers R, Janssen JJWM, et al. Effect of conditioning regimens on graft failure in myelofibrosis: A retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2015;50(11):1424-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2015.172>
98. Raj K, Eikema DJ, McLornan DP, Olavarria E, Blok HJ, Bregante S, et al. Family Mismatched Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis: Report from the Chronic Malignancies Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1 de marzo de 2019;25(3):522-8.
99. Bregante S, Dominietto A, Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F, Varaldo R, et al. Improved Outcome of Alternative Donor Transplantations in Patients with Myelofibrosis: From Unrelated to Haploidentical Family Donors. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. febrero de 2016 [citado 26 de junio de 2018];22(2):324-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26456259>
100. Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated Haploidentical Bone Marrow Transplantation and Posttransplantation Cyclophosphamide for Hematologic Malignancies after Myeloablative Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. enero de 2013 [citado 26 de junio de 2018];19(1):117-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940057>
101. Robin M, Giannotti F, Deconinck E, Mohty M, Michallet M, Sanz G, et al. Unrelated Cord Blood Transplantation for Patients with Primary or Secondary Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1 de noviembre de 2014;20(11):1841-6.
102. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, Niederwieser D, Bacigalupo A, Barbui T, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: A consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia.* 2015;29(11):2126-33.
103. McLornan D, Szydlo R, Koster L, Chalandon Y, Robin M, Wolschke C, et al. Myeloablative and Reduced-Intensity Conditioned Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis: A

- Retrospective Study by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. julio de 2019;
104. Jain T, Kunze KL, Temkit M, Partain DK, Patnaik MS, Slack JL, et al. Comparison of reduced intensity conditioning regimens used in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2018; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-018-0226-1>
 105. Robin M, Porcher R, Wolschke C, Sicre de Fontbrune F, Alchalby H, Christopeit M, et al. Outcome after Transplantation According to Reduced-Intensity Conditioning Regimen in Patients Undergoing Transplantation for Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. julio de 2016 [citado 26 de junio de 2018];22(7):1206-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26970380>
 106. Kroger N, Toni Giorgio BLS. Impact of allogeneic stem cell transplantation on survival of patients less than 65 years of age with primary myelo fi brosis. *Blood*. 2015;125(21):3347-51.
 107. Gupta V, Malone AK, Hari PN, Ahn KW, Hu Z-H, Gale RP, et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. enero de 2014 [citado 26 de junio de 2018];20(1):89-97. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879113004953>
 108. Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated Haploidentical Bone Marrow Transplantation and Posttransplantation Cyclophosphamide for Hematologic Malignancies after Myeloablative Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2013;19(1):117-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.08.014>
 109. Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Tenschel R, Gromke T, Steckel NK, Koldehoff M, et al. Dynamic international prognostic scoring system scores, pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica*. 2012;97(10):1574-81.
 110. Grigg AP, Shepherd JD, Phillips GL. Busulphan and Phenytoin. *Ann Intern Med* [Internet]. 15 de diciembre de 1989;111(12):1049-50. Disponible en: https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-12-1049_2
 111. Sureda A, de Oteyza JP, Laraña JG, Odriozola J. High-Dose Busulfan and Seizures. *Ann Intern Med* [Internet]. 15 de septiembre de 1989;111(6):543-4. Disponible en: https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-6-543_2
 112. Tay J, Tinmouth A, Fergusson D, Huebsch L, Allan DS. Systematic Review of Controlled Clinical Trials on the Use of Ursodeoxycholic Acid for the Prevention of Hepatic Veno-occlusive Disease in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. febrero de 2007 [citado 14 de mayo de 2019];13(2):206-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17241926>
 113. Snyder DS, Palmer J, Gaal K, Stein AS, Pullarkat V, Sahebi F, et al. Improved Outcomes Using Tacrolimus/Sirolimus for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with a Reduced-Intensity Conditioning Regimen for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant as treatment of Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. febrero de 2010 [citado 26 de junio de 2018];16(2):281-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786111>

114. Alchalby H, Badbaran A, Zabelina T, Kobbe G, Hahn J, Wolff D, et al. Impact of JAK2V617F mutation status, allele burden, and clearance after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood* [Internet]. 4 de noviembre de 2010 [citado 26 de junio de 2018];116(18):3572-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20489052>
115. Lange T, Edelmann A, Siebolts U, Krahel R, Nehring C, Jäkel N, et al. JAK2 p.V617F allele burden in myeloproliferative neoplasms one month after allogeneic stem cell transplantation significantly predicts outcome and risk of relapse. *Haematologica*. 2013;98(5):722-8.
116. Haslam K, Langabeer SE, Molloy K, McMullin MF, Conneally E. Assessment of *CALR* mutations in myelofibrosis patients, post-allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol* [Internet]. septiembre de 2014 [citado 26 de junio de 2018];166(5):800-2. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjh.12904>
117. Alchalby H, Badbaran A, Bock O, Fehse B, Bacher U, Zander AR, et al. Screening and monitoring of MPL W515L mutation with real-time PCR in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic-SCT. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 11 de septiembre de 2010 [citado 26 de junio de 2018];45(9):1404-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20062088>
118. Badbaran A, Fehse B, Christopeit M, Aranyossy T, Ayuk FA, Wolschke C, et al. Digital-PCR assay for screening and quantitative monitoring of calreticulin (*CALR*) type-2 positive patients with myelofibrosis following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 15 de junio de 2016 [citado 26 de junio de 2018];51(6):872-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26878663>
119. Kröger N, Alchalby H, Klyuchnikov E, Badbaran A, Hildebrandt Y, Ayuk F, et al. JAK2-V617F-triggered preemptive and salvage adoptive immunotherapy with donor-lymphocyte infusion in patients with myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* [Internet]. 19 de febrero de 2009 [citado 26 de junio de 2018];113(8):1866-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228938>
120. El Fakih R, Popat U. Janus Kinase Inhibitors and Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2015;15(S):S34-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2015.02.034>
121. Chen Y-H, Lee C-H, Pei S-N. Pulmonary tuberculosis reactivation following ruxolitinib treatment in a patient with primary myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 4 de mayo de 2015 [citado 17 de mayo de 2019];56(5):1528-9. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2014.963082>
122. Heine A, Brossart P, Wolf D. Ruxolitinib is a potent immunosuppressive compound: is it time for anti-infective prophylaxis? *Blood* [Internet]. 28 de noviembre de 2013 [citado 17 de mayo de 2019];122(23):3843-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24288410>
123. Caocci G, Murgia F, Podda L, Solinas A, Atzeni S, La Nasa G. Reactivation of hepatitis B virus infection following ruxolitinib treatment in a patient with myelofibrosis. *Leukemia* [Internet]. 9 de enero de 2014 [citado 17 de mayo de 2019];28(1):225-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23929216>
124. Colomba C, Rubino R, Siracusa L, Lalicata F, Trizzino M, Titone L, et al. Disseminated tuberculosis in a patient treated with a JAK2 selective inhibitor: a case report. *BMC Res Notes* [Internet]. 5 de octubre de 2012 [citado 17 de mayo de 2019];5:552. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23039051>

125. Lee SC, Feenstra J, Georghiou PR. Pneumocystis jiroveci pneumonitis complicating ruxolitinib therapy. Case Reports [Internet]. 31 de mayo de 2014 [citado 17 de mayo de 2019];2014:bcr2014204950. Disponible en: <https://casereports.bmj.com/content/2014/bcr-2014-204950?sid=ae4dbbdf-8f41-49b3-9079-625c2b725981>
126. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, Guglielmelli P, Rumi E, Maffioli M, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. Leukemia [Internet]. 2017;31(12):2726-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2017.169>
127. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, Verstovsek S, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: A consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment [6]. Leukemia. 2008;22(2):437-8.
128. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, Guglielmelli P, Rumi E, Maffioli M, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. Leukemia [Internet]. 23 de diciembre de 2017 [citado 17 de mayo de 2019];31(12):2726-31. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/leu.2017.169>
129. Hernández-Boluda JC, Pereira A, Correa JG, Alvarez-Larrán A, Ferrer-Marín F, Raya JM, et al. Performance of the myelofibrosis secondary to PV and ET-prognostic model (MYSEC-PM) in a series of 262 patients from the Spanish registry of myelofibrosis. Leukemia [Internet]. 2018;32(2):553-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2017.297>
130. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, Waller CF, Liberati AM, Schafhausen P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. Haematologica [Internet]. 2016 [citado 25 de junio de 2018];101(9):1065-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27247324>
131. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, Dougal M, Anderson H, Mutton K, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type B in patients with multiple myeloma. Br J Cancer [Internet]. abril de 2000 [citado 17 de mayo de 2019];82(7):1261-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755398>
132. Shehata MA, Karim NA. Influenza vaccination in cancer patients undergoing systemic therapy. Clin Med Insights Oncol [Internet]. 2014 [citado 17 de mayo de 2019];8:57-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24855405>
133. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. J Am Geriatr Soc [Internet]. diciembre de 2001 [citado 26 de junio de 2019];49(12):1691-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11844005>

ICO L'Hospitalet

Hospital Duran i Reynals
Granvia de L'Hospitalet, 199-203
08908 L'Hospitalet de Llobregat

ICO Girona

Hospital Doctor Trueta
Av. França s/n
17007 Girona

ICO Badalona

Hospital Germans Trias i Pujol
Ctra. del Canyet, s/n
08916 Badalona

**ICO Camp de Tarragona i
Terres de l'Ebre**

Hospital Joan XXIII
Carrer Dr. Mallafrè Guasch, 4
43005 Tarragona

Hospital Arnau de Vilanova

Av. Alcalde Rovira Roure, 80
25198 Lleida

Hospital Vall d'Hebron

Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona

<http://ico.gencat.cat>

Twitter: @ICOnoticies

www.facebook.com/ICOnoticies