

Mielofibrosis idiopática

Nº 14S de una serie que ofrece la más reciente información para pacientes, las personas que los cuidan y los profesionales de la salud

Puntos destacados

- La mielofibrosis idiopática (IM por sus siglas en inglés) es parte de un grupo de enfermedades conocidas como trastornos mieloproliferativos.
- La IM comienza con uno o más cambios adquiridos (mutaciones) del ADN de una única célula que elabora la sangre. Esto da como resultado un desarrollo anormal de las células sanguíneas y cicatrices (formación de tejido fibroso) dentro de la médula ósea.
- Es posible que los síntomas de IM incluyan fatiga, debilidad, dificultad para respirar, pérdida de peso, sudores nocturnos, dolor en los huesos y bazo agrandado. No obstante, puede que las personas con IM no presenten ningún síntoma.
- La IM es una enfermedad crónica. El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas y reducir el riesgo de complicaciones. Puede que las transfusiones de sangre, la sustitución de hierro y ácido fólico y la terapia con medicamentos formen parte del tratamiento.
- Los pacientes sin síntomas por lo general no reciben tratamiento. Un porcentaje alto de pacientes sin síntomas permanece estable durante años sin necesidad de tratamiento.
- Aproximadamente la mitad de las personas con IM presenta una mutación del gen *JAK2*. Los investigadores están estudiando el rol de esta mutación en el desarrollo de la IM y sus implicaciones para posibles nuevas terapias.

Acerca de la mielofibrosis idiopática

La IM es una enfermedad poco común que afecta a dos de cada millón de personas. La enfermedad se conoce por varios nombres, entre ellos metaplasia mieloide agnogénica. Es una de varias enfermedades de la sangre que comienzan con un cambio adquirido y anormal en el ADN de una única célula madre hematopoyética (elaboradora de sangre) en la médula. La producción de células anormales supera gradualmente la producción de células normales. Al final, hay más células anormales que normales en la médula. Hay presencia de fibrosis (tejido con cicatrices) en la médula de la mayoría de los pacientes. Esta fibrosis es la que da a la enfermedad parte de su nombre; el prefijo mielo- de la palabra mielofibrosis denota la relación con la médula. “Idiopática” es el término médico aplicado a las enfermedades de causa desconocida.

La IM es parte de una serie de trastornos mieloproliferativos, un término empleado para describir a un grupo de enfermedades en las que el cuerpo produce un exceso de determinados tipos específicos de células sanguíneas. Otros trastornos mieloproliferativos incluyen la trombocitopenia esencial y la policitemia vera. Entre el 10 y el 15% de los casos de IM, aproximadamente, comienza ya sea como policitemia vera o como trombocitopenia esencial.

La IM generalmente se diagnostica en personas de entre 50 y 80 años, pero puede ocurrir a cualquier edad. Afecta tanto a hombres como a mujeres. Muchos pacientes con trastornos mieloproliferativos tienen una mutación en el gen *JAK2*. En pacientes diagnosticados con IM, la mutación del gen *JAK2* está presente en alrededor del 50% de los pacientes. En comparación, en la policitemia vera, la mutación se encuentra en la mayoría de los pacientes. Aproximadamente el 10% de los pacientes con IM tiene una mutación del gen *MPL*. Se está estudiando el rol que desempeñan las mutaciones del *JAK2* y del *MPL* en el desarrollo de la enfermedad.

La IM afecta la producción de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Se elaboran muy pocos glóbulos rojos, y por lo general, demasiados glóbulos blancos y plaquetas. Una característica constante importante de la IM es la producción excesiva de “megacariocitos”, el término que denomina a las células gigantes de la médula que se rompen en fragmentos y producen de cientos a miles de plaquetas. Las plaquetas son pequeñas células sanguíneas (de aproximadamente una décima parte del volumen de los glóbulos rojos) que se adhieren al sitio de una lesión de vasos sanguíneos y forman un tapón para sellar el vaso sanguíneo dañado a fin de detener la hemorragia. Normalmente, se elaboran plaquetas nuevas para reemplazar a las plaquetas usadas en el cuerpo. En la IM, se elaboran megacariocitos adicionales, lo cual hace que se liberen en la sangre demasiadas plaquetas y que se liberen en la médula sustancias químicas llamadas “citocinas”. Las citocinas estimulan el desarrollo de tejido fibroso en la médula. Los megacariocitos pueden tornarse tan anormales que, en algunos pacientes, disminuyen la producción de plaquetas.

Diagnóstico de mielofibrosis idiopática

Es posible que se tenga en cuenta un diagnóstico de IM cuando un examen médico de rutina muestre que el paciente tiene el bazo agrandado y conteos anormales de células sanguíneas. Existen variaciones en los conteos de células sanguíneas de los pacientes con un diagnóstico de IM. Los resultados de una prueba de sangre (conteo completo de células sanguíneas, o CBC por sus siglas en inglés) que sugieren un diagnóstico de IM a menudo incluyen:

- Una disminución de los glóbulos rojos por debajo de los niveles normales (lo cual se llama “anemia”)
- Un aumento de los glóbulos blancos por encima de los niveles normales
- Un aumento del conteo de plaquetas por encima de los niveles normales (en alrededor de un tercio de los pacientes)
- Una disminución del conteo de plaquetas de leve a moderada por debajo de los niveles normales (en alrededor de un tercio de los pacientes)
- Glóbulos rojos de forma anormal y glóbulos rojos y blancos inmaduros en la sangre (detectados al examinar las células sanguíneas bajo el microscopio)

Es posible que los conteos de células sanguíneas de un paciente puedan variar durante el transcurso de la enfermedad. A veces, los pacientes sufren cambios muy pequeños en ciertos conteos de células sanguíneas. Por ejemplo, puede que un paciente no presente un aumento del conteo de glóbulos blancos o plaquetas. En otros pacientes, la cantidad de glóbulos blancos o plaquetas tal vez sea inferior a la normal, en vez de los valores más comunes de cantidades superiores a la normal.

Además de los conteos de células sanguíneas, es posible que las pruebas de sangre también muestren:

- Plaquetas gigantes, formación anormal de plaquetas o megacariocitos diminutos
- Niveles elevados de ácido úrico, dehidrogenasa láctica (LDH por sus siglas en inglés), fosfatasa alcalina y bilirrubina en suero
- Niveles disminuidos de albúmina, colesterol total y de lipoproteínas de alta densidad (HDL por sus siglas en inglés) en suero

Para completar el trabajo de diagnóstico, luego de las pruebas de sangre se realiza una aspiración de médula ósea y una biopsia. La aspiración y la biopsia de médula ósea son pruebas para observar las células de la médula. Por lo general, estas pruebas se realizan juntas. Las células de la médula se miran bajo un microscopio para determinar si son normales y, si no lo son, cuáles son las anomalías presentes.

Estas pruebas pueden realizarse de manera ambulatoria. Para el procedimiento se emplea anestesia local. Para obtener una aspiración y una biopsia de médula, se usa una aguja especial que se introduce en el hueso ilíaco (de la cadera). El análisis de la médula de un paciente con IM muestra algo o gran cantidad de fibrosis.

Hay varias otras enfermedades de la sangre que, en ocasiones, pueden provocar fibrosis de la médula, incluidas la leucemia y el linfoma. No obstante, los hallazgos de las pruebas de laboratorio en sangre y en médula se usan para distinguir la IM de otras causas de fibrosis de médula.

También es posible que se use una muestra de sangre o de médula para una prueba llamada “cariotipo”. En un cariotipo, se usa un microscopio para examinar el tamaño, la forma y el número de cromosomas en un muestreo de células. Puede que los resultados del cariotipo sean útiles para tomar determinadas decisiones respecto al tratamiento.

El análisis de las células sanguíneas para detectar la mutación *JAK2* tal vez pueda ayudar a hacer el diagnóstico, pero la mutación no se encuentra en alrededor del 50% de los pacientes.

Síntomas y complicaciones de la mielofibrosis idiopática

Alrededor del 25% de las personas con IM no tiene síntomas en el momento del diagnóstico. Es posible que pacientes con síntomas tengan:

- Debilidad, fatiga, dificultad para respirar, pérdida de peso, sudores nocturnos y hematomas inexplicables
- El bazo agrandado, algo que se ve en casi todos los pacientes, lo cual tal vez cause una sensación de “llenura” o pesadez en la parte superior izquierda del abdomen

- El hígado agrandado, algo que se detecta en dos tercios de los pacientes
- Dolor fuerte en la parte superior del hombro izquierdo (reflejo del dolor mencionado del bazo, a veces como resultado de la mala circulación de sangre hacia parte del bazo)
- Dolor en los huesos, en especial en las extremidades inferiores; este síntoma es poco común

La IM posiblemente pueda complicarse por:

- Tumores fibro-hematopoyéticos (masas que contienen células sanguíneas en desarrollo), que quizás se formen fuera de la médula en cualquier tejido del cuerpo. Puede que los tumores no tratados causen síntomas al ejercer presión sobre algunas partes del cuerpo.
- Hipertensión portal, un trastorno que sucede cuando la tensión de la vena porta (una vena importante que transporta sangre al hígado) aumenta como consecuencia de un flujo de sangre excesivo desde el bazo y de fibrosis en el hígado que bloquea el flujo de sangre.
- Várices esofágicas y gástricas, venas que se expandieron y pueden romperse en el estómago o en el esófago, provocando hemorragias. Las várices son causadas por un abundante flujo sanguíneo desde el bazo agrandado hacia el hígado. El hígado no puede absorber este flujo aumentado. Parte de la sangre adicional es redirigida a través de las venas hacia el estómago y el esófago, lo cual hace que las venas se expandan.

Alrededor del 10% de las personas con IM corre riesgo de desarrollar una leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés). La presencia de cambios cromosómicos anormales aumenta el riesgo de un paciente con IM de desarrollar AML.

Tratamientos para la mielofibrosis idiopática

El tratamiento para la IM tiene como objetivo aliviar síntomas y reducir el riesgo de complicaciones.

Los pacientes sin síntomas por lo general no reciben tratamiento. Un porcentaje alto de pacientes sin síntomas permanece estable durante años sin necesidad de tratamiento.

En el caso de los pacientes que necesitan tratamiento, las transfusiones de sangre, la sustitución de hierro y ácido fólico y la terapia con medicamentos generalmente son aspectos importantes de la atención. Para algunos pacientes, puede que el tratamiento también incluya radioterapia, para encoger el bazo o los tumores fibro-hematopoyéticos, o cirugía para extirpar el bazo (esplenectomía).

Actualmente no existe una farmacoterapia que pueda curar la IM. No obstante, el alotrasplante de células madre (véase la página 5) tal vez sea una cura para una pequeña cantidad de pacientes más jóvenes.

Los tratamientos específicos para los síntomas de IM incluyen:

Farmacoterapia

La *hidroxiurea* (*Hydrea*®), un agente quimioterapéutico normalmente utilizado. Los efectos de la hidroxiurea son

- Disminución de conteos muy altos de plaquetas
- Disminución del tamaño de un bazo agrandado y de sus complicaciones asociadas
- Disminución o eliminación de los sudores nocturnos y la pérdida de peso
- Mejora de los niveles de hemoglobina
- Muy de vez en cuando, disminución del grado de fibrosis de la médula

El *interferón alfa* (*Intron*®A, *Roferon-A*®) es una versión sintética de una sustancia elaborada por las células del cuerpo para combatir infecciones y tumores. Este fármaco ha sido utilizado en el tratamiento de la IM para el bazo agrandado, el dolor en los huesos y los altos conteos de plaquetas.

Los *andrógenos* son fármacos que representan versiones sintéticas (análogas) de hormonas masculinas. Estos agentes pueden promover la producción de glóbulos rojos y se usan para aliviar los síntomas de anemia grave. Dos ejemplos de andrógenos son la *oximetolona* (*Anadrol*®) y el *danazol* (*Danocrine*®). El tratamiento con andrógenos mejora la anemia o el bajo conteo de plaquetas en uno de cada tres pacientes, aproximadamente. Debido a los efectos tóxicos de los andrógenos sobre el hígado, el tratamiento con estos fármacos incluye el uso de pruebas de sangre y de diagnóstico por imagen para controlar las funciones hepáticas. Los andrógenos quizá causen el crecimiento de vello facial u otros efectos masculinizantes en mujeres.

La *eritropoyetina recombinante* ha sido utilizada con éxito en el tratamiento de un número reducido de pacientes, según se informó en estudios recientes. No obstante, en términos generales no ha resultado un tratamiento exitoso para la anemia relacionada con la IM.

Los *glucocorticoides*, tales como la prednisona, tal vez sean de beneficio para pacientes con una anemia considerable. Los glucocorticoides son compuestos de esteroides utilizados para tratar muchas afecciones. Con el tratamiento con prednisona, la anemia mejora en uno de cada tres pacientes, aproximadamente.

Los *bifosfonatos*, por ejemplo el *ácido zoledrónico* (*Zometa*®), posiblemente puedan aliviar el dolor en los huesos y mejorar los conteos de células sanguíneas.

La *anagrelida* (*Agrylin*®) es un fármaco que se puede usar para reducir los niveles altos de plaquetas. Es posible que su uso disminuya un conteo de plaquetas aumentado luego de una esplenectomía.

Radioterapia

Puede que la radioterapia resulte útil para un número reducido de pacientes, en el tratamiento de un bazo agrandado, el dolor en los huesos y los tumores extramedulares.

Esplenectomía

El bazo puede extirparse quirúrgicamente si es muy grande y causa un conteo muy bajo de plaquetas, una anemia grave, o hipertensión portal. La decisión de realizar una esplenectomía se basa en comparar los beneficios para la persona contra los riesgos. Los pacientes con IM que se someten a cirugía deben recibir una evaluación previa y ser controlados posteriormente debido al aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Trasplante de células madre

En determinadas circunstancias, el alotrasplante de células madre, un tratamiento para restituir las células sanguíneas e inmunitarias, resulta un tratamiento aceptado para los pacientes con IM. Las células madre de un donante se transfunden a la sangre del paciente luego de una quimioterapia y/o una radioterapia de dosis alta. El donante suele ser un hermano o una hermana, si el paciente tuviera uno/a que fuera compatible. Se puede recurrir a una persona no emparentada con células madre compatibles con las del paciente si el donante no pudiera ser un hermano o hermana. Las células madre trasplantadas van de la sangre del paciente a su médula. Las nuevas células crecen y suministran glóbulos rojos, glóbulos blancos (inclusive células inmunitarias) y plaquetas.

Para los pacientes con IM, el trasplante de células madre puede ser difícil si la fibrosis es muy extendida. No obstante, si hay un donante compatible disponible, el alotrasplante de células madre tiene el potencial de restablecer el funcionamiento normal de la médula y posiblemente de curar la enfermedad. Normalmente, sólo se tienen en cuenta para este procedimiento determinados pacientes, como por ejemplo los que no tengan otras buenas opciones de tratamiento y que, en general, tengan menos de 55 años.

El alotrasplante de células madre puede provocar problemas graves potencialmente mortales:

- Existe un alto riesgo de toxicidad debido a la quimioterapia y la radioterapia de dosis alta que se administraron antes de este procedimiento.
- Las células madre donadas a veces atacan tejidos sanos en una reacción llamada “injerto contra huésped” (GVHD por sus siglas en inglés), causando un daño posiblemente fatal al hígado, a los intestinos, a la piel y a otros órganos.

Actualmente, la cantidad de estudios citados y la cantidad de pacientes en estudios es demasiado reducida como para posibilitar comentarios definitivos respecto al rol que desempeña el trasplante de células madre en el tratamiento de la IM. Hay estudios de investigación (ensayos clínicos) en progreso para investigar la seguridad y la efectividad del trasplante de células madre modificado en la reducción de riesgos, y en la ampliación de los límites de edad para los pacientes (véase a continuación *Investigación y ensayos clínicos sobre mielofibrosis idiopática*).

Pronóstico para la mielofibrosis idiopática

Alrededor del 20% de los pacientes continúa bajo tratamiento 10 años después del diagnóstico de IM. Tal como se mencionó anteriormente, un alto porcentaje de pacientes sin síntomas permanece estable durante años sin necesidad de tratamiento. El tiempo promedio de supervivencia luego de un diagnóstico de IM

es de aproximadamente cinco años. Los factores de pronóstico que quizás sean indicativos de mejores resultados incluyen la ausencia de cambios cromosómicos anormales, niveles de hemoglobina por encima de los 10 g/dl y edad más joven.

Investigación y ensayos clínicos sobre mielofibrosis idiopática

Los investigadores están buscando formas más efectivas de tratar la IM. Un método es realizar ensayos clínicos (estudios de investigación) de nuevas terapias o combinaciones de terapias.

The Leukemia & Lymphoma Society (La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma) está patrocinando investigaciones sobre trastornos mieloproliferativos, incluidas investigaciones para estudiar:

- El potencial de desarrollo de nuevos tratamientos para inhibir la actividad de una enzima vinculada con la mutación del *JAK2*. Los investigadores creen que esta enzima causa una hiperproducción de células sanguíneas.
- La identificación de oncogenes (genes del cáncer) de la IM y de otros trastornos mieloproliferativos que posiblemente sean blancos adecuados de nuevas terapias con medicamentos.

Algunos tratamientos examinados reciente o actualmente para la IM en ensayos clínicos incluyen:

Talidomida (Thalomid®). Éste es un modulador inmunitario que actualmente se usa en el tratamiento del mieloma y de otras afecciones. En estudios con pacientes con IM, la talidomida se ha asociado con mejoras en la anemia, en el conteo de plaquetas, en el bazo agrandado, y en los síntomas generales tales como los sudores nocturnos, la debilidad, la fatiga y la dificultad para respirar.

Algunos pacientes tratados con este fármaco presentan aumentos no deseados de sus conteos de plaquetas y glóbulos blancos. Se ha comprobado que el uso de bajas dosis de talidomida junto con una dosis de disminución paulatina de prednisona ha producido un promedio más alto de respuesta en cuanto a la anemia y menos efectos secundarios tóxicos que la dosis alta de talidomida sola.

Lenalidomida (Revlimid®). Este fármaco es similar a la talidomida, pero en general tiene menos efectos secundarios y es más potente. La lenalidomida se está estudiando como terapia potencial para pacientes con IM, en el tratamiento de la anemia, la trombocitopenia, el bazo agrandado y la fibrosis de médula.

Bortezomib (Velcade®). Este fármaco es un inhibidor de proteasoma usado para tratar el mieloma. Hay investigaciones en curso para determinar si el bortezomib puede prevenir la fibrosis de médula en pacientes con IM.

Trasplante no mieloablato de células madre. Este tipo de trasplante de células madre se está utilizando para tratar a algunos pacientes con leucemia, linfoma o mieloma. El propósito es lograr los beneficios del alotrasplante de células madre a la vez que se reducen los riesgos del procedimiento. El uso del trasplante no mieloablato ha mostrado resultados prometedores en un número reducido de pacientes. Se necesita investigación adicional para comparar los resultados a largo plazo de este tratamiento con los resultados de otros tipos de terapia para pacientes con IM.

Recursos

The Leukemia & Lymphoma Society (La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma)

La Sociedad es una organización voluntaria para la salud a nivel nacional con secciones en todos los Estados Unidos y en Canadá. Ofrece educación y servicios de apoyo al público en general y a los profesionales expertos en el tratamiento del cáncer. Para localizar la sección de la Sociedad más cercana, entre a nuestro buscador de secciones en Internet o póngase en contacto con:

The Leukemia & Lymphoma Society
1311 Mamaroneck Avenue
White Plains, NY 10605

Information Resource Center

(800) 955-4572
www.LLS.org

De lunes a viernes, de 9 a.m. a 6 p.m., hora del este, quienes llamen pueden hablar directamente con un especialista en información a través del Information Resource Center (Centro de Recursos Informativos) llamando al (800) 955-4572. De 10 a.m. a 5 p.m., hora del este, pueden ponerse en contacto con un especialista en información por Internet haciendo clic en “Live Help” en el sitio Web de la Sociedad (es un servicio de mensajes instantáneos). O pueden enviar un correo electrónico a infocenter@LLS.org. Los especialistas en información pueden responder a preguntas generales sobre diagnósticos y opciones de tratamiento, ofrecer orientación y apoyo, y ayudar a los pacientes a encontrar ensayos clínicos sobre leucemia, linfoma y mieloma.

El sitio Web de la Sociedad presenta un enlace al servicio de búsqueda de ensayos clínicos del National Cancer Institute (Instituto Nacional del Cáncer). Hay listados disponibles de ensayos clínicos sobre distintos tipos de cáncer de la sangre, incluyendo los resúmenes de protocolos de ensayos clínicos e información de contacto.

La Sociedad ofrece hojas de información y libritos que se pueden pedir llamando al (800) 955-4572 o a través de la sección “Free Materials” (materiales gratuitos) en www.LLS.org (en inglés).

The Association of Cancer Online Resources

(Asociación de Recursos Oncológicos en Línea, ACOR por sus siglas en inglés)

www.acor.org (en inglés)

Organización de beneficencia pública en Internet dedicada a mejorar la calidad de la atención provista a las personas afectadas por el cáncer y la calidad de vida de los pacientes, los sobrevivientes y las personas que los cuidan. ACOR ofrece apoyo e información a través de su comunidad por Internet exclusiva, la cual incluye listas de correo, información sobre formas específicas de cáncer y enlaces a recursos adicionales.

The MPD Foundation (Fundación para los Trastornos Mieloproliferativos)

www.mpdfoundation.org (en inglés)

La MPD (sigla en inglés de trastornos mieloproliferativos) Foundation es una organización sin fines de lucro dedicada a patrocinar la investigación de nuevos tratamientos para las enfermedades mieloproliferativas y, finalmente, encontrar una cura. La organización ofrece también información y apoyo a personas con enfermedades mieloproliferativas.

The National Cancer Institute

(Instituto Nacional del Cáncer, NCI por sus siglas en inglés)

www.cancer.gov (en español: www.cancer.gov/espanol)

(800) 422-6237 o (800) 4-CANCER

El NCI, integrante de los National Institutes of Health (Institutos Nacionales de la Salud), funciona como un centro nacional de recursos para obtener información y educación acerca de todas las formas de cáncer, incluso las enfermedades mieloproliferativas.

Referencias

Arana-Yi C, Quintas-Cardama A, Giles F, et al. Advances in the therapy of chronic idiopathic myelofibrosis. *Oncologist*. 2006;11:929-943.

Lichtman MA. Idiopathic myelofibrosis (myelofibrosis with myeloid metaplasia). In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, et al, eds. *Williams Hematology*. 7th ed. McGraw-Hill Book Co; 2006:1295-1313.

McCarty JM. Transplant strategies for idiopathic myelofibrosis. *Semin Hematol*. 2004;41:23-29.

Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2006;108:1158-1164.

Esta publicación se diseñó para brindar información precisa y fidedigna relacionada con el tema en cuestión.

Es distribuida por The Leukemia & Lymphoma Society (La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma) como un servicio público, entendiéndose que la Sociedad no se dedica a prestar servicios médicos ni otros servicios profesionales.

Esta hoja de información está apoyada por el Acuerdo Cooperativo No U58/CCU224200-03 de los Centers for Disease Control and Prevention. El contenido es solamente la responsabilidad de The Leukemia & Lymphoma Society y no representa necesariamente los puntos de vista oficiales de los Centers for Disease Control and Prevention.