



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2025,
Volumen 9, Número 1.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1

PERSPECTIVAS CLÍNICAS DE LOS NEOPLASMAS MIELOPROLIFERATIVOS

CLINICAL PERSPECTIVES OF MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Lizbeth Pamela Espinales Oñate

Médico especialista en Salud y Seguridad Ocupacional

Sophia Alejandra Aguirre Castro

Médico general

Omar Antonio Rodríguez Álvarez

Médico

Ana Cristina Oscuez Mayorga

Médico

Perspectivas clínicas de los Neoplasmas Mieloproliferativos

Lizbeth Pamela Espinales Oñate¹

espinalespamela@hotmail.com

Médico especialista en Salud y Seguridad
Ocupacional

Sophía Alejandra Aguirre Castro

sophiaaguirre9@gmail.com

Médico general

Omar Antonio Rodríguez Álvarez

omanroal9@gmail.com

Médico

Ana Cristina Oscuez Mayorga

anitaoscuez@gmail.com

Médico

RESUMEN

Las neoplasias mieloproliferativas son trastornos clonales de células madre hematopoyéticas, caracterizadas por panmielosis, con maduración efectiva. Este trastorno hematológico incluye patologías como la policitemia vera, trombocitemia esencial, leucemia mieloide crónica, leucemia eosinofílica crónica, mielofibrosis primaria y leucemia neutrofílica crónica. Dichos trastornos están vinculados por similitudes morfológicas y propensión a las complicaciones trombóticas y a la transformación leucémica. Estos trastornos comparten alteraciones genéticas, como mutaciones en JAK2, CALR y MPL. El diagnóstico temprano es muy importante para tratamiento adecuado. La identificación genética es la base para poder comprender su patogénesis, pronóstico y responder a terapias dirigidas, mejorando el pronóstico y la calidad de vida.

Palabras claves: neoplasias mieloproliferativas, policitemia vera, leucemia mieloide crónica, mielofibrosis primaria, JAK2

¹ Autor principal

Correspondencia: espinalespamela@hotmail.com

Clinical perspectives of Myeloproliferative Neoplasms

ABSTRACT

Myeloproliferative neoplasms are clonal disorders of hematopoietic stem cells, characterized by panmyelosis with effective maturation. This hematological disorder includes conditions such as polycythemia vera, essential thrombocythemia, chronic myeloid leukemia, chronic eosinophilic leukemia, primary myelofibrosis, and chronic neutrophilic leukemia. These disorders are linked by morphological similarities and a propensity for thrombotic complications and leukemic transformation. They share genetic alterations, such as mutations in JAK2, CALR, and MPL. Early diagnosis is crucial for appropriate treatment. Genetic identification is the foundation for understanding their pathogenesis, prognosis, and responding to targeted therapies, improving prognosis and quality of life.

Keywords: myeloproliferative neoplasms, polycythemia vera, chronic myeloid leukemia, primary myelofibrosis, JAK2

Artículo recibido 05 enero 2025

Aceptado para publicación: 15 feb 2025



INTRODUCCIÓN

La neoplasia mieloproliferativa (NMP) son un grupo de patologías hematológicas que incluyen enfermedades como policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE), la leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia eosinofílica crónica, mielofibrosis primaria (MFP) y leucemia neutrofilica crónica. Las NMP se caracterizan por la proliferación excesiva de una o más líneas celulares de la médula ósea, aquello produce un aumento en el número de células sanguíneas maduras en la circulación. Estas patologías son de origen idiopático, sin embargo, se considera de herencia autosómica dominante y herencia autosómica recesiva¹.

Las NMP comparten características comunes, como la activación de la vía de señalización JAK-STAT debido a mutaciones genéticas específicas, siendo la mutación JAK2 V617F, dicha tirosina-cinasa citoplasmática en el cromosoma se encuentra frecuentemente en los casos de PV, TE y MFP. Estas neoplasias son asociadas con una alta mortalidad y una reducción de la tasa de supervivencia asociada a eventos cardiovasculares. Los síntomas comunes incluyen fatiga, debilidad, pérdida de peso, sudoración nocturna, fiebre y esplenomegalia debido a la hematopoyesis extramedular².

Las manifestaciones clínicas pueden variar dependiendo del tipo específico de NMP. Por ejemplo, la PV se caracteriza por una sobreproducción de glóbulos rojos, lo que puede llevar a complicaciones como trombosis debido a que la sangre se torna más espesa y a eventos cardiovasculares. La TE se distingue por un aumento de la producción de plaquetas, lo que aumenta el riesgo de trombosis y hemorragias. La MFP se asocia con una alteración de la médula ósea, causando una transición por tejido fibroso fibrosis y puede conllevar a insuficiencia medular y transformación en leucemia aguda³.

El diagnóstico de las NMP se basa en una adecuada anamnesis para determinar los hallazgos clínicos, exámenes de laboratorio y moleculares. Las pruebas de laboratorio incluyen hemogramas completos, análisis de médula ósea como la biopsia o el PAAF (punción aspirativa con aguja fina) y pruebas moleculares para detectar mutaciones genéticas específicas. El manejo de las NMP varía según el tipo y la gravedad de la enfermedad, e incluye terapias dirigidas, como los fármacos inhibidores de JAK, tratamientos citorreductores como en el caso de la TE, flebotomías y, en algunos casos es necesario el trasplante de células madre hematopoyéticas⁴.



Etiología

La etiología de la NMP aún no está correctamente definida debido a que son varios factores que podrían conllevar a estas patologías, dichos factores pueden ser ambientales debido a exposición a sustancias o factores genéticos, por ejemplo, el estudio del genoma en la población islandesa demostró la existencia de una variante rs2736100-C en el segundo intrón del gen de la transcriptasa inversa de la telomerasa (TERT) que estaba asociada con las NMP. La variante TERT presenta un riesgo similar en los tres subtipos de NMP y el riesgo es considerable. En otros estudios se ha tomado en consideración la asociación de todo el genoma, se han identificado múltiples variantes germinales que predisponen a las NMP como MECOM rs2201862, HBS1L-MYB rs9376092 y THRB-RARB rs4858647⁵.

Estudios realizados en Francia se ha descubierto que la malignidad hematológica generalmente aparece en la edad adulta, en forma de TE, y la mitad de los casos puede terminar en mielofibrosis o leucemia mieloide aguda. También existe variación en el número de copias germinales es heredada y conduce a la sobreexpresión de ATG2B y GSKIP, aquello produce una diferenciación hematopoyética y una mayor sensibilidad de los progenitores a la trombopoyetina. Varias generaciones familiares tenían células portadoras de mutaciones somáticas como la mutación RBBP6 -R1569H. RBBP6 (proteína de unión a retinoblastoma 6), una ligasa E3 de anillo de dedo de ubiquitina, que ubiquitina y degrada p53. La mutación se encuentra cerca del sitio de unión de p53, causando una elevación en la mutagénesis somática⁶.

Otros estudios concluyeron que los trabajadores de refinerías de petróleo, prensistas comerciales, trabajadores avícolas, y trabajadores de servicios funerarios identificaron un mayor riesgo de PV o PMF o una mayor tasa de mortalidad por estas condiciones en comparación con la población general. A vez, el petróleo se asoció con un mayor riesgo de NMP al igual que el uso prolongado (más de 10 años) de tintes para el cabello oscuro se asoció el desarrollo de TE. La residencia rural, debido a que poblaciones viven en una casa de toba (una casa hecha de material poroso volcánico emisor de gamma) durante más de 9 años fueron asociadas al desarrollo de NMP en pacientes con TE⁷⁻⁸.

Fisiopatología neoplásica

Las NMP negativas para el cromosoma Filadelfia (NMP Ph-negativas) generalmente son relacionadas con la mieloproliferación, produciendo síntomas constitucionales y fibrosis de la médula ósea,

características que son comunes en las enfermedades inflamatorias crónicas. La mutación JAK2 V617F es la más común en estas NMP, manteniendo una condición de inflamación crónica en patologías como TE y PV, lo que explica síntomas como trombosis y aterosclerosis prematura. En estas patologías se produce un exceso de citoquinas y especies reactivas de oxígeno lo que podría conducir a inestabilidad genética, favoreciendo el desarrollo y la progresión de neoplasias. Los estudios revelan que las NMP pueden ser considerados como neoplasias o procesos inflamatorios crónicos. En la TE y la PV, las proteínas inflamatorias de fase aguda, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) y la pentraxina 3 (PTX-3), se encontraron en relación con cargas alélicas de JAK2 V617F. Se demostró que los niveles de hs-CRP estaban aumentados y se asociaron con una menor supervivencia libre de leucemia en pacientes con MF⁹.

Varios estudios han mostrado que existe una asociación entre trastornos autoinmunes y patologías hematológicas neoplásicas, a su vez, se encontró un mayor riesgo de NMP en pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes, lo cual representa un riesgo de aproximadamente un 20% para cualquier enfermedad autoinmune y de 2 a 3 veces para enfermedades específicas como polimialgia reumática, púrpura trombocitopénica inmune y enfermedad de Crohn. Estos hallazgos sugieren que la inflamación podría predisponer al desarrollo de NMP, no solo debido a la sobreproducción de citoquinas inflamatorias en enfermedades autoinmunes, sino también durante la hematopoyesis clonal y la mutación JAK2 V617F. Las NMP presentan una diversidad fenotípica, con mutaciones en JAK2, CALR o MPL. La homocigosidad mutante de JAK2 se vincula con mayor riesgo de producir eventos cardiovasculares en PV, pero podría presentar una respuesta adecuada al tratamiento con inhibidores de JAK en MF¹⁰⁻¹¹.

Tabla 1. Clasificación de la OMS de las malignidades mieloides

Leucemia mieloide aguda (LMA)	Neoplasias mieloides crónicas
LMA con anormalidades genéticas recurrentes	Neoplasias mieloproliferativas (NMP) 1. Leucemia mieloide crónica, BCR-ABL1+
LMA con mielodisplasia relacionada a los cambios	2. Leucemia neutrofílica crónica, frecuentemente con mutación en CSF3R. 3. Leucemia eosinofílica crónica
Neoplasia mieloide relacionada con tratamiento	
LMA no especificada	4. NMP sin clasificación
Sarcoma mieloide	5. Policitemia Vera
Proliferaciones mieloides asociadas al síndrome de Down	6. Trombocitemia esencial 7. Mielofibrosis primaria Mastocitosis Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y mutaciones en PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2 Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (MDS/MNP) Síndromes mielodisplásicos (MDS) Neoplasias mieloides con predisposición germinal

Policitemia Vera

La PV es una neoplasia mielóide con una supervivencia relativamente moderada. Tiene una mayor incidencia en individuos de 35 años. A pesar de no presentar muchos síntomas, puede provocar eventos trombóticos, fibróticos o leucémicos, dichas condiciones va a aumentar la tasa de mortalidad entre un 16% a 26%. Los tratamientos actuales en PV no han demostrado prolongar la supervivencia ni disminuir el riesgo de progresión leucémica o fibrótica, están enfocadas en prevenir las complicaciones trombóticas¹².

En la publicación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre los criterios diagnósticos de la PV, toman como referencia un valor de hematocrito (a nivel del mar) mayor del 49% en varones y 48% en mujeres. También se consideran dos categorías de riesgo trombótico: alto (mayores de 60 años o historial de trombosis) y bajo (ausencia de ambos factores de riesgo). Los pacientes generalmente requieren de procedimientos como la flebotomía para mantener el hematocrito por debajo del 45% y tratamiento con aspirina de baja dosis una vez al día, en ausencia de contraindicaciones¹³.

La PV afecta tanto a hombres como a mujeres e igual proporción, sin embargo, tiene una mayor incidencia en individuos con edades que sobrepasan los 61 años, pero aproximadamente un 10% de los individuos que cursa con esta patología tiene 40 años. Esta patología presenta complicaciones para llegar al diagnóstico debido a que, al inicio los pacientes pueden estar asintomáticos o mostrar un espectro de síntomas que incluyen cefalea, palpitations, mareos, prurito, síntomas visuales como visión borrosa, escotomas, angina de pecho, eritromelalgia y parestesias distales, tromboflebitis superficial, esplenomegalia, hemorragias mucocutáneas menores o trombosis. La eritromelalgia es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por eritema, hipertermia y dolor en las extremidades distales, lo cual podría involucrar interacciones anormales entre plaquetas y endotelio. Una de las principales manifestaciones de la PV es el prurito, el cual aparece en el 48% de los pacientes, generalmente de tipo aquagénico (causado por el contacto con agua tibia), aproximadamente el 36% de los pacientes con PV presentan esplenomegalia palpable, de los pacientes con PV, el 25% tiene antecedentes de trombosis (16% de tipo arterial y entre el 8%–13% de tipo venosa), el 14% cursa con hemorragias mayores. En los exámenes de laboratorio generalmente revelan leucocitosis en el 49% de los pacientes y trombocitosis en el 53%¹⁴⁻¹⁶.



Un menor porcentaje de pacientes con PV presenta un grado variable de fibrosis en la médula ósea en el momento del diagnóstico. En un estudio de 526 pacientes con PV, aproximadamente el 14% mostraron fibrosis reticulínica de grado I, que se asoció con una mayor incidencia de esplenomegalia palpable y de mielofibrosis post-PV, pero con una menor incidencia de trombosis. Otro estudio en el que se tomó como muestra a 262 pacientes reportó una incidencia del 48% de fibrosis reticulínica de grado I. Dichos hallazgos muestran la importancia del examen de médula ósea en el momento del diagnóstico, porque facilita la detección de un cariotipo anormal, que previamente se ha asociado con una menor supervivencia en la PV. Sin embargo, el diagnóstico de mielofibrosis post-PV requiere la presencia de fibrosis de grado mayor a II, acompañado por el desarrollo de leucoeritroblastosis, esplenomegalia progresiva, síntomas constitucionales y anemia¹⁷⁻¹⁸.

La mayoría de los pacientes con PV tienen presente la variante de frecuencia alélica (VAF) de la mutación JAK2V617F. Por ende, es muy importante para el diagnóstico el cribado de la mutación JAK2, considerando un estudio minucioso de los exones 14 y 12, puesto que casi todos los pacientes albergan una mutación somática en JAK2, aproximadamente el 95% de los casos localizados en el exón 14, mientras que las demás alteraciones heterogéneas de insdel se localizan en el exón 12. Se debe de considerar que las muestras de sangre periférica y médula ósea son igualmente informativas para detectar y cuantificar JAK2V617F. Para tener un diagnóstico oportuno, se considera la medición del nivel de eritropoyetina sérica, que se anticipa que sea subnormal en más del 85% de los pacientes con PV¹⁹. El cribado de la mutación JAK2 podría ser una herramienta diagnóstica útil debido a su sensibilidad, en comparación con la morfología de la médula ósea, en pacientes que presentan un fenotipo “MPN-inclasificable (MPN-U)” o trombosis de la vena esplácnica (TVE). Otro método para diagnosticar PV es la biopsia de médula ósea. Este procedimiento específico es recomendado para la mayoría de pacientes, excepto en ciertos casos clínicos, no solo para confirmar el diagnóstico, sino también para obtener información citogenética relevante para el pronóstico. Aquellos casos excepcionales se encuentran los pacientes mayores y/o con comorbilidades relevantes²⁰.

Trombocitemia Esencial

La TE es una patología poco frecuente que afecta principalmente a adultos, pero también puede presentarse en niños y adolescentes. Se caracteriza por un aumento en el número de plaquetas en la sangre



periférica debido a la producción de megacariocitos atípicos en la médula ósea asociados con proliferación. Los síntomas pueden incluir cefalea, mareos, fatiga, y complicaciones trombóticas como trombosis y hemorragias. El diagnóstico de TE se realiza siguiendo los criterios de la OMS, donde la historia clínica tiene mucha importancia para el inicio oportuno del seguimiento médico. Las pruebas de laboratorio se podrían considerar como el eje diagnóstico de las patologías NMP, se complementa con estudios genéticos y morfológicos, así como la respuesta al tratamiento. El manejo de la TE en pacientes jóvenes requiere un enfoque integral para minimizar riesgos y mejorar la calidad de vida²¹.

Es importante el diagnóstico oportuno de la TE para evitar los eventos trombóticos, por lo que existen diversos criterios diagnósticos, sin embargo, el sistema de estratificación del riesgo trombótico IPSET-trombosis (International Prognostic Score of Thrombosis) es el más utilizado, se incluyen, la edad >60 años con historia de trombosis previas, otros dos factores de riesgo adicionales, la mutación JAK2V617F y los FRCV. Los enfermos se categorizan en tres grupos de riesgo: bajo, intermedio o alto de acuerdo a la puntuación total (igual o mayor a 2). Por ejemplo, los pacientes mayores de 60 años, JAK2V617F negativos y sin factores de riesgo cardiovascular serían categorizados como de bajo riesgo. El IPSET-trombosis generalmente categoriza un elevado número de pacientes en la categoría de riesgo intermedio, en la cual el tratamiento sería expectante. De acuerdo con el sistema IPSET-trombosis, el riesgo anual de trombosis para los grupos de riesgo bajo es de aproximadamente 1,03%, intermedio de 2.35% y alto con un porcentaje²² de 3,56%.

Tabla 2. Factores de riesgo IPSET

FACTORES	PUNTAJE	CLASIFICACIÓN
Edad > 60 años	1	Bajo < 2
Antecedentes de trombosis	2	Intermedio 2
Factores de riesgo cardiovascular	1	Alto > 2
Mutación de JAK2 V617F	2	

Complicaciones de la TE

El riesgo trombótico es la característica clínica principal de la TE, con un riesgo creciente de un evento vascular (venoso o arterial) a lo largo del tiempo después del diagnóstico. Las trombosis venosas se producen en sitios atípicos, con mayor incidencia en la afectación de las venas esplácnicas (TVE) o

cerebrales. Se considera que más de la mitad de los casos del síndrome de Budd-Chiari (trombosis de las venas suprahepáticas) ocurren durante el curso de una NMP y un tercio de las trombosis de la vena porta son debidas a NMPs. En muchos casos la TVE podría ser el primer y único signo de una NMP, a menudo presentándose sin hipercitosis u otros trastornos en el hemograma. La TE representa una menor frecuencia de evolución hacia la mielofibrosis post-TE en comparación con la PV, y los casos de progresión hacia una leucemia aguda es un poco común en comparación con otras neoplasias NMP. Varias investigaciones consideran importante realizar estudios no solo de mutación JAK2 V617F, sino también de Ex12, CALR y MPL en caso de TVE, a pesar de la eventual falta de alteraciones en el hemograma, sobre todo en TVE aparentemente no provocada²³⁻²⁴.

El riesgo de transformación en leucemia aguda se ha reportado entre un 2% y un 3% a los 10 años, y del 5% a los 15 años. Recientes estudios permitieron identificar mejor los casos de TE con características de mielofibrosis prefibrótica, lo que conllevaban un mayor riesgo de transformación. Los factores de riesgo para la transformación leucémica en pacientes con TE son: edad avanzada, anemia acompañada con un recuento de plaquetas menor a 1 millón por microlitro, y leucocitosis, así como la gradación de reticulina y la celularidad de la médula ósea. Estudios consideran que el subtipo de mutación puede desempeñar un papel en el riesgo de transformación a leucemia aguda o mielofibrosis post-TE, sin embargo, no hay suficientes estudios para llegar a esa conclusión. En el caso de mielofibrosis post-TE, la inflamación crónica es un catalizador central para la proliferación clonal de células tumorales. Los niveles aumentados de marcadores inflamatorios caracterizan tanto a la mielofibrosis primaria (MFP) como su evolución hacia la mielofibrosis secundaria (MFS). Otro estudio sobre la transformación leucémica reveló que los pacientes con mutación JAK2 tienen un mayor riesgo de transformación que los casos con mutación CALR, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa²⁵⁻²⁶.

Leucemia mieloide crónica

La LMC representa una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100,000 adulto, quiere decir que aproximadamente el 15 % de los casos de leucemia diagnosticados en adultos es de tipo LMC. Durante el 2022 se diagnosticaron 8860 nuevos casos de LMC en los Estados Unidos (EE. UU.) de los cuales, aproximadamente 1220 pacientes fallecieron a causa de esta patología. Se empleó como esquema terapéutico el imatinib en 2000, gracias a dicho fármaco se redujo la mortalidad anual de la LMC del 10-



20 % al 1-2 %. En consecuencia, la prevalencia de la LMC en los EE. UU., estimada en aproximadamente 30,000 casos en 2000, ha aumentado en aproximadamente 8600/año a un estimado de más de 150,000 casos en 2022. En el escenario de una población mundial de 8000 millones y un manejo óptimo de la LMC en todo el mundo con la disponibilidad de inhibidores de tirosina quinasa (TKI) genéricos asequibles, la prevalencia mundial de la LMC podría superar los 10 millones de casos de forma global²⁷.

La central en la patogénesis de la LMC es la fusión del gen Abelson murine leukemia (ABL1) en el cromosoma 9 con el gen breakpoint cluster region (BCR) en el cromosoma 22. Aquello es el resultado de la expresión de una oncoproteína denominada BCR::ABL1, la cual es una tirosina quinasa constitutivamente activa cuya función es promover el crecimiento y la supervivencia de las células de LMC a través de vías de señalización descendentes como la quinasa JUN, RAS, MYC, RAF, y STAT. Esto influye en la leucemogénesis al crear un ciclo celular independiente de citocinas con señales apoptóticas aberrantes en respuesta al retiro de citocinas. El tratamiento para la LMC mejoró debido al uso de los inhibidores de tirosina quinasa BCR::ABL1 (TKI) que interferían con la interacción entre la oncoproteína BCR::ABL1 y el trifosfato de adenosina (ATP), bloqueando la proliferación celular del clon maligno. Aquel tratamiento mejoró la tasa de supervivencia a 10 años de aproximadamente²⁸ el 20 % al 80-90 %.

Las opciones terapéuticas para la LMC estaban limitadas a agentes no específicos como el interferón-alfa (IFN-α), el busulfán e hidroxiurea. La terapia con IFN-α mejoró la supervivencia de los pacientes debido a la supresión de las células Ph-positivas, pero los niveles de toxicidad fueron elevados. El trasplante alogénico de células madre (allo-SCT) obtuvo buenos resultados, pero conlleva riesgos de morbilidades y mortalidad. El allo-SCT se considera como para el tratamiento de los pacientes más jóvenes con buen estado de rendimiento y funciones orgánicas, y que tienen un donante adecuado²⁷.

Efectos adversos de TKI

Las tasas de eventos adversos (AE) cardiovasculares son estudiadas minuciosamente debido a que el tratamiento con TKI ha mejorado el pronóstico de la LMC y a la expectativa de vida casi normal de los pacientes, quienes toman los fármacos durante muchos años o de por vida. La incidencia de estos eventos aumenta con el tiempo, sin evidencia clara de un plateau incluso después de 10 años de tratamiento por lo que se recomienda el seguimiento durante dicho periodo de tiempo. En caso de un AE cardíaco o

vascular, se deben tomar en cuenta los factores de riesgo subyacentes, modificaciones del estilo de vida y posibles interacciones medicamentosas entre TKI y medicamentos cardiovasculares. Pese a que los fármacos TKI han reportado eventos cardíacos, diversos estudios indican que imatinib y bosutinib tienen un perfil más seguro en pacientes con múltiples factores de riesgo, mientras que nilotinib y ponatinib contienen advertencias de caja negra para prolongación del QT e insuficiencia cardíaca. Es indispensable el monitoreo de la presión arterial y la evaluación rutinaria de eventos arteriales oclusivos (AOEs) en pacientes que reciben ponatinib y asciminib²⁹⁻³¹.

El uso prolongado de TKI también causa lesiones hepáticas. Es común encontrar en los resultados de laboratorios de los pacientes con LMC elevaciones en la amilasa, bilirrubina y transaminasas hepáticas; por lo tanto, se recomienda el monitoreo mensual de la función hepática durante el primer año de tratamiento y cada 3 meses a posterior al primer año. Se recomiendan ajustes de dosis para la insuficiencia hepática en todos los TKI. El fármaco Ponatinib contiene una advertencia de caja negra por hepatotoxicidad grave por lo que podría producir signos como ictericia y cambios de la coloración de la orina. El consumo de alcohol está contraindicado en los pacientes que siguen el esquema terapéutico con TKI para reducir la ocurrencia de EA, particularmente en pacientes con anomalías hepáticas leves preexistentes, y debe evitarse en pacientes que desarrollen efectos adversos hepáticos. Los pacientes que tienen síndrome de Gilbert que reciben tratamiento con nilotinib presentan una elevación asintomática de la bilirrubina la cual no requiere tratamiento. Varios estudios revelan que el uso de glucocorticoides, fosfolípidos esenciales, ursodiol, ácido glicirricínico, S-adenosilmetionina y extracto de cardo mariano disminuyen los EA hepáticos³²⁻³³.

Leucemia eosinofílica crónica

La LEC es una patología grave de tipo neoplásica con un trastorno clonal que se caracteriza por un incremento anómalo de eosinófilos en la sangre. En la 5ª edición de la OMS, se han renovado los criterios diagnósticos para la LEC, haciéndolos más específicos para esta patología. Se concluyó que el término "no especificado de otra manera (NOS)" ha sido eliminado del nombre de la enfermedad. El tratamiento para la LEC se basa en el uso de los anticuerpos monoclonales, como el alemtuzumab (anti-CD52) y el mepolizumab (anti-IL-5), dichos fármacos han mostrado ser opciones prometedoras para controlar los síntomas asociados con el síndrome hipereosinofílico. A pesar de que el trasplante Allo-SCT se



considera una opción curativa para la LEC, la evidencia clínica sobre su eficacia aún debe ser estudiada debido a sus limitaciones, por lo que los investigadores consideran necesario realizar más intervenciones para definir con mayor precisión la estrategia terapéutica más adecuada para los pacientes con LEC y así mejorar su pronóstico a largo plazo³⁴⁻³⁵.

Leucemia neutrofilica crónica

La LNC es una neoplasia con un trastorno clonal poco frecuente que se caracteriza por sobreproducción de neutrófilos maduros en la sangre periférica. Gracias a los estudios que se les ha realizado a los pacientes con esta patología, se ha identificado con frecuencia la mutación T618I en el receptor del factor estimulante de colonias 3 (CSF3R), siendo dicha mutación considerada como un marcador molecular clave para la LNC. El ruxolitinib es un inhibidor de JAK2 que ha demostrado buenos resultados en un estudio de fase II, obteniendo una respuesta terapéutica más eficiente en pacientes que presentan la mutación CSF3R. El trasplante de células madre Allo-SCT se considera como una opción curativa para algunas enfermedades neoplásicas, pero se requieren más estudios para determinar el método óptimo de trasplante, las terapias de acondicionamiento, analizar detalladamente la fuente del donante y el momento adecuado para realizar el trasplante, de manera que se maximicen los beneficios para los pacientes³⁶⁻³⁷.

La eosinofilia que se encuentra vinculada a una malignidad hematológica puede ser de dos tipos; reactiva o secundaria a la producción de citoquinas eosinofilopoyéticas. La eosinofilia de tipo secundaria se observa con mucha frecuencia en neoplasias linfoides. Sin embargo, la eosinofilia primaria o reactiva puede ser neoplásica, derivada del clon maligno, generalmente presente en neoplasias mieloides o de células madre. El diagnóstico se basa en la categorización de la neoplasia hematológica acompañante. Es importante realizar una evaluación hematológica completa, en donde se incluya el examen de sangre periférica y médula ósea mediante citología, citometría de flujo, histopatología, PCR, citogenética/hibridación fluorescente in situ y otras técnicas moleculares, para descartar la clonalidad. Detectar la clonalidad permite distinguir las eosinofilias clonales asociadas a malignidades hematológicas de las eosinofilias reactivas asociadas a trastornos no hematológicos como las mutaciones en STAT5B o los genes de fusión de tirosina cinasa. La detección temprana podría permitir el uso de terapias dirigidas, de esta manera podría mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes³⁸⁻³⁹.



Mielofibrosis primaria

La MFP es un trastorno crónico de tipo clonal de las células madre que provoca una acumulación de fibrosis y disfunción en la médula ósea, estados hipermetabólicos y metaplasia mieloide. La MFP es considerado como el subtipo más agresivo desde el punto de vista clínico de todas las NMP, lo que representa un gran desafío para el tratamiento. Las consecuencias biológicas de las tres mutaciones impulsoras de las NMP como JAK2, CALR y MPL tiene una incidencia en el 80% de los casos. Investigaciones actuales han revelado información sobre la compleja y dinámica estructura de la MFP, que implica subclones de la enfermedad, cambios genómicos adquiridos de forma secuencial, especialmente en genes que se mutan frecuentemente en varias neoplasias mieloides y en la hematopoyesis clonal, e interacciones biológicas entre células madre hematopoyéticas clonales y alteración de nichos de la médula ósea. Las consecuencias clínicas y radiológicas pueden ser muy distintas y abarcar desde manifestaciones de osteoesclerosis y hematopoyesis extramedular hasta complicaciones trombohemorrágicas derivadas de disfunción hemostática⁴⁰⁻⁴¹.

Las manifestaciones clínicas de esta patología incluyen anemia severa, caquexia, síntomas constitucionales (como la fiebre, fatiga y sudoración nocturna), hepatomegalia y esplenomegalia marcadas, trombosis, dolor óseo, prurito, infarto esplénico y sangrado. La eritropoyesis ineficaz y la hematopoyesis extramedular (EMH) hepatoesplénica son las principales causas de anemia y organomegalia. La hipertensión portal puede ser otra complicación poco frecuente de la MFP, pudiendo provocar sangrado por várices o ascitis, y EMH no hepatoesplénica, que podría causar compresión hipertensión pulmonar, medular, dolor difuso en las extremidades, ascitis y derrame pleural. Investigaciones recientes consideran que la producción aberrante de citocinas por células clonales y la reacción inmunitaria del huésped contribuyen a los cambios estromales en la médula ósea asociados a la MFP, la eritropoyesis ineficaz, la EMH, la caquexia y los síntomas constitucionales. La mortalidad de esta patología se debe a diferentes factores como la progresión a leucemia, que ocurre en aproximadamente el 20% de los pacientes, pero muchos también fallecen por comorbilidades, incluidos eventos con consecuencias de citopenias como el sangrado o infecciones y enfermedades cardiovasculares⁴²⁻⁴⁴.



CONCLUSIÓN

Las NMP son un grupo de trastornos hematológicos crónicos caracterizados por la proliferación anormal de células hematopoyéticas en la médula ósea. Estas neoplasias incluyen 6 subtipos de cáncer de tipo hematológico. En la PV existe una producción excesiva de glóbulos rojos debido a mutaciones en el gen JAK2, aquello activa la señalización celular y promueve la proliferación celular descontrolada. El tratamiento incluye flebotomías para reducir la viscosidad sanguínea y el uso de agentes como hidroxiurea o ruxolitinib para controlar la proliferación celular. La MFP es una neoplasia que produce una fibrosis de la médula ósea y alteraciones en la hematopoyesis, provocando a una producción deficiente de células sanguíneas. Su patogénesis se asocia con mutaciones en JAK2, CALR o MPL, uno de los signos más frecuentes en estos pacientes es la esplenomegalia acompañada de síntomas constitucionales. El tratamiento incluye ruxolitinib y trasplante de células madre hematopoyéticas en casos graves.

La TE se caracteriza por una sobre producción de plaquetas debido a mutaciones en los genes JAK2 o MPL, aumentando el riesgo de trombosis o hemorragia. El tratamiento consiste en el control de la trombocitosis con aspirina y medicamentos como hidroxiurea. La LMC se asocia con la translocación BCR-ABL1, que produce la proteína de fusión BCR-ABL1, responsable de la proliferación de células leucémicas. El tratamiento principal es el uso de inhibidores de tirosina quinasa como imatinib. La leucemia neutrofílica crónica y la leucemia eosinofílica presentan una producción excesiva de neutrófilos y eosinófilos, que pueden asociarse con mutaciones en el gen CSF3R. El tratamiento generalmente incluye agentes dirigidos a la inhibición de la vía de señalización defectuosa.

Se concluye que las NMP son trastornos hematológicos con diferentes mutaciones genéticas, pero la mutación en JAK2 es la más frecuente, a su vez, todas estas patologías tienen distintas opciones terapéuticas. Es muy importante el diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado para controlar los síntomas y prevenir complicaciones graves.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McMullin MF, Anderson LA. Aetiology of myeloproliferative neoplasms. *Cancers*. 2020;12(7):1810.
2. Curto N, Harrison C, McLornan DP. Bone marrow niche dysregulation in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica*. 2020;105(5):1189.



3. Mesa R, Palmer J, Eckert R, Huberty J. Quality of life in myeloproliferative neoplasms: symptoms and management implications. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021;35(2):375-390.
4. Abu-Zeinah K, Saadeh K, Silver R, Scandura J, Abu-Zeinah G. Excess mortality in younger patients with myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma.* 2023;64(3):725-729.
5. Marchetti M, Ghirardi A, Masciulli A, Carobbio A, Palandri F, Vianelli N, et al. Second cancers in MPN: Survival analysis from an international study. *Am J Haematol.* 2020;95:295-301.
6. Poluben L, Puligandla M, Neuberg D, Bryke CR, Hsu Y, Shumeiko O, et al. Characteristics of myeloproliferative neoplasms in patients exposed to ionizing radiation following the Chernobyl nuclear accident. *Am J Haematol.* 2019;94:62-73.
7. Jayasuriya N, Kjaergaard A, Pedersen K, Sørensen A, Bak M, Larsen M, et al. Smoking, blood cells and myeloproliferative neoplasms: Meta-analysis and Mendelian randomization of 2·3 million people. *Br J Haematol.*
8. Duncombe A, Anderson L, James G, de Vocht F, Fritschi L, Mesa R, et al. Modifiable lifestyle and medical risk factors associated with myeloproliferative neoplasms. *Haemasphere.* 2020;4:e327.
9. Van Egeren D, Escabi J, Nguyen M, Liu S, Reilly CR, Patel S, et al. Reconstructing the Lineage Histories and Differentiation Trajectories of Individual Hematopoietic Stem Cells in JAK2-Mutant Myeloproliferative Neoplasms. *Blood* (2020) 136(Supplement 1):7–8. doi: 10.1182/blood-2020-141643
10. Stengel A, Baer C, Walter W, Meggendorfer M, Kern W, Haferlach T, et al. Mutational Patterns and Correlation to Chip-Related Mutations in Hematological Malignancies - A Study on Mutation Frequencies of 122 Genes in 28 Entities Including 3096 Cases. *Blood* (2020) 136(Supplement 1):37–8. doi: 10.1182/blood-2020-136288
11. Greenfield G, McMullin MF, Mills K. Molecular pathogenesis of the myeloproliferative neoplasms. *J Hematol Oncol.* 2021;14:1-18.
12. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia.* 2021;35(12):3339-51.



13. Lurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Baldini L. New perspectives on polycythemia vera: from diagnosis to therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5805.
14. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023;98(9):1465-1487.
15. Gangat N, Szuber N, Tefferi A. JAK2 unmutated erythrocytosis: 2023 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2023;98(6):965-981.
16. Accurso V, Santoro M, Raso S, Contrino AD, Casimiro P, Di Piazza F, et al. Splenomegaly impacts prognosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: A single center study. *Hematol Rep.* 2019;11(4):8281.
17. Szuber N, Mudireddy M, Nicolosi M, Penna D, Vallapureddy RR, Lasho T, et al. 3023 Mayo Clinic Patients With Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups. *Mayo Clin Proc.* 2019 Apr;94(4):599-610. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.08.022.
18. Smith CJ, Thomas JW, Ruan G, et al. A population-based study of outcomes in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in the United States from 2001 to 2015: comparison with data from a Mayo Clinic single institutional series. *Am J Hematol.* 2021;96(12):E464-E468.
19. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia.* 2021;35(12):3339-51.
20. Ronner L, Podoltsev N, Gotlib J, Heaney ML, Kuykendall AT, O'Connell C, et al. Persistent leukocytosis in polycythemia vera is associated with disease evolution but not thrombosis. *Blood.* 2020;135:1696–703.
21. Quintero Sierra Y, Hernández Veiries Y, Concepción Fernández Y, Hernández Padrón C, Macia Pérez I, Romero González A. Trombocitemia esencial en pacientes adultos: 10 años de experiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2023;39.
22. Petruk C, Mathias J. The Myeloproliferative Neoplasm Landscape: A Patient's Eye View. *Adv Ther.* 2020;37(5):2050-70.



23. Barrios A, Davila D, Fountain E, Cheng L, Verstovsek S, Rojas-Hernandez CM. Potential limitations of diagnostic standard codes to distinguish polycythemia vera and secondary erythrocytosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):4674.
24. Cuthbert D, Stein BL. Polycythemia vera-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *J Blood Med.* 2019;10:359-71.
25. Ahlstrand E, Samuelsson J, Lindgren M, Pettersson H, Liljeholm M, Ravn-Landtblom A, et al. Highly reduced survival in essential thrombocythemia and polycythemia vera patients with vascular complications during follow-up. *Eur J Haematol.* 2020;104(3):271-8.
26. Gerds AT, Mesa R, Burke JM, Grunwald MR, Stein BL, Squier P, et al. Association between elevated white blood cell counts and thrombotic events in polycythemia vera: analysis from REVEAL. *Blood.* 2024;143(16):1646-55.
27. Latifi Y, Moccetti F, Wu M, Xie A, Packwood W, Qi Y, et al. Thrombotic microangiopathy as a cause of cardiovascular toxicity from the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor ponatinib. *Blood.* 2019;133(14):1597-1606. *Blood* (2019) 133 (14): 1597–1606.
28. Kantarjian HM, Deininger MW, Abruzzese E, Apperley J, Cortes JE, Chuah C, et al. Efficacy and safety of ponatinib (PON) in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) who failed one or more second-generation (2G) tyrosine kinase inhibitors (TKIs): analyses based on PACE and Optic. *Blood.* 2020;136:43-4.
29. Jain P, Kantarjian H, Boddu PC, Noguera-González GM, Verstovsek S, Garcia-Manero G, et al. Analysis of cardiovascular and arteriothrombotic adverse events in chronic-phase CML patients after frontline TKIs. *Blood Adv.* 2019;3(6):851-861.
30. Januzzi JL, Garasic J, Kasner S, McDonald V, Petrie MC, Seltzer J, et al. An independent review of arterial occlusive events (AOEs) in the ponatinib (PON) phase II PACE trial (NCT01207440) in patients (pts) with Ph+ leukemia.
31. Cortes J. How to manage CML patients with comorbidities. *Hematology 2020, the American Society of Hematology Education Program Book.* 2020;2020(1):237-42.
32. Gambacorti-Passerini C, Coutre PL, Piazza R. The role of bosutinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Future Oncol.* 2020;16(2):4395-4408.



33. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood*. 2021;138(21):2042-2050.
34. Johnstone J, Thomas L. Chronic Eosinophilic Leukemia Presenting as Asthma. In: TP7. TP007 PULMONARY AND ALLERGY CASE REPORTS. American Thoracic Society; 2021. p. A1366-A1366.
35. Papadakis S, Liapis I, Papadimitriou SI, Spanoudakis E, Kotsianidis I, Liapis K. Approach to Acute Myeloid Leukemia with Increased Eosinophils and Basophils. *J Clin Med*. 2024;13(3):876.
36. Robak T, Puła A, Braun M, Robak E. Extramedullary and extranodal manifestations in chronic lymphocytic leukemia—an update. *Ann Hematol*. 2024;103(9):3369-3383.
37. Morales-Camacho RM, Caballero-Velázquez T, Borrero JJ, Bernal R, Prats-Martín C. Hematological Neoplasms with Eosinophilia. *Cancers*. 2024;16(2):337.
38. Kim AS, Pozdnyakova O. SOHO State of the Art Updates and Next Questions|Myeloid/Lymphoid Neoplasms with Eosinophilia and Gene Rearrangements: Diagnostic Pearls and Pitfalls. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22:643-651
39. Mittal N, Gupta R, Rahman K, Singh P, Panda I, Nityanand S. A case of paraneoplastic hyperleukocytosis closely mimicking chronic neutrophilic leukemia. *J Cancer Res Ther*. 2020;16(1):186-8.
40. Rumi, E., Trotti, C., Vanni, D., Casetti, I. C., Pietra, D., & Sant'Antonio, E. (2020). The genetic basis of primary myelofibrosis and its clinical relevance. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 8885.
41. Courtier F, Garnier S, Carbuccia N, Guille A, Adélaide J, Chaffanet M, et al. Targeted molecular characterization shows differences between primary and secondary myelofibrosis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2020;59(1):30-9.
42. Prakash S, Orazi A. How I diagnose primary myelofibrosis. *Am J Clin Pathol*. 2022;157(4):518-30.
43. Guy A, Bidet A, Ling C, Caumont C, Boureau L, Viallard JF, Parrens M. Novel findings of splenic extramedullary hematopoiesis during primary myelofibrosis, post-essential

thrombocytopenia, and post-polycythemia vera myelofibrosis. *Virchows Arch.* 2021;479(4):755-64.

44. Tefferi A, Gangat N, Pardanani A, Crispino JD. Myelofibrosis: genetic characteristics and the emerging therapeutic landscape. *Cancer Res.* 2022;82(5):749-63.

