



Universidad de Oviedo

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Grado en Medicina

TRABAJO FIN DE GRADO

**PRURITO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN NEOPLASIAS
MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS FILADELFIA NEGATIVAS**

PRURITUS AS A PROGNOSTIC FACTOR IN PHILADELPHIA-NEGATIVE CHRONIC
MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Antía Prieto Romero, Roberto Simón Suárez y Sandra Vallina Guerra
TUTORAS: Dra. Teresa Bernal Del Castillo y Dra. Ángeles Fernández Rodríguez
(Servicio de Hematología y Hemoterapia del HUCA)

Oviedo, mayo 2024

*Agradecer por todo su apoyo a nuestras tutoras,
especialmente a Ángeles, que lleva con nosotros
desde hace casi cinco años. Y confiando desde el
principio en que el trabajo de estos tres
estudiantes iba a acabar en un congreso. Algún
día te devolveremos todos esos cafés.*

RESUMEN

En la actualidad, existen muy pocos trabajos que estudien la relación entre prurito acuagénico y las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC), divididas principalmente en trombocitemia esencial (TE), policitemia vera (PV) y mielofibrosis primaria (MF). Este síntoma podría tener valor pronóstico y estar relacionado con aumento del riesgo trombótico y evolución a otras enfermedades hematológicas.

Objetivos: establecer si existe esta asociación será el objetivo principal de este trabajo, siendo los secundarios establecer la prevalencia de prurito en pacientes con NMPC en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) y valorar las diferencias entre las distintas entidades en cuanto a incidencia del prurito y su posible valor pronóstico.

Métodos: se incluyeron todos los pacientes de la consulta externa de Hematología específica de NMPC del HUCA entre enero y diciembre de 2021. Las variables recogidas fueron introducidas en una base de datos y analizadas con el programa estadístico SPSS. Las variables cuantitativas se describieron como número y porcentaje; su análisis bivariante se llevó a cabo mediante la prueba de Chi-Cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se describieron como media y desviación estándar. Su análisis bivariante se hizo mediante la T de Student.

Resultados: el tamaño muestral fue de 200 pacientes. Aunque en los resultados obtenidos no se observan diferencias significativas entre la presencia de prurito y mal pronóstico, sí que es interesante señalar que, en el análisis de una variable

combinada de trombosis, muerte, trasplante o evolución a leucemia aguda, los pacientes con prurito tienen mayor tendencia a presentar alguno de estos ítems. Lo mismo sucede en el grupo de pacientes con MF, donde parece que el prurito pudiera tener valor pronóstico. Probablemente un aumento del tamaño muestral ayudaría a poner de manifiesto las diferencias anteriores.

Palabras clave: neoplasias mieloproliferativas, prurito, trombocitemia, policitemia, mielofibrosis

ABSTRACT

There are currently very few studies that look into the relationship between aquagenic pruritus and chronic myeloproliferative neoplasm (MPNs), divided mainly into essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and primary myelofibrosis (PMF). This symptom may have prognostic value and be related to increased thrombotic risk and evolution to other hematological diseases.

Objectives: to establish whether this correlation exists will be the main objective of this study. Secondary objectives are to establish the prevalence of pruritus in patients with MPNs in the Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) and to assess the differences between these entities in the incidence of pruritus and its possible prognostic value.

Methods: all patients attending HUCA's MPNs-specific outpatient clinic between January and December of 2021 were included. The variables collected were entered into a database and analyzed with the SPSS statistical program. The quantitative variables were described as number and percentage; their bivariate

analysis was performed using the Chi-Square test and the Fisher exact test. The quantitative variables were described as mean and standard deviation. Their bivariate analysis was done using Student's T.

Results: the sample size was 200 patients. Although the results showed no significant differences between the presence of pruritus and poor prognosis, it is interesting to note that, in the analysis of a combined variable of thrombosis, death, transplantation or evolution to acute leukemia, patients with pruritus have a greater tendency to present some of these items. The same happens in the group of patients with PMF, where pruritus appears to have prognostic value. An increase in the sample size would probably help to highlight the above differences.

Keywords: myeloproliferative neoplasm, pruritus, thrombocytopenia, polycythemia, myelofibrosis

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	1
1.2. ETIOPATOGENIA DE LAS NMPC.....	1
1.3. CARACTERÍSTICAS Y TIPOS DE NMPC	1
1.3.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES	1
1.3.2. TROMBOCITEMIA ESENCIAL.....	2
1.3.3. POLICITEMIA VERA	3
1.3.4. MIELOFIBROSIS PRIMARIA.....	3
1.3.5. PRURITO COMO SÍNTOMA EN NMPC.....	4
2. HIPÓTESIS	5
3. OBJETIVOS	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
4.1. VARIABLES.....	7
4.2. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES.....	9
5. RESULTADOS.....	9
6. DISCUSIÓN.....	15
7. CONCLUSIONES	19
8. BIBLIOGRAFIA	19
ANEXO 1	21

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas son un grupo de trastornos de la hematopoyesis en los cuales hay una producción excesiva de una o más líneas celulares. Entre ellas, las más relevantes en la práctica clínica son la leucemia mieloide crónica y las neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativas clásicas (NMPC)¹; dentro de las cuales podemos diferenciar tres tipos: trombocitemia esencial (TE), policitemia vera (PV) y mielofibrosis primaria (MF).

1.2. ETIOPATOGENIA DE LAS NMPC

Las NMPC son trastornos clonales. La célula madre hematopoyética, cuyas mutaciones adquiridas van a producir las neoplasias, tiene capacidad para originar todos los tipos celulares presentes en sangre periférica: hematíes, leucocitos y plaquetas. La mutación fundadora más frecuente ocurre en el gen JAK2. Con menor frecuencia se ha detectado la mutación en el gen CALR, que codifica la proteína calreticulina, y mutaciones que afectan al gen que codifica el receptor de la trombopoyetina (MPL).

1.3. CARACTERÍSTICAS Y TIPOS DE NMPC^{2,3}

1.3.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

El diagnóstico de las NMPC se realiza en función de varios criterios que están definidos según la clasificación de la OMS de 2017 (Anexo 1).

La principal causa de morbimortalidad en estos pacientes son las trombosis, especialmente en localizaciones inusuales como los senos venosos o el área esplácnica. Así, uno de los primeros indicios de la enfermedad podría ser la trombosis arterial o venosa.

Otros síntomas reportados son astenia, síncope, esplenomegalia, pérdida de peso, sudores nocturnos, prurito... Cada vez está ganando más peso en el tratamiento⁴ de los pacientes el control de los síntomas, pues causan un gran deterioro en su calidad de vida, siendo el prurito de los más difíciles de controlar, más aún si se trata de prurito acuagénico (solo 16% de control con fármacos, según la literatura).

Parte de estos pacientes pueden evolucionar de una NMPC a otro subtipo más agresivo, o desarrollar una hemopatía aguda (la más frecuente, leucemia aguda mieloide).

1.3.2. TROMBOCITEMIA ESENCIAL

La TE se caracteriza por la presencia de trombocitosis mantenida no reactiva o secundaria a un problema no hematológico, con un predominio de megacariocitos maduros con núcleos hiperlobulados en médula ósea.

Para estratificar el riesgo trombótico en esta entidad se utiliza la escala IPSET-trombosis, que incluye características como la edad, mutación en JAK2V617F y factores de riesgo vascular (FRCV). Diferencia el riesgo anual de trombosis en bajo, medio o alto (desde 1,03% a 3,56%, respectivamente).

El tratamiento está dirigido principalmente a prevenir eventos cardiovasculares, al control sintomático y a la reducción del riesgo de evolución a formas más agresivas. El principal fármaco utilizado es la hidroxiurea. El tratamiento antitrombótico (antiagregante o anticoagulante) se indica en función del riesgo y los antecedentes del paciente. En general, solo se recomienda tratar con citorreductores a los pacientes de alto riesgo.

1.3.3. POLICITEMIA VERA

La PV se caracteriza por panmielosis demostrada mediante biopsia de médula ósea, con valores altos de hemoglobina y hematocrito, y bajos de eritropoyetina.

El objetivo terapéutico es mantener el hematocrito por debajo del 45% en varones y del 42% en mujeres, para prevenir la aparición de trombosis y controlar los síntomas de la enfermedad. Se pueden realizar sangrías y, además, tratamiento citorreductor farmacológico. La prevención de trombosis requiere antiagregantes o anticoagulantes, según los antecedentes del paciente.

1.3.4. MIELOFIBROSIS PRIMARIA

En la MF existe, en el tejido medular óseo, una acumulación de megacariocitos y granulocitos, junto con un depósito de material fibroso reactivo, además de hematopoyesis extramedular.

No existe un tratamiento estándar y eficaz, por lo que éste se basa en tratamiento sintomático y de soporte (mejoría de la anemia, citorreducción si existe hiperproliferación...), utilizando principalmente la esplenomegalia como signo guía.

1.3.5. PRURITO COMO SÍNTOMA EN NMPC

Se puede definir prurito como sensación incómoda de la piel que causa un deseo o reflejo de rascado. El prurito acuagénico (PA) es una forma especial inducida por el contacto con agua, independientemente de su temperatura, en ausencia de lesiones visibles en la piel. Durante mucho tiempo se ha pensado que el PA estaba exclusivamente relacionado con la PV y la mutación JAK2, pero estudios recientes han encontrado casos en otras entidades de NMPC. Estos pacientes tienen un recuento aumentado de basófilos activados y mastocitos en la piel. El prurito acuagénico es especialmente resistente al tratamiento; este se realiza de forma individualizada. Dentro de los tratamientos específicos de las NMPC, los únicos fármacos que se han demostrado eficaces en el control sintomático (incluido prurito) son los inhibidores de JAK2.

En el trabajo de Christelle Le Gall-Ianotto y colaboradores del año 2019⁵ se relaciona la presencia de prurito acuagénico con el riesgo de trombosis. Fueron objeto de estudio 396 enfermos de TE cuyos datos fueron obtenidos de una base de datos del Hospital Universitario de Brest: eventos tromboticos, hemorragias, evolución, muerte... Tenían de media 62,5 años y el 63,3% presentaban la mutación en el gen JAK2V617F. Al diagnóstico, 42 pacientes manifestaron tener prurito acuagénico, presentando la mayoría también esplenomegalia, hiperviscosidad y un enrojecimiento muy marcado de la cara, junto con niveles aún más elevados de hemoglobina y plaquetas. Estos pacientes con prurito eran más propensos a sufrir una trombosis y recibieron mayor dosis de tratamiento citorreductor, lo que se puede relacionar con la disminución de la mortalidad en este grupo respecto al general, pese a presentar mayores riesgos.

En dicho trabajo los autores demuestran que en un grupo de pacientes con TE, la presencia de prurito supone un mayor riesgo de morbilidad. Sin embargo, en trabajos previos en PV, la presencia de prurito había sido relacionada con la mutación en el gen JAK2V617F y con riesgo bajo de trombosis.

En otro estudio publicado en 2023⁶ por Christelle Le Gall-Ianotto y colaboradores, actualizaron la incidencia clínica del prurito, especialmente el prurito acuagénico (PA), en pacientes con enfermedades mieloproliferativas (NM). Recopilaron cuestionarios de 504 pacientes con una media de seguimiento de 4.1 años. Se encontró que el 49.8% de los pacientes sufrían de prurito, estando el PA presente en el 44.6% de los casos. Los pacientes con PV tenían una mayor incidencia de prurito y PA en comparación con otras formas de NMPC. Aunque el prurito no estaba directamente relacionado con la presencia de mutación en JAK2, pues se encontró asociado también a otras, los pacientes con esta mutación experimentaban prurito con mayor frecuencia. Los pacientes con PA tenían una mayor probabilidad de evolucionar hacia mielofibrosis secundaria o leucemia mieloide aguda. A pesar de la respuesta al tratamiento hematológico, más del 50% de los pacientes informaron persistencia del PA.

2. HIPÓTESIS

La presencia de prurito en enfermos con trombocitemia esencial define un subgrupo de pacientes con aumento del riesgo de padecer trombosis y otras complicaciones. Por ello, la presencia de este síntoma al debut de la enfermedad debe ser tomada en cuenta a la hora de decidir la actitud terapéutica y podría ser incorporado a las escalas de riesgo y algoritmos de decisión. El prurito como

criterio de diferente riesgo en la evolución de las NMPC podría ser utilizado también en pacientes con otras entidades distintas a la trombocitemia esencial.

3. OBJETIVOS

Principal: Establecer si existe asociación entre prurito, aumento del riesgo trombótico y evolución a otras enfermedades hematológicas.

Secundarios:

- Estudiar la prevalencia del prurito en pacientes con NMPC en el HUCA.
- Valorar las diferencias entre las distintas NMPC en cuanto a incidencia del prurito y su posible asociación con el pronóstico de la enfermedad.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio longitudinal descriptivo y analítico, en pacientes diagnosticados de TE, PV o MF y atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Asturias (HUCA).

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con TE, PV Y MF que realizaron una consulta en la consulta externa de Hematología específica de NMPC, tanto presencial como telefónica, entre los meses de enero y diciembre de 2021, mayores de edad y de ambos sexos. Los datos se recogieron entre octubre de 2023 y mayo de 2024.

El tamaño muestral fue de 200 pacientes. Los datos se han tratado de forma anónima, extrayendo los valores de las variables a través de la historia clínica electrónica de los pacientes (programa Millennium).

Se solicitó al Comité de Ética para la Investigación (CEIm) la aprobación del estudio y la exención de pedir el Consentimiento Informado a los pacientes, puesto que durante el estudio no se realizaría una intervención sobre ellos, los datos se tratarían de forma anónima y resultaría complicado obtener el consentimiento por escrito en todos los pacientes, al existir un alto porcentaje de consultas telefónicas y al incluir pacientes ya fallecidos.

4.1. VARIABLES

Se recogieron variables relacionadas con demografía, diagnóstico, características clínicas y analíticas al diagnóstico y en el momento del estudio, tratamiento y evolución clínica, tanto en lo referente a antecedentes de trombosis como de progresión de la enfermedad. Las variables se relacionan a continuación.

CUALITATIVAS

- Número de historia clínica.
- Esplenomegalia: agrandamiento palpable del bazo.
- Enfermedad tromboembólica previa: proceso de formación de un coágulo sanguíneo en el sistema venoso o en el sistema arterial.
- Presencia de prurito.
- Sexo.
- Mutaciones: JAK2, CARL, MLP.
- Tratamiento que recibe para la neoplasia mieloproliferativa.
- Diabetes: enfermedad crónica en la que se produce hiperglucemia.

- Dislipemia: elevación de los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos o ambos.
- Hipertensión arterial (HTA): elevación de la presión arterial o presión que el corazón hace sobre las arterias de forma sostenida en el tiempo.
- Evolución: progresión de la enfermedad hacia formas más agresivas de NMPC (MF o a hemopatía aguda).
- DIPSS-Plus: clasificación basada en los grupos de riesgo para pacientes con MF.
- IPSET: sistema internacional de puntuación pronóstica para las trombosis en la TE.

CUANTITATIVAS

- Recuento de plaquetas: número de plaquetas por milímetro cuadrado.
- Recuento de leucocitos: número de leucocitos por litro.
- Nivel de hemoglobina (Hb): cantidad de hemoglobina en g/dL.
- Hematocrito: volumen de glóbulos con relación al total de sangre en %.
- Nivel de eritropoyetina (EPO): cantidad de eritropoyetina en sangre en mU/mL
- Niveles de lactato deshidrogenasa (LDH): concentración sanguínea de LDH en UI/L.
- Blastos en sangre periférica (en porcentaje).
- Fecha de nacimiento.
- Fecha de diagnóstico.
- Fecha de recogida de datos.

Para valorar de forma global el mal pronóstico de la enfermedad se consideró una variable combinada compuesta por las variables: trombosis, trasplante, evolución a forma más agresiva y exitus por cualquier causa.

4.2. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES

Las variables fueron introducidas en una base de datos y analizadas con el programa estadístico SPSS.

Las variables cualitativas, se describieron como número y porcentaje; su análisis bivariante se llevó a cabo mediante la prueba de Chi-Cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se describieron como media y desviación estándar. Su análisis bivariante se hizo mediante la T de Student.

5. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 200 pacientes.

Las características de nuestra población de estudio se describen en la tabla 1.

TABLA 1

Variable	
Sexo mujer [n (%)]	110 (55)
Edad actual [media (DS)]	71,28 (16,09)
Edad al diagnóstico [media (DS)]	60,05 (16,21)
HTA [n (%)]	90 (45)
DM [n (%)]	24 (12,2)
DL [n (%)]	59 (29,5)

Tipo de NMPC [n (%)]	TE	118 (59)
	PV	63 (31,5)
	MF	17 (8,5)
Tipo de mutación [n (%)]	JAK2	150 (75)
	CALR	19 (9,5)
	MPL	6 (3)
	Total	175 (87,5)
Esplenomegalia [n (%)]		38 (19)
Trombosis [n (%)]		65 (32,5)
Prurito [n (%)]		45 (22,5)
Tratamiento [n (%)]	Sangrías	25 (12,5)
	Hydrea	137 (68,5)
	Anagrelide	19 (9,5)
	Ruxolitinib	20 (10)
	Eritropoyetina	15 (7,5)
	Otros	4 (2)
Transfusiones [n (%)]		9 (4,5)
Tratamiento antitrombótico [n (%)]	Antiagregación	131 (65,5)
	Anticoagulación	19 (9,5)
Trasplante [n (%)]		3 (1,5)
Evolución a formas de peor pronóstico [n (%)]		33 (16,5)
Exitus [n (%)]		28 (14)

Las características de la población agrupando los pacientes según el tipo de NMPC que presentaban en el momento de la recogida de datos se describen en la tabla 2.

TABLA 2

Variable		Tipo de NMPC			p
		TE (n=118)	PV (n=63)	MF (n=17)	
Sexo mujer [n (%)]		78 (66,1)	26 (41,3)	5 (29,4)	0,001
Edad actual [media (DS)]		70,31 (17,66)	71,33 (13,37)	77,30 (13,89)	0,28
Edad al diagnóstico [media (DS)]		59,07 (17,21)	60,33 (14,38)	65,77 (16,04)	0,34
HTA [n (%)]		49 (41,5)	33 (52,4)	8 (47,1)	0,30
DM [n (%)]		11 (9,3)	10 (15,9)	3 (17,6)	0,27
DL [n (%)]		35 (29,7)	17 (27)	5 (29,4)	0,97
Tipo de mutación [n (%)]	JAK2	84 (71,2)	55 (87,3)	10 (58,8)	0,009
	CALR	17 (14,4)	0 (0)	2 (11,8)	0,01
	MPL	3 (2,5)	0 (0)	3 (17,6)	0,001
	Total	15 (88,1)	15 (87,3)	15 (88,2)	
Esplenomegalia [n (%)]		13 (11)	13 (20,6)	12 (70,6)	<0,001
Trombosis [n (%)]		37 (31,4)	22 (34,9)	6 (35,3)	0,87
Prurito [n (%)]		25 (21,2)	16 (25,4)	4 (23,5)	0,81

Tratamiento [n (%)]	Sangrías	4 (3,4)	21 (33,3)	0 (0)	<0,001
	Hydrea	81 (68,6)	49 (77,8)	6 (35,3)	0,004
	Anagrelide	17 (14,4)	2 (3,2)	0 (0)	0,02
	Ruxolitinib	0 (0)	10 (15,9)	6 (35,3)	<0,001
	Eritropoyetina	6 (5,1)	2 (3,2)	7 (41,2)	<0,001
	Otros	2 (1,7)	0 (0)	2 (11,8)	
Transfusiones [n (%)]		3 (2,5)	2 (3,2)	4 (23,5)	<0,001
Tratamiento antitrombótico [n (%)]	Antiagregación	82 (69,5)	42 (66,7)	6 (35,3)	0,02
	Anticoagulación	11 (9,3)	5 (7,9)	3 (17,6)	0,48
Trasplante [n (%)]		0 (0)	0 (0)	3 (17,6) *	NA
Evolución a formas de peor pronóstico [n (%)]		20 (16,9)	9 (14,3)	5 (29,4)	0,66
Exitus [n (%)]		15 (12,7)	9 (14,3)	5 (29,4)	0,19
Combinado pronóstico [n (%)]		55 (46,6)	33 (52,4)	10 (58,8)	0,55

*Se trasplantaron 3 pacientes, dos eran TE que evolucionaron a MF secundaria y una era MF primaria.

Con relación al objetivo secundario del estudio de prevalencia:

- La prevalencia del prurito en la población total es 22,5%
- La prevalencia del prurito en cada tipo de NMPC es:
 - o TE: 21,2%
 - o PV: 25,4%
 - o MF: 23,5%

No se observan diferencias significativas ($p < 0,05$) en la prevalencia del prurito entre las diferentes formas de NMPC.

Si comparamos el grupo de pacientes que presentan prurito como síntoma de la enfermedad frente a los pacientes que no lo refieren observamos los resultados recogidos en la tabla 3.

TABLA 3

VARIABLE		PRURITO (n= 45)	NO PRURITO (n=155)	p
Sexo mujer [n (%)]		29 (64,4)	81 (52,3)	0,14
Edad actual [media (DS)]		72,3 (13,9)	72,0 (13,5)	0,89
Edad al diagnóstico [media (DS)]		61,2 (15,1)	60,2 (15,6)	0,70
HTA [n (%)]		22 (48,9)	68 (44,7)	0,62
DM [n (%)]		6 (13,6)	18 (11,8)	0,74
DL [n (%)]		17 (37,8)	42 (28)	0,21
Tipo de mutación [n (%)]	JAK2	39 (86,7)	111 (72,5)	0,36
	CALR	3 (6,8)	16 (11,2)	0,301
	MPL	0 (0)	6 (4,2)	0,195
Esplenomegalia [n (%)]		12 (26,7)	26 (16,8)	0,136
Trombosis [n (%)]		19 (42,2)	46 (29,7)	0,114
Tratamiento [n (%)]	Sangrías	3 (6,7)	22 (14,2)	0,179
	Hydrea	31 (68,9)	106 (68,4)	0,949
	Anagrelide	5 (11,1)	14 (9)	0,675
	Ruxolitinib	9 (20)	11 (7,1)	0,011
	Eritropoyetina	3 (6,7)	12 (7,7)	0,552

Transfusiones [n (%)]		1 (2,2)	8 (5,2)	0,359
Tratamiento antitrombótico [n (%)]	Antiagregación	28 (62,2)	103 (66,5)	0,599
	Anticoagulación	6 (13,3)	13 (8,4)	0,233
Trasplante [n (%)]		0 (0)	3 (1,9)	0,463
Evolución a formas de peor pronóstico [n (%)]		10 (22,2)	23 (14,8)	0,171
Exitus [n (%)]		5 (11,1)	23 (14,8)	0,526
Combinado pronóstico [n (%)]		27 (60)	71(45,8)	0,094

No se observan diferencias significativas en las variables analizadas salvo que el tratamiento con ruxolitinib era significativamente más frecuente en los pacientes que presentaban prurito. No obstante, es interesante señalar que en el análisis del combinado pronóstico el grupo de prurito tiene mayor tendencia a presentar alguno de los ítems valorados como peor pronóstico, aunque la diferencia no llegó a ser significativa. Analizando específicamente el combinado pronóstico de forma segregada para cada una de las NMPC se observan los resultados recogidos en la tabla 4.

TABLA 4

COMBINADO PRONÓSTICO	PRURITO (n= 45)	NO PRURITO (n=155)	p
TE [n (%)]	25 (56)	93 (44,1)	0,28
PV [n (%)]	16 (56,3)	47 (51,1)	0,72
MF [n (%)]	4 (100)	13 (46,2)	0,08

En este caso, aunque tampoco se observaron diferencias significativas, es en el grupo de los pacientes con MF donde parece que el prurito pudiera tener valor pronóstico. Para valorar mejor esta tendencia debería estudiarse específicamente en una población mayor ya que la n del subgrupo de pacientes con MF es muy pequeña y, probablemente, insuficiente para encontrar diferencias significativas.

6. DISCUSIÓN

En nuestra serie se han incluido 200 pacientes. Las variables recogidas de nuestra población reflejan las características de las NMPC. En el estudio descriptivo se encuentran diferencias significativas en cuanto a tipo de mutación, más frecuente en JAK2 y, entre ellos, más frecuente en PV, tal y como describe la literatura, donde se refiere un 90% de pacientes JAK2 mutados en PV³, semejante a lo encontrado en nuestra serie.

La esplenomegalia es más frecuente en la MF, siendo este hallazgo en la exploración característico de esta entidad, y que en nuestra población se encuentra en el 70,6% de pacientes. También se reflejan las diferentes estrategias de tratamiento con mayor frecuencia de uso de ruxolitinib en MF, de anagrelide en TE y de necesidad de sangrías en PV. El porcentaje de pacientes antiagregados es mayor en TE y PV frente a MF, en la que por presencia de citopenias o uso concomitante de ruxolitinib se prescinde de antiagregar a algunos pacientes. En nuestra serie la TE fue significativamente más frecuente en mujeres y la MF en hombres.

Las NMPC son enfermedades clonales hematológicas de curso crónico siendo la evolución de los pacientes extremadamente variable. La principal causa de

morbimortalidad es la trombosis arterial o venosa. Un pequeño porcentaje de pacientes puede evolucionar a enfermedades hematológicas graves como leucemias agudas o, dentro de las NMPC, a formas de peor pronóstico. Sin embargo, otros pacientes permanecen estables durante muchos años con buen control de la enfermedad. Aunque las escalas de riesgo para valorar los pacientes permiten definir el tratamiento, no aportan información suficiente que permita discriminar al diagnóstico el subgrupo de pacientes que tendrán peor evolución. Por todo ello, parece útil intentar buscar otros factores clínicos o analíticos que ayuden a perfilar el pronóstico.

En ese sentido el trabajo de Le Gall-Ianotto de 2019⁵ sugiere la utilidad de incorporar el síntoma prurito como marcador de riesgo. Se trata de un síntoma frecuente, característico de estas entidades y fácil de recabar con una buena historia clínica. Le Gall-Ianotto et al. observan asociación entre TE, prurito y aumento de trombosis o evolución de la enfermedad. La prevalencia de prurito en su trabajo es de 10.6%.

Los mismos autores publicaron recientemente⁶ datos referidos no sólo a TE sino a las tres NMPC típicas. En este nuevo trabajo se centran en la incidencia del prurito y su asociación al tipo de mutación y a los tratamientos. Refieren una prevalencia global de prurito de 49.8%, siendo más frecuente en PV (59%) frente a TE y MF (45.3% y 37.5% respectivamente; $p < 0.01$). En trabajos previos la prevalencia es variable, refiriéndose en PV mayor prevalencia. Por ejemplo, en el trabajo de Siegel⁷ et al. la prevalencia de prurito en PV era 64.8% y en otro trabajo de Le Gall-Ianotto de 2017⁸ la prevalencia en TE era del 14,6% y en MF del 10%.

Llama la atención la diferente prevalencia de prurito referido en pacientes con TE en 2017⁸ (14.6%), 2019⁵ (10.6%) y en el trabajo de 2023⁶ (45.3%) en esa misma patología. Por otra parte, la asociación de prurito y mutación en JAK2 puede verse en parte reforzada, dada la alta incidencia de prurito que los autores encuentran en PV, siendo en esta entidad la mutación en JAK2 altamente prevalente (en torno al 90% de pacientes, según lo referido en la bibliografía³).

En nuestro estudio, sin embargo, la prevalencia de prurito es de 22,5%, sin observarse diferencias entre las distintas NMPC (21,2%, 25,4% y 23,5%), así como tampoco existe asociación de prurito con ninguna de las mutaciones driver descritas. En nuestro estudio el síntoma prurito se recogió a partir, tanto de los antecedentes de la historia clínica, como de la anamnesis realizada durante el año 2021, es decir, no se refiere al prurito sólo al inicio de la enfermedad. Es posible que algunos pacientes con prurito al diagnóstico no lo tuviesen recogido en su historia y en el momento de la entrevista clínica el síntoma estuviera corregido con el tratamiento.

Ya en el artículo de 2019 Le-Gall-Ianotto⁵ refiere valor pronóstico al prurito encontrando en los 396 pacientes con TE estudiados un aumento del riesgo de trombosis (30.9 vs 17%, $p = 0.03$; OR = 2.2 [1.01;4.66]) y de evolución a formas más agresivas de NMPC/leucemia aguda (33.3 vs 13.3%, $p = 0.0007$; OR = 3.2 [1.44;6.77]). Igualmente, en el estudio de 2023⁶ en 504 pacientes que incluyó un 54.4% de pacientes con TE, un 37.7% con PV y un 7,9% con MF, se observaron 77 casos de evolución a formas agresivas (14.3%): 51 MF secundarias y 26 leucemias agudas. El 68% de los casos ocurrieron en el grupo de pacientes con prurito frente al 32% en el de no prurito ($p = 0.0009$; OR = 2.42 [1.39; 4.32]). En el análisis multivariante que incluyó edad, mutaciones, tratamientos y presencia

de prurito, sólo el prurito acuagénico se mostró como factor de riesgo independiente ($p < 0.01$; OR = 2.16 [1.24; 3.74]).

En nuestra serie de 200 pacientes, al comparar los pacientes con prurito con los pacientes que no lo presentaban no se observaron diferencias significativas en cuanto a prevalencia de trombosis, evolución a formas agresivas o muerte por cualquier motivo. Sin embargo, tanto la evolución a formas agresivas como la trombosis eran más frecuentes en pacientes con prurito: 22,2% frente a 14.8% para evolución y 42.2% frente a 29.7% para trombosis.

Para valorar de forma más global los pacientes de peor pronóstico se analizó una variable combinada de: muerte por cualquier causa, trombosis, evolución a forma agresiva o necesidad de trasplante, que mostró igualmente más frecuencia en el grupo de prurito (60%) frente al de no prurito (45.8%) que, aunque no fue significativa ($p = 0.094$) muestra una tendencia a peor pronóstico en los pacientes con prurito.

Analizando específicamente el combinado pronóstico de forma segregada para cada una de las NMPC, se observa que esta tendencia a peor pronóstico en pacientes con prurito es más evidente en los pacientes con MF. Parece que en este grupo el valor pronóstico del prurito podría ser mayor, pero la poca representación de estos pacientes en la muestra hace muy difícil obtener diferencias significativas en el análisis estadístico. La MF es la NMPC clásica menos frecuente de las tres y sólo se pudieron incluir 17 pacientes.

7. CONCLUSIONES

- La prevalencia de prurito recogida en la literatura es muy variable. En nuestra serie la incidencia global de prurito en NMPC es menor que en otras series, pero se diferencia de lo referido previamente en que no hay diferencias significativas en la presencia de este síntoma entre las distintas NMPC.
- No se observa asociación estadísticamente significativa entre la presencia de prurito y mal pronóstico definido como trombosis, necesidad de trasplante, evolución a formas agresivas o muerte, aunque sí se observa un mayor porcentaje de pacientes con mala evolución en el grupo de prurito especialmente en MF.
- Probablemente un aumento del tamaño muestral ayudaría a poner de manifiesto esa diferencia tanto en la población total como específicamente en MF que es la forma menos frecuente y peor representada en la población.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. "The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia ". Blood, 2016; 127 (20): 2391-2405
2. Besses C, Cervantes F. "Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas". 2a edición. Barcelona: Marketing Farmacéutico & Investigación Clínica; 2016
3. Hernández JC, Álvarez A, Ferrer F, García V, Gómez MT, Hernández JM. "Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas

Filadelfia Negativas”. 3ª edición. Barcelona: Marketing Farmacéutico & Investigación Clínica; 2020

4. Instituto Nacional de Cáncer - INH [Internet]. Frederick (Maryland): Instituto Nacional de Cáncer, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. [actualizada 17 agosto 2023; citada 8 diciembre 2023] “Tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas crónicas - Versión para profesionales de salud”.

Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/mieloproliferativas/pro>

5. Le Gall-Ianotto C, Le Calloch R, Couturier MA, Chauveau A, Lippert E, Carré JL, et al. “Aquagenic pruritus in essential thrombocythemia is associated with a higher risk of thrombosis”. *J Thromb Haemost*, Nov 2019; 17 (11): 1950-1955. doi: 10.1111/jth.14588

6. Le Gall-Ianotto C, Ficheux A-S, Lippert E, Herbreteau L, Rio L, Pan-Petes B, et al. “Differences between aquagenic and nonaquagenic pruritus in myeloproliferative neoplasms: An observational study of 500 patients”. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023; 37:1175–1183. <https://doi.org/10.1111/jdv.18990>

7. Siegel FP, Tauscher J, Petrides PE. “Aquagenic pruritus in polycythemia vera: characteristics and influence on quality of life in 441 patients” [published correction appears in *Am J Hematol*. 2013 Oct; 88(10):925]. *Am J Hematol*. 2013;88(8):665-9

8. Le Gall-Ianotto C, Brenaut E, Gouillou M, et al. “Clinical characteristics of aquagenic pruritus in patients with myeloproliferative neoplasms”. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):255–8

ANEXO 1

TABLAS DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS DIFERENTES ENTIDADES DE LAS NMPC SEGÚN LA OMS (2017)

1.- Criterios diagnósticos de TE

Criterios mayores
1. Trombocitosis persistente $\geq 450 \times 10^3/L$
2. Biopsia medular con predominio de megacariocitos maduros y de gran tamaño con núcleo hiperlobulado, sin incremento significativo o desviación a la izquierda de la granulopoyesis o de la eritropoyesis y muy infrecuentemente incremento de la reticulina (MF1)
3. No evidencia, según criterios diagnósticos de la OMS, de policitemia vera ¹ , mielofibrosis primaria ² , leucemia mieloide crónica ³ , síndrome mielodisplásico ⁴ u otra neoplasia mieloide
4. Demostración de la mutación JACK2 V617F, CALR o MPL
Criterio menor
1. Presencia de un marcador clonal o ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva

¹Ausencia de incremento de la Hb > 16,5 g/dL (H), > 16 g/dL (M) en presencia de ferritina sérica disminuida después de tratamiento con hierro.

²Ausencia de marcada fibrosis reticulínica o colágena, de síndrome leucoeritroblástico y de médula hiperceular en relación a la edad, con displasia megacariocítica.

³Ausencia de reordenamiento BCR-ABL 1

⁴Ausencia de diseritropoyesis y disgranulopoyesis

⁵Ausencia de causas reactivas de trombocitosis: ferropenia, esplenectomía, infección, inflamación, cáncer metastásico y síndromes linfoproliferativos. La presencia de una causa clínica de trombocitosis reactiva no excluye el diagnóstico de TE si se cumplen los 3 primeros criterios.

El diagnóstico de TE requiere el cumplimiento de los 4 criterios mayores o de los 3 primeros mayores y del criterio menor.

2.- Criterios diagnósticos de PV

Criterios mayores
1. Hemoglobina > 16,5 g/dL en hombres, > 16 g/dL o Hematocrito > 49% en hombres/ Hematocrito > 48% en mujeres o masa eritrocitaria aumentada *
2. Biopsia de médula ósea que demuestre una hiper celularidad trilineal (panmielosis), para la edad del paciente, con proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica.
3. Presencia de la mutación JAK2 V617F u otra mutación activadora de JAK2, como las del exón 12.
Criterio menor
1. Eritropoyetina sérica por debajo del valor de referencia normal

* Elevación de la masa eritrocitaria mayor del 25% del límite superior de la normalidad.

Para el diagnóstico se requiere la presencia de los 3 criterios mayores o la presencia de los dos primeros criterios mayores junto el criterio menor

3.- Criterios diagnósticos de MF

Criterios mayores (se requiere la presencia de todos ellos)
1. Biopsia medular con proliferación de megacariocitos atípicos, sin fibrosis reticulínica > grado 1, con incremento en la celularidad medular ajustada según la edad, proliferación granulocítica y con disminución de la eritropoyesis en muchos casos.
2. No cumplir los criterios de la OMS para LMC BCR-ABL1 +, PV, TE, síndromes mielodisplásicos u otras neoplasias mieloides.
3. Demostración de la mutación JAK2, CALR o MPL o, en ausencia de estas mutaciones, presencia de otro marcador clonal ** o ausencia de leve fibrosis reticulínica medular reactiva ***.
Criterios menores (se requiere al menos 1 confirmado en 2 determinaciones consecutivas)
a. Anemia no atribuible a la comorbilidad
b. Leucocitosis > 11 x10 ⁹ /L
c. Esplenomegalia palpable
d. Aumento del nivel de lactatodeshidrogenasa (LDH) sérica por encima del valor superior normal de referencia para cada centro

**En ausencia de cualquiera de las tres mutaciones clonales mayores, la búsqueda de otras mutaciones asociadas a neoplasias mieloides ayuda a determinar la naturaleza clonal de la enfermedad.

***Fibrosis reticulínica leve (grado 1) secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otro trastorno inflamatorio crónico, tricoleucemia u otra neoplasia linfoide, cáncer metastásico o mielopatía tóxica (crónica).