

Puntos clave

- La mielofibrosis (MF) es un tipo de cáncer de la médula ósea muy poco común. Forma parte de un grupo de tipos de cáncer de la sangre relacionados que se conocen como “neoplasmas mieloproliferativos” (MPN, por sus siglas en inglés), en los que las células de la médula ósea, productoras de las células sanguíneas, se desarrollan y funcionan de forma anormal. La formación resultante de tejido fibroso cicatricial provoca anemia seria, debilidad, fatiga e inflamación del bazo y del hígado.
- La MF es un tipo de leucemia crónica que puede aparecer por sí sola (mielofibrosis primaria) o como resultado de otro trastorno de la médula ósea. Otros tipos de MPN que pueden progresar a la mielofibrosis incluyen la policitemia vera y la trombocitemia esencial.
- La MF se presenta cuando ocurre una mutación genética en las células madre de la sangre. La causa de la mutación genética se desconoce. Entre el 50 y el 60 por ciento de las personas con MF presentan una mutación en el gen Janus quinasa 2 (*JAK2*). Los investigadores están investigando otras posibles mutaciones genéticas que pudieran ser responsables de la MF.
- La MF generalmente se desarrolla lentamente y algunas personas pueden vivir sin síntomas durante años. Otras, sin embargo, pueden empeorar en forma progresiva y requerir tratamiento. En ambos casos, los pacientes deben ser observados con regularidad.
- El objetivo del tratamiento para la mayoría de los pacientes con MF es aliviar los síntomas y reducir el riesgo de complicaciones. Los tratamientos incluyen transfusiones de sangre, quimioterapia, radioterapia o extirpación del bazo (esplenectomía), fármacos para tratar la anemia, y alotrasplante de células madre. Ruxolitinib (Jakafi™) es el primer fármaco aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para tratar los síntomas de la MF, debido a que se ha demostrado que reduce varios síntomas relacionados con la MF y controla la inflamación del bazo. Se están estudiando otros nuevos tratamientos potenciales para la MF en ensayos clínicos.
- El alotrasplante de células madre (ASCT, por sus siglas en inglés) es la única cura potencial para la MF. Este tratamiento presenta un riesgo notable de efectos secundarios potencialmente mortales. El ASCT no es una buena opción de tratamiento para la mayoría de las personas con MF debido a la edad, el avance de la enfermedad u otros problemas médicos.

Introducción

La mielofibrosis (MF) pertenece a un grupo de tipos de cáncer de la sangre estrechamente relacionados, conocidos como “neoplasmas mieloproliferativos” (MPN, por sus siglas en inglés), en los que las células de la médula ósea productoras de células sanguíneas del cuerpo se desarrollan y funcionan de forma anormal. El resultado es la formación de tejido fibroso (cicatricial) excesivo en la médula ósea, que puede provocar anemia seria, debilidad, fatiga e inflamación del bazo y del hígado.

La MF puede aparecer por sí sola, llamada “mielofibrosis primaria” o como una progresión de otras enfermedades de la médula ósea. Otros neoplasmas mieloproliferativos que pueden progresar a la mielofibrosis incluyen la policitemia vera (PV) y la trombocitemia esencial (ET, por sus siglas en inglés). Entre el 10 y el 15 por ciento de los casos de MF comienzan ya sea como policitemia vera o como trombocitemia esencial. La mielofibrosis también se conoce con varios otros nombres, incluidos metaplasia mioide agnogénica, mielofibrosis idiopática crónica, mioesclerosis con metaplasia mioide y mielofibrosis idiopática.

Esta hoja informativa incluye información sobre el diagnóstico, el tratamiento y los resultados esperados de la mielofibrosis, así como información sobre los nuevos tratamientos que se están investigando en ensayos clínicos y recursos de apoyo.

Acerca de la mielofibrosis

La mielofibrosis es un cáncer de la médula ósea muy poco común donde la médula ósea es reemplazada por tejido fibroso (cicatricial). La médula ósea es el tejido blando y graso que se encuentra en el interior de los huesos. El cáncer se presenta cuando ocurre una mutación en el ADN de una sola célula madre hematopoyética (productora de sangre). Las células madre de la sangre pueden reproducirse y dividirse en múltiples células especializadas que componen la sangre. A medida que la célula sanguínea mutada se duplica y divide, transmite la mutación a nuevas células. Eventualmente, esta producción de células anormales supera la capacidad de la médula ósea de producir suficientes células sanguíneas normales, entre ellas

- Glóbulos rojos, que transportan el oxígeno a los tejidos
- Glóbulos blancos, que combaten las infecciones
- Plaquetas, que ayudan a coagular la sangre.

Cuando la médula ósea no puede producir suficientes células sanguíneas sanas, el resultado puede ser una anemia seria, debilidad, dolor en los huesos, fatiga y aumento del riesgo de contraer infecciones. La proliferación anormal de las células productoras de sangre también puede tener lugar fuera de la médula ósea, lo que se llama “hematopoyesis extramedular”, en órganos tales como el hígado, el bazo, los pulmones,

los ganglios linfáticos y la columna vertebral, provocando inflamación.

Una característica importante y constante de la MF es la producción excesiva de “megacariocitos”, el término que se usa para referirse a las células gigantes de la médula ósea que se dividen en fragmentos y producen de cientos a miles de plaquetas. Las plaquetas son pequeñas células sanguíneas (que comprenden aproximadamente una décima parte del volumen de los glóbulos rojos) que se adhieren al sitio de una lesión de los vasos sanguíneos y forman un tapón para sellar el vaso sanguíneo lesionado, a fin de detener el sangrado. Normalmente, se producen plaquetas nuevas para reemplazar a las plaquetas usadas en el cuerpo. En la MF, se producen megacariocitos adicionales, lo cual tiene como resultado la liberación de demasiadas plaquetas en la sangre y sustancias químicas llamadas “citocinas” en la médula. Las citocinas estimulan la producción de tejido fibroso en la médula. Paradójicamente la cantidad de megacariocitos puede volverse tan anormal que, en algunos pacientes, disminuye la producción de plaquetas.

La MF ocurre en aproximadamente 1.5 de cada 100,000 personas en los Estados Unidos anualmente. La enfermedad afecta tanto a los hombres como a las mujeres, y generalmente se diagnostica en personas de más de 50 años. Sin embargo, la MF puede aparecer a cualquier edad.

Aproximadamente el 50 por ciento de las personas con MF presentan una mutación (un cambio en su ADN) llamada “V617F *JAK2*”, que se encuentra en el gen *JAK2*. La mutación del gen provoca una señalización anormal en la ruta del JAK, la cual regula la producción de células sanguíneas. Esta desregulación de la ruta del JAK puede causar inflamación del bazo (esplenomegalia) y otras complicaciones serias, tales como un conteo bajo de plaquetas y anemia seria. Entre el 5 y el 10 por ciento de los pacientes con MF tendrán una mutación genética de leucemia mieloproliferativa (*MPL*, por sus siglas en inglés) que también afecta la ruta de señalización del JAK.

Además, se encontraron mutaciones en el gen *TET2* en de 5 a 15 por ciento de los pacientes con neoplasmas mieloproliferativos. Los científicos están investigando la función que las mutaciones *TET2*, y otras mutaciones genéticas en otras rutas de señalización, puedan tener en la aparición de la MF.

No se conoce el motivo por el que ocurren estas mutaciones genéticas en la MF. Es posible que la exposición a petroquímicos, como el benceno y el tolueno, y la radiación ionizante puedan aumentar el riesgo de presentar cáncer. Pero solamente una pequeña porción de las personas expuestas a estos químicos presentan MF. Una teoría acerca de la razón por la que algunas personas presentan MF es que han heredado genes que limitan su capacidad de eliminar la toxicidad de las sustancias causantes. La MF no es una enfermedad hereditaria. No hay un método conocido para la prevención.

Signos y síntomas

La MF por lo general se desarrolla lentamente. En las primeras etapas, muchas personas (aproximadamente un tercio) no presentan síntomas de la enfermedad. Sin embargo, a medida que aumenta la alteración de la producción de células sanguíneas normales, las personas tal vez presenten los siguientes signos y síntomas:

- Cansancio, debilidad y falta de aliento, generalmente debido a los conteos bajos de glóbulos rojos (anemia)
- Dolor o una sensación de llenura por debajo de las costillas en el lado izquierdo, como resultado de la inflamación del bazo (esplenomegalia)
- Inflamación del hígado.
- Piel pálida
- Sangrado o moretones que se presentan con facilidad, como resultado de un conteo bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- Sudoraciones nocturnas excesivas
- Fiebre
- Infecciones frecuentes debido a un conteo bajo de glóbulos blancos (neutropenia)
- Dolor óseo o articular
- Disminución de peso.

Cuidados paliativos

Hay varias terapias paliativas que se pueden emplear para ayudar a controlar la anemia, la inflamación del bazo u otros síntomas de la MF de un paciente. Estas terapias se describen a continuación.

Anemia. El reemplazo de nutrientes que estimulan la producción de glóbulos rojos, como el hierro, el ácido fólico y la vitamina B₁₂, puede ayudar a reducir la anemia. Los siguientes tratamientos también se usan para la anemia relacionada con la mielofibrosis. Algunos pueden tener efectos secundarios potencialmente serios, por lo tanto es importante hablar con su médico sobre sus opciones.

- Transfusiones de sangre: las transfusiones de sangre periódicas pueden aumentar el conteo de glóbulos rojos y reducir los síntomas de anemia, incluidos la fatiga y la debilidad.
- Terapia de andrógenos: incluye fármacos como el esteroide anabólico danazol, administrado por vía oral. Aunque tomar una versión sintética de hormonas masculinas (andrógenos) puede ayudar a desarrollar la producción de glóbulos rojos, y por lo tanto, mejorar la anemia, la terapia presenta algunos riesgos, por ejemplo, daño al hígado, efectos masculinizantes en mujeres, y desarrollo de células de cáncer de próstata en hombres.
- Eritropoyetina: esta terapia, una hormona que estimula la producción de glóbulos rojos, administrada por inyección intravenosa (IV) o inyección subcutánea, también se puede usar para tratar la anemia.
- Glucocorticoides (también conocidos como “corticoesteroides” o “esteroides”): esta terapia, administrada por vía oral, también se puede usar para tratar la anemia.

- Quimioterapia: hidroxiurea (Hydrea®), administrada por vía oral. Cladribina (Leustatin®) se administra por vía intravenosa (IV).
- Inmunomoduladores (IMiDs): interferón, administrado por inyección intramuscular o subcutánea, así como talidomida (Thalomid®) y lenalidomida (Revlimid®), ambos administrados por vía oral, están aprobados por la FDA para el tratamiento del mieloma, un tipo de cáncer de la sangre, y se están usando para el tratamiento de la anemia en pacientes con MF. Otra forma de IMiD, la pomalidomida (Actimid®), administrada por vía oral, también está mostrando resultados positivos en estudios clínicos para el tratamiento de la anemia relacionada con la mielofibrosis. La pomalidomida también se está estudiando en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con mieloma.

Inflamación del bazo. Hay varias opciones para manejar los efectos dolorosos de un bazo inflamado (esplenomegalia) causado por la MF, entre ellas

- Extirpación quirúrgica del bazo (esplenectomía): se puede considerar la extirpación del bazo si otras formas de terapia no han reducido el dolor o las complicaciones asociadas con la inflamación del bazo. Sin embargo, se debe tener en cuenta los beneficios y los riesgos de este procedimiento antes de tomar una decisión. Los beneficios incluyen una reducción de los síntomas, la disminución de la hipertensión portal (vea la sección *Complicaciones* a continuación) y menor necesidad de recibir transfusiones de glóbulos rojos. Los pacientes con MF que se someterán a una esplenectomía deben ser evaluados antes de la cirugía, y luego observados posteriormente debido al aumento del riesgo de complicaciones de sangrado, incluidas la formación de coágulos que pueden provocar un derrame cerebral o embolia pulmonar; infección; inflamación del hígado; y aumento del conteo de plaquetas.
- Quimioterapia: hidroxiurea (Hydrea®)
- Inmunomoduladores (IMiD): interferón, talidomida (Thalomid®) y lenalidomida (Revlimid®)
- Un inhibidor del JAK: Ruxolitinib (Jakafi™), administrado por vía oral, es el primer fármaco para la MF que ha sido aprobado por la FDA debido a que se ha demostrado que reduce varios de los síntomas relacionados con la MF y controla la inflamación del bazo (vea la sección *Tratamiento* en la página 4).
- Radioterapia: la radioterapia usa rayos de alta energía, como los rayos X, para destruir las células cancerosas. Cuando otros métodos de tratamiento han fallado y la extirpación quirúrgica del bazo no es una opción viable, se puede usar la radioterapia para ayudar a reducir el tamaño del bazo.

Complicaciones

A medida que la MF progresa, pueden surgir complicaciones.

- Hipertensión portal: el aumento del flujo sanguíneo desde un bazo inflamado puede provocar presión sanguínea alta dentro de la vena porta, que lleva sangre del bazo al hígado. Esto puede forzar un exceso de sangre hacia las venas más pequeñas en el estómago y el esófago, provocando potencialmente que las venas se rompan y sangren.
- Hematopoyesis extramedular: la formación de células sanguíneas fuera de la médula ósea, llamada “hematopoyesis extramedular”,

puede crear acumulaciones (tumores) de las células sanguíneas en desarrollo en otras áreas del cuerpo. Estos tumores pueden causar problemas tales como sangrados en el sistema gastrointestinal, toser o escupir sangre, compresión de la médula espinal o convulsiones.

- Endurecimiento e inflamación del tejido óseo: la mielofibrosis puede causar endurecimiento de la médula ósea e inflamación del tejido conjuntivo que rodea los huesos, provocando dolor serio y sensibilidad en los huesos y articulaciones.
- Gota: debido a que la MF hace que el cuerpo aumente la producción de ácido úrico, un producto secundario de la descomposición de las purinas (una sustancia que se encuentra naturalmente en el cuerpo), se pueden formar depósitos de cristales de ácido úrico en forma de aguja en las articulaciones, causando dolor e inflamación articular (gota).
- Leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés): en aproximadamente el 12 por ciento de los pacientes con mielofibrosis, la MF se transformará en AML, un tipo de cáncer de la sangre y la médula ósea que progresa rápidamente.

Diagnóstico

Un diagnóstico de MF se realiza según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En las personas que no presentan síntomas, se puede sospechar MF cuando un examen médico de rutina revela inflamación del bazo y resultados anormales en las pruebas de sangre. Los resultados de una prueba de sangre (conteo completo de células sanguíneas o CBC, por sus siglas en inglés) que sugieren un diagnóstico de MF a menudo incluyen

- Una disminución del conteo de glóbulos rojos hasta un nivel menor de lo normal (anemia)
- Un aumento del conteo de glóbulos blancos, dentro de los límites normales
- Un aumento del conteo de plaquetas, por encima del límite superior normal (en alrededor de un tercio de los pacientes),
- Una disminución del conteo de plaquetas de leve a moderada, por debajo del límite inferior normal (en alrededor de un tercio de los pacientes)

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

- Glóbulos rojos en forma de lágrima, y glóbulos rojos y blancos inmaduros en la sangre (detectados al examinar las células sanguíneas al microscopio)
- Plaquetas gigantes, una formación anormal de las plaquetas y micromegacariocitos circulantes (las células de la médula ósea responsables de la producción de las plaquetas)
- Niveles elevados en el suero de ácido úrico, deshidrogenasa láctica (LDH, por sus siglas en inglés), fosfatasa alcalina y bilirrubina
- Niveles disminuidos en el suero de albúmina, colesterol total y lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés).

Debido a que hay muchas otras enfermedades de la sangre, como la leucemia y el linfoma que pueden provocar fibrosis de la médula ósea, para confirmar un diagnóstico de MF, también pueden realizarse las siguientes pruebas.

- Pruebas de imágenes: se pueden usar ecografías para determinar el tamaño del bazo. Se pueden usar pruebas de resonancia magnética (“MRI” en inglés) para identificar cambios en la médula ósea que indiquen la presencia de MF.
- Examen de médula ósea: los resultados de la aspiración y biopsia de médula ósea pueden confirmar un diagnóstico de MF. En estos procedimientos (realizados generalmente a la misma vez), se extrae una pequeña cantidad de hueso y médula ósea y luego un hematopatólogo (un médico que se especializa en evaluar células, tejidos y órganos para diagnosticar una enfermedad) la examina al microscopio. Estudiar los componentes genéticos de las células de la médula ósea puede mostrar mutaciones en las células, que puede ayudar a eliminar otros tipos de trastornos de la médula ósea que se pueden considerar. Por ejemplo, la ausencia del cromosoma Philadelphia, o la traslocación *BCR/ABL* tienen como resultado descartar la leucemia mieloide crónica (CML). También se puede usar una muestra de sangre o de médula ósea para realizar una prueba llamada “cariotipo”. En esta prueba, se usa un microscopio para examinar el tamaño, la forma y el número de cromosomas en un muestreo de células. Los resultados del cariotipo pueden ser útiles para tomar ciertas decisiones con respecto al tratamiento.
- Pruebas genéticas: se puede analizar en un laboratorio una muestra de sangre o de médula ósea para buscar mutaciones genéticas, como por ejemplo la mutación *JAK2*, que está presente en del 50 al 60 por ciento de los pacientes con MF.

Planificación del tratamiento

Algunos médicos utilizan un sistema de puntaje pronóstico para planificar una estrategia de tratamiento para un paciente, adaptada a los factores de riesgo, que podría incluir la observación solamente, Jakafi, terapias de investigación (por ejemplo, otros inhibidores de JAK, pomalidomida), farmacoterapia (tratamiento con medicamentos); alotrasplante de células madre, esplenectomía o radioterapia. Un modelo es el Sistema Dinámico Internacional de Puntaje Pronóstico (DIPSS, por sus siglas en inglés), que clasifica el riesgo como bajo (sin factores de riesgo), intermedio-1 (un factor de riesgo), intermedio-2 (2 ó 3 factores de riesgo) y alto (4 o más factores de riesgo). Los factores independientes de riesgo incluyen trombocitopenia, anemia, necesidad de transfusión de glóbulos rojos, edad mayor de 65 años, leucocitosis (conteo alto de glóbulos blancos), cariotipo desfavorable, circulación de células blásticas y síntomas generales (por ejemplo, disminución de peso superior al 10 por ciento en el año anterior, fiebre de origen desconocido, o sudoración excesiva que persiste por más de un mes).

La situación médica de cada paciente es diferente y debe ser evaluada individualmente por un oncólogo que se especialice en el tratamiento de cáncer de la sangre. Es importante para usted y para los miembros de su equipo de profesionales médicos hablar sobre todas las opciones de tratamiento, incluyendo tratamientos que se están estudiando en ensayos clínicos.

Para obtener más información sobre cómo escoger un médico o centro de tratamiento, consulte la publicación gratuita de LLS *Selección de un especialista en cáncer de la sangre o de un centro de tratamiento*.

Tratamiento

Actualmente no existe una farmacoterapia (tratamiento con medicamentos) que pueda curar la MF. Un alotrasplante de células madre (vea *Trasplante de células madre* en la página 5) es la única cura potencial para la MF. El procedimiento es riesgoso para pacientes con MF de mayor edad que también pueden tener otros problemas médicos, y por lo tanto el alotrasplante de células madre por lo general es adecuado sólo para un pequeño subgrupo de pacientes más jóvenes, en general menos del 5 por ciento de los pacientes con MF.

Los pacientes sin síntomas que no presentan signos de anemia, inflamación del bazo u otras complicaciones normalmente no reciben tratamiento. Algunas personas permanecen estables y sin síntomas por muchos años. Sin embargo, es necesario observar atentamente a estos pacientes a través de chequeos médicos y exámenes regulares para detectar cualquier signo o síntoma de progresión de la enfermedad.

Farmacoterapias

- Inhibidores de la quinasa asociada con Janus (JAK, por sus siglas en inglés): esta clase de medicamento inhibe a las enzimas llamadas “JAK1” y “JAK2”, que participan en la producción de células sanguíneas. El ruxolitinib (Jakafi™), administrado por vía oral, es el primer inhibidor JAK y el único aprobado actualmente por la FDA para tratar algunos síntomas y signos de la MF, incluyendo la inflamación del bazo, sudoraciones nocturnas, picazón y dolor óseo y muscular. Se indica para el tratamiento de pacientes con mielofibrosis de riesgo intermedio o alto, incluyendo la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis posterior a la policitemia vera y la mielofibrosis posterior a la trombocitemia esencial. Los efectos secundarios más comunes que afectan las células sanguíneas son la trombocitopenia (disminución del conteo de plaquetas hasta un nivel menor de lo normal) y la anemia. Otros efectos secundarios comunes incluyen moretones, mareo y dolor de cabeza. Los pacientes deberían ser conscientes de que, después de dejar de tomar Jakafi, los signos y síntomas de la mielofibrosis probablemente regresen. Ha habido casos aislados de pacientes que dejaron de utilizar Jakafi durante el curso de enfermedades intervinientes agudas, después de lo cual el curso clínico del paciente continuó empeorando. No se ha establecido si la interrupción de la terapia contribuyó al curso clínico de estos pacientes. Cuando se interrumpe la terapia con Jakafi por razones aparte de la trombocitopenia, se puede considerar una reducción gradual de la dosis de Jakafi.

Para obtener más detalles, consulte la información completa sobre la prescripción de Jakafi en www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202192lbl.pdf (en inglés), o comuníquese con un especialista en información de LLS.

- **Quimioterapia:** las quimioterapias convencionales destruyen las células cancerosas que se dividen rápidamente. Estos tratamientos también pueden afectar a las células sanas que se dividen rápidamente, como las células que forman las uñas y el pelo, las células que revisten el tracto intestinal y las células madre que producen las células sanguíneas. Algunas quimioterapias sistemáticas para el tratamiento de los síntomas de MF incluyen
 - Cladribina (Leustatin®): esta quimioterapia, administrada por vía intravenosa (IV), es un análogo de la purina que interfiere con la capacidad de las células de procesar el ADN. Ayuda a reducir los síntomas de anemia en los pacientes con MF.
 - Hidroxiurea (Hydrea®): este fármaco quimioterapéutico común, administrado por vía oral, se utiliza para reducir el número de síntomas de MF, así como conteos altos de plaquetas y glóbulos blancos, inflamación del bazo, sudoraciones nocturnas y disminución de peso.
- **Inmunomoduladores (IMiDs):** los fármacos en esta clase actúan contra las células cancerosas afectando las funciones del sistema inmunitario. Dos tipos de IMiDs, la talidomida (Thalomid®) y la lenalidomida (Revlimid®), ambos administrados por vía oral, se utilizan para tratar la anemia en pacientes con MF. Se han informado respuestas favorables para la talidomida en del 20 al 60 por ciento de los pacientes con MF. Otro IMiD, la pomalidomida (Actimid®), también administrada por vía oral, está mostrando resultados positivos en estudios clínicos para el tratamiento de la anemia relacionada con la mielofibrosis. La pomalidomida también se está estudiando en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con mieloma. El interferón alfa (Intron®A, Roferon-A®), administrado por inyección intramuscular o subcutánea, es una versión sintética de una sustancia producida por las células del cuerpo para combatir infecciones y tumores. Se ha usado para tratar la inflamación del bazo, el dolor óseo y un conteo alto de plaquetas en pacientes seleccionados con MF.
- **Terapia con andrógenos (Oximetolona [Anadrol-50®], danazol):** estos fármacos, ambos administrados por vía oral, son versiones sintéticas (análogos) de las hormonas masculinas y pueden promover la producción de glóbulos rojos. Se usan para aliviar los síntomas de la anemia seria. Uno de cada tres pacientes aproximadamente logra mejoras de la anemia con el tratamiento con andrógenos. Debido a los efectos tóxicos de los andrógenos en el hígado, el tratamiento con estos fármacos incluye el uso de pruebas de sangre y ecografías para observar las funciones hepáticas. Los andrógenos quizás causen el crecimiento de vello facial u otros efectos masculinizantes en mujeres.
- **Eritropoyetina recombinante (Epogen®, Procrit®):** este tratamiento, administrado por inyección intravenosa (IV) o inyección subcutánea, ayuda a regular la producción de glóbulos rojos. Sin embargo, la respuesta para los síntomas relacionados con la anemia ha sido limitada en pacientes con MF.
- **Glucocorticoides (conocidos también como “corticoesteroides” o “esteroides”):** los glucocorticoides, tales como la prednisona, administrada por vía oral, son compuestos esteroides que se usan en el tratamiento de muchos problemas médicos y pueden beneficiar a los pacientes con MF con anemia seria. Uno de cada tres pacientes aproximadamente logran mejoras de la anemia con el tratamiento con prednisona.
- **Bifosfonatos (pamidronato disódico [Aredia®], ácido zoledrónico [Zometa®]):** los bifosfonatos son una clase de fármacos que previenen la insuficiencia ósea en pacientes con cáncer, y pueden aliviar el dolor óseo y mejorar los conteos sanguíneos en los pacientes con MF. Estos dos fármacos se administran por vía intravenosa (IV).
- **Clorhidrato de anagrelida (Agrylin®):** este fármaco, que se administra por vía oral, se puede usar para tratar pacientes que tienen un conteo muy alto de plaquetas, especialmente después de la extirpación del bazo (“esplenectomía”).

Para obtener información sobre los efectos secundarios, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *La farmacoterapia y el manejo de los efectos secundarios*, y el sitio web de la FDA con información sobre los fármacos en www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/default.htm (en inglés).

Radioterapia

La radioterapia puede resultar útil para un pequeño número de pacientes como tratamiento de la inflamación del bazo, el dolor en los huesos y los tumores extramedulares.

Esplenectomía

El bazo puede extirparse quirúrgicamente si está muy inflamado y causa un conteo muy bajo de plaquetas, un caso serio de anemia o hipertensión portal. La decisión de realizar una esplenectomía se hace evaluando los beneficios y los riesgos para un paciente particular. Los pacientes con MF que se someterán a una esplenectomía deben ser evaluados antes de la cirugía y luego observados posteriormente debido al aumento del riesgo de complicaciones de sangrados, incluidas la formación de coágulos que pueden provocar un derrame cerebral o una embolia pulmonar, las infecciones, la inflamación del hígado, y un aumento del conteo de plaquetas.

Trasplante de células madre

El alotrasplante de células madre (ASCT, por sus siglas en inglés) es el único tratamiento actual que tiene el potencial de curar la mielofibrosis, pero también conlleva un riesgo alto de efectos secundarios potencialmente mortales para la mayoría de los pacientes con MF. En este procedimiento, el paciente recibe dosis altas de quimioterapia o radioterapia para destruir la médula ósea enferma. Luego se infunden en el paciente células madre hematopoyéticas (productoras de sangre) sanas de un donante compatible (un hermano o hermana, o un familiar cuyas células madre son “compatibles” con las del paciente). Las células sanas trasplantadas se dirigen a la médula ósea del paciente, reemplazando a las células madre defectuosas. Las nuevas células proliferan y crean un suministro de glóbulos rojos, glóbulos blancos (incluyendo células inmunitarias) y plaquetas.

La mayoría de los pacientes con MF son de mayor edad y a menudo tienen otros problemas médicos que pueden perjudicar la función de los órganos. Las personas mayores también tienen más probabilidades de presentar otros problemas médicos, presentar complicaciones causadas por el tratamiento y tener una menor tolerancia a los efectos acumulativos de la quimioterapia intensiva y la radioterapia necesitadas antes del trasplante. Sin embargo, estas son generalizaciones. El alotrasplante de células madre es una opción para las personas mayores cuando sea adecuado desde el punto de vista médico. Si un paciente es candidato o no para un trasplante se determina según las indicaciones médicas y la disponibilidad de un donante. No existe una edad máxima específica para recibir un trasplante de células madre.

El alotrasplante de células madre de intensidad reducida o “no mieloablatoivo” es un tipo de trasplante que utiliza dosis más bajas de quimioterapia o radioterapia, y se está usando para tratar a algunos pacientes con leucemia, linfoma o mieloma. En comparación con un ASCT estándar, en un trasplante de intensidad reducida se administra dosis más bajas de fármacos de quimioterapia y/o radioterapia al paciente en preparación para el trasplante. El éxito del trasplante de intensidad reducida es resultado del efecto injerto contra tumor de las células madre del donante, más que a las dosis altas de quimioterapia. Este enfoque puede beneficiar a los pacientes de edad avanzada, a los pacientes más enfermos y a otros pacientes seleccionados. Los trasplantes de intensidad reducida se realizan actualmente con resultados que son cada vez más alentadores para los pacientes con MF.

Hable con su médico para saber si un trasplante de células madre es una opción de tratamiento para usted. Para obtener más información sobre el trasplante de células madre, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Trasplante de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Efectos secundarios del tratamiento para pacientes con MF

Los efectos secundarios del tratamiento dependerán de muchos factores incluyendo el tipo de tratamiento y la dosis, la edad del paciente y los problemas médicos coexistentes. La terapia puede inducir fatiga, náuseas, fiebre, escalofríos, mareos, falta de aliento, neuropatía periférica (cosquilleo, ardor, adormecimiento o dolor en las manos o los pies), caída temporal del cabello y otros efectos secundarios.

Es importante controlar los efectos secundarios. Si tiene alguna preocupación en cuanto a los efectos secundarios, hable con su médico para obtener ayuda. La mayoría de los efectos secundarios son temporales y se resuelven al concluir el tratamiento. Para obtener información sobre fármacos específicos, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *La farmacoterapia y el manejo de los efectos secundarios*, y el sitio web de la FDA con información sobre los fármacos en www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/default.htm (en inglés).

Tratamientos en investigación

El descubrimiento de la mutación del gen *JAK2* en 2005 llevó a ensayos clínicos sobre varios inhibidores del *JAK2* o *JAK1/JAK2* en el tratamiento de la MF. La mutación del *JAK2* es una de varias mutaciones que se cree que juegue un papel en el desarrollo de la MF. Además de la cantidad de inhibidores del JAK que se están evaluando en estudios clínicos, otros inhibidores de rutas también se están estudiando en ensayos clínicos de fase temprana.

Los pacientes tienen la oportunidad de participar en ensayos clínicos si sus médicos consideran que los enfoques nuevos se justifican. Estos ensayos, realizados según rigurosas pautas, ayudan a los investigadores a determinar los efectos beneficiosos y los posibles efectos secundarios adversos de los tratamientos nuevos. También se están realizando estudios para evaluar indicaciones nuevas de las terapias que ya han sido aprobadas para el tratamiento de otros tipos de cáncer o enfermedades. Para obtener más información sobre los ensayos clínicos, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Los ensayos clínicos para el cáncer de la sangre*, o visite www.LLS.org/clinicaltrials (en inglés).

Algunas clases de terapias y medicamentos nuevos en fase de investigación médica incluyen

- Inhibidores de JAK dirigidos a las rutas anormales de señalización causadas por una mutación específica en el gen *JAK2*. Varios inhibidores de JAK se estudian ahora en ensayos clínicos y están mostrando eficacia para reducir la inflamación del bazo y mejorar la anemia y otros síntomas como las sudoraciones nocturnas y la fatiga. Estos posibles tratamientos incluyen CYT387, SAR302503 (TG101348), AZD1480, CEP-701, SB1518 y LY2784544.
- Los inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC) juegan un papel importante en la regulación de la expresión del gen. Estos inhibidores de la HDAC se estudian actualmente en estudios clínicos para la MF: panobinostat (LBH589), givinostat (ITF2357) y vorinostat (Zolinza®), que está aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T.
- Los fármacos inmunomoduladores (IMiDs) son una clase de fármacos que actúan contra las células cancerosas afectando las funciones del sistema inmunitario. Se están investigando tres IMiDs en el tratamiento de los pacientes con MF. Estos son talidomida (Thalomid®) y lenalidomida (Revlimid®), que son aprobados por la FDA para el tratamiento de pacientes con mieloma, y pomalidomida (Actimid®), que actualmente se está estudiando en ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con mieloma. En estudios sobre pacientes con MF, la talidomida se ha asociado con mejoras en la anemia, en el conteo de plaquetas, en la inflamación del bazo, y en síntomas tales como sudoraciones nocturnas, debilidad, fatiga y dificultad para respirar. Revlimid es activo en el tratamiento de la anemia, la trombocitemia, la inflamación del bazo y la fibrosis de la médula ósea. Actimid parece ser eficaz en el tratamiento de la anemia y en la mejora de los conteos bajos de plaquetas. Los pacientes que toman Thalomid o Revlimid deben ser observados de cerca para detectar síntomas de neuropatía periférica (una sensación de cosquilleo o ardor en las manos y los pies) y mielosupresión

(una disminución de la producción de células sanguíneas). Estos efectos secundarios son menos frecuentes en pacientes que reciben Actimid, y se vinculan con dosis más altas del fármaco.

Resultados del tratamiento

El pronóstico (el resultado probable de una enfermedad) varía ampliamente entre los pacientes con MF. Los factores de riesgo asociados con el pronóstico de cada paciente se evalúan en forma individual. Mientras que la mediana de la supervivencia para las personas con MF es de 3.5 a 5.5 años, las personas menores de 55 años de edad con buenos factores pronósticos tienen una mediana de la supervivencia de 11 años. Sin embargo, algunas personas pueden sobrevivir por décadas después de recibir un diagnóstico. Es importante saber que los datos sobre resultados pueden mostrar cómo los grupos de personas con MF han respondido al tratamiento, pero no pueden indicar cómo responderá una persona en particular. Por estos motivos, a todos los pacientes se recomienda que consulten a sus médicos para obtener información sobre la supervivencia.

Si bien no hay un sistema de estadificación para la MF, el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS, por sus siglas en inglés) utiliza los siguientes cinco factores de riesgo para estimar la supervivencia a partir del momento del diagnóstico:

- Edad: 65 años o mayor
- Anemia: nivel de hemoglobina menor que 10 gramos por decilitro (g/dL)
- Síntomas: tales como fiebre, sudoraciones nocturnas o disminución de peso
- Leucocitosis: un conteo elevado de glóbulos blancos de más de 30,000/microL
- Células blásticas sanguíneas circulantes: al menos 1 por ciento

Según el IPSS, los pacientes sin ninguna de estas características adversas, excluyendo la edad, tienen una mediana de la supervivencia de más de diez años. La presencia de cualquier par de las características adversas anteriores reduce la mediana de la supervivencia a menos de tres años.

Agradecimiento

LLS expresa su gratitud a

Ayalew Tefferi, MD

Profesor de Medicina y Hematología
Mayo Clinic, Rochester, MN

y

MPN Research Foundation y MPN Education Foundation

por su revisión de la versión en inglés de esta hoja informativa, y sus importantes contribuciones al material presentado en la publicación.

Estamos aquí para ayudar

LLS es la organización voluntaria de salud más grande del mundo, dedicada a financiar la investigación médica, la educación y los servicios para los pacientes con cáncer de la sangre. LLS tiene oficinas comunitarias en todo el país y en Canadá. Para localizar la oficina de LLS en su comunidad, ingrese su código postal donde dice “Find your Chapter” en www.LLS.org/espanol o póngase en contacto con

The Leukemia & Lymphoma Society

1311 Mamaroneck Avenue
White Plains, NY 10605
Especialistas en información: (800) 955-4572
Correo electrónico: infocenter@LLS.org

Las personas que llaman pueden hablar directamente con un especialista en información de lunes a viernes, de 9 a.m. a 6 p.m., hora del Este. También es posible ponerse en contacto con un especialista en información de 10 a.m. a 5 p.m., hora del Este, haciendo clic en “Live Chat” en www.LLS.org, o enviando un correo electrónico. Los especialistas en información pueden responder a preguntas generales sobre el diagnóstico y las opciones de tratamiento, ofrecer orientación y apoyo, y ayudar con búsquedas de ensayos clínicos sobre la leucemia, el linfoma, el mieloma, los síndromes mielodisplásicos y los neoplasmas mieloproliferativos. El sitio web de LLS ofrece información sobre cómo encontrar un ensayo clínico, que incluye un hiperenlace para “TrialCheck”, un servicio de búsqueda de ensayos clínicos por Internet (en inglés).

LLS también ofrece publicaciones gratuitas que se pueden pedir visitando a www.LLS.org/espanol/materiales o llamando al (800) 955-4572.

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma y la Fundación de Investigación sobre los MPN están colaborando para avanzar las terapias para pacientes con mielofibrosis a través de “MF Challenge”, una asociación que financia subvenciones de concepto para aumentar la comprensión científica, con el fin de desarrollar nuevos tratamientos para los pacientes con MF.

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) forma parte de la Coalición MPN, que

incluye a CancerCare, Inc., Cancer Support Community, MPN Education Foundation, MPN Research Foundation y National Organization for Rare Disorders. La coalición se formó para ofrecer un foro de comunicación y acción sobre las necesidades y los desafíos de las personas que viven con una neoplasia mieloproliferativa (MPN, por sus siglas en inglés).

Otros recursos

Entérese del progreso en los tratamientos para pacientes con mielofibrosis a través de la transmisión por Internet de LLS llamada *Advances in Blood Cancers: Update on Treatment for Myelofibrosis* (en inglés). Para tener acceso a esta transmisión por Internet, visite www.LLS.org/webcasts (en inglés).

La Coalición MPN desarrolló un calendario para pacientes con mielofibrosis llamado *Tracking Your Myelofibrosis Symptoms: Playing an Active Role in Your Health* (en inglés). Puede pedir una copia llamando a nuestros especialistas en información.

La organización Cancer Support Community, en asociación con LLS, MPN Research Foundation y MPN Education Foundation, desarrolló un librito educativo para pacientes y cuidadores titulado *Frankly Speaking about Cancer: Myelofibrosis* (en inglés). Visite www.cancersupportcommunity.org/MainMenu/About-Cancer/Types-of-Cancer/Myelofibrosis (en inglés) o póngase en contacto con un especialista en información para obtener más información.

CancerCare

(800) 813-4673

www.cancer.org/espanol

CancerCare ofrece servicios gratuitos de apoyo profesional para todas las personas afectadas por el cáncer. Ofrecen orientación, grupos de apoyo, talleres educativos, publicaciones y apoyo económico.

Cancer Support Community (Comunidad de Apoyo para las Personas con Cáncer)

(888) 793-9355

www.cancer.org/espanol

www.cancersupportcommunity.org (en inglés) Cancer Support Community es una organización internacional sin fines de lucro, dedicada a ofrecer apoyo, educación y esperanza a las personas afectadas por el cáncer.

Fundación de Educación sobre los MPN (MPN Education Foundation)

www.mpdinfo.org (en inglés)

La Fundación de Educación sobre los MPN ofrece información, educación y apoyo, y busca promover la investigación médica y el desarrollo de fármacos para mejorar la calidad de vida y la atención médica para los pacientes con MPN. La Fundación programa conferencias entre pacientes y médicos y facilita la participación de pacientes en estudios clínicos y encuestas.

La Fundación de Investigación sobre los MPN (The MPN Research Foundation)

www.mpnresearchfoundation.org (en inglés)

La Fundación de Investigación sobre los MPN es una organización sin fines de lucro cuya misión principal es promover, financiar y apoyar los estudios de investigación médica más innovadores y eficaces sobre las causas, los tratamientos y la potencial cura para la trombocitemia esencial, la policitemia vera y la MF. La organización ofrece también información y apoyo a personas con neoplasmas mieloproliferativos.

EL Consorcio para la Investigación Médica sobre los Trastornos Mieloproliferativos (The Myeloproliferative Disorders Research Consortium, o MPD-RC)

www.mpd-rc.org (en inglés)

El MPD-RC es un consorcio internacional, multi-institucional y sin fines de lucro financiado por el Instituto Nacional del Cáncer. Tiene como objetivo coordinar, facilitar y realizar estudios de investigación básicos y clínicos sobre los neoplasmas mieloproliferativos negativos para el cromosoma Philadelphia (Ph-MPN, por sus siglas en inglés).

Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, o NCI)

(800) 422-6237

www.cancer.gov/espanol

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés), que forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud, es un centro nacional para recursos informativos y educación sobre todas las formas de cáncer, incluidos los neoplasmas mieloproliferativos. NCI también ofrece un servicio de búsqueda de ensayos clínicos, el registro PDQ® de ensayos clínicos para el cáncer, en www.cancer.gov/clinicaltrials (en inglés), donde los pacientes con MF pueden buscar ensayos clínicos.

Referencias

Cancer Research Highlights. National Cancer Institute Bulletin. Another JAK2 inhibitor shows promise against myelofibrosis. January 11, 2011, vol. 8 no. 1.

Cervantes F, Dupriez B, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-2901.

Harrison C, Kiladjian J-J, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(9):787-798.

Lichtman MA, Tefferi A., Chapter 91. Primary myelofibrosis. Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal, JT, eds. *Williams Hematology*, 8th ed. Disponible de: AccessMedicine. Consultado el 19 de abril del 2012.

Mayo Clinic, Myelofibrosis. www.mayoclinic.com/health/myelofibrosis/DS00886. Consultado el 9 de febrero del 2012.

National Cancer Institute. Chronic Myeloproliferative Disorders Treatment (PDQ®). Last modified July 29, 2011. Consultado el 9 de febrero del 2012.

Office of Rare Diseases Research, National Institute of Health. Myelofibrosis page. Available at www.rarediseases.info.nih.gov/GARD/Condition/8618/Myelofibrosis.aspx. Consultado el 5 de abril del 2012.

Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2011;117(13):3494-3504.

US Food and Drug Administration. Jakafi® (ruxolitinib) US Prescribing Information, November 2011. www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo. Consultado el 6 de abril del 2012.

Vaidya R, Siragusa S, et al. Mature survival data for 176 patients younger than 60 years with primary myelofibrosis diagnosed between 1976 and 2005: evidence for survival gains in recent years. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009;84(12):1114-1119.

Verstovsek S, Mesa RA, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(9):799-807.

Esta publicación tiene como objetivo brindar información precisa y fidedigna relacionada con el tema en cuestión. Es distribuida por La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) como un servicio público, entendiéndose que LLS no se dedica a prestar servicios médicos ni otros servicios profesionales.