

Aspectos diagnósticos, evolutivos y terapéuticos de la mielofibrosis primaria

Diagnostic, evolutionary and therapeutic aspects of primary myelofibrosis

Dr. Onel Ávila Cabrera, Dra. Yanet González Albelo, Dr. Edgardo Espinosa Martínez, Dr. Luis Ramón Rodríguez, Dra. Lissete Izquierdo Cano, Dr. Edgardo Espinosa Estrada, DrC. Antonio Bencomo Hernández

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La mielofibrosis primaria se caracteriza por una expansión clonal de la célula madre hematopoyética con una proliferación reactiva no clonal de los fibroblastos y fibrosis de la médula ósea, por lo que ocurre una hematopoyesis extramedular. Por ser una enfermedad rara de la que no se han realizado investigaciones en nuestro medio, se caracterizaron los aspectos diagnósticos, terapéuticos y evolutivos en los pacientes atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología en el período comprendido entre noviembre de 1992 y mayo de 2009. La presentación fue más frecuente en el grupo de mayores de 60 años. El 80 % de los pacientes presentaron síntomas al momento del diagnóstico. Los más frecuentes fueron las molestias en hipocondrio izquierdo, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. Los principales hallazgos en el hemograma al *debut* de la enfermedad, fueron la anemia y la trombocitosis, seguidos de conteos elevados de leucocitos con reacción leucoeritroblástica en el 80 % de los casos. Se observaron cifras elevadas de la LDH en el 78,6 %. En la biopsia de la médula ósea el 60 % se hallaba en estadio prefibrótico. Los pacientes fallecidos se encontraban en los grupos de mayor riesgo. La mediana de supervivencia fue de aproximadamente 5,5 años.

Palabras clave: Mielofibrosis primaria, supervivencia.

ABSTRACT

Primary myelofibrosis is characterized by clonal expansion of hematopoietic stem cell with a non-reactive clonal proliferation of fibroblasts and bone marrow fibrosis, which occurs at an extramedullary hematopoiesis. Since it is a rare disease for which no research has been conducted in our environment, we characterized the diagnostic aspects, treatment and evolution in patients treated at the Hematology and Immunology Institute during the period between November 1992 and May 2009. The most frequent presentation was in the group older than 60 years. 80 % of patients had symptoms at diagnosis. The most frequent were the left upper quadrant discomfort, fever, night sweats and weight loss. The main findings in the blood count at this disease onset were anemia and thrombocytosis followed by high leukocyte counts with leukoerythroblastic reaction in 80 % of cases. There were high levels of LDH 78.6 %. The bone marrow biopsy was 60 % pre fibrotic stage. Patients who died were in the highest risk groups. The median survival was approximately 5.5 years.

Key words: Primary myelofibrosis, survival.

INTRODUCCIÓN

Desde su descripción en 1879,¹ la mielofibrosis primaria (MP) ha recibido en la bibliografía médica más de 20 denominaciones diferentes. Las más comunes son: mielofibrosis idiopática, mielofibrosis con metaplasia mieloide, metaplasia mieloide agnógena, mieloesclerosis con metaplasia mieloide, mielosis crónica no leucémica, mielosis granulocítica-megacariocítica crónica, entre otras.²

En la MP hay una expansión clonal de la célula madre hematopoyética que se acompaña de una proliferación reactiva no clonal de los fibroblastos y fibrosis de la médula ósea. A medida que la médula se hace fibrótica, la hematopoyesis no se puede mantener, y ocurre una hematopoyesis extramedular (metaplasia mieloide), frecuentemente en el hígado y el bazo. Su etiología aún es desconocida.²

Varios estudios señalan el origen de la MP en la célula madre hematopoyética con afectación clonal de los progenitores mieloides, megacariocíticos y eritroides, monocitos y linfocitos B y T. A diferencia de otros síndromes mieloproliferativos crónicos (SMPc) exhibe una importante reacción del estroma medular que incluye fibrosis, osteosclerosis y angiogénesis.^{3,4}

En investigaciones realizadas en pacientes con MP se ha encontrado una mieloproliferación clonal con niveles aumentados de células estromales y proteínas de la matriz extracelular. Estos cambios en el microambiente de la médula ósea coexisten con alteraciones en el balance de citocinas intracelulares y extracelulares con potencial angiogénico, fibrogénico y osteogénico.^{5,6}

La mielofibrosis se puede presentar en 2 formas clínicas: como MP o secundaria. En la MP no existe ninguna enfermedad que la anteceda o acompañe ni hallazgo clínico, biológico o histopatológico que por sí solo sea patognomónico de esta enfermedad.^{7,8} Investigaciones realizadas en los últimos 30 años muestran que la MP tiene un fenotipo heterogéneo, lo que ha motivado la búsqueda de otros criterios que contribuyan al diagnóstico de esta enfermedad.^{2,9}

La MP es el SMPc de más baja prevalencia, aproximadamente de 0,3 a 2/100 000 habitantes. Se observa fundamentalmente en personas de piel blanca con una edad media de 67 años, aunque el 10 % de los pacientes tiene menos de 46 años.^{2,8} Sin embargo, puede presentarse desde el nacimiento hasta los 90 años, con una frecuencia similar en ambos sexos.^{1-4,10}

Teniendo en cuenta que la MP es una enfermedad hematológica rara^{4,11-14} con un tiempo de sobrevida de 5 años después de su diagnóstico, y que en Cuba no se han realizado investigaciones que avalen su comportamiento, decidimos realizar un trabajo que contribuya a caracterizar los aspectos diagnósticos, terapéuticos y evolutivos de la MP en nuestro medio.

MÉTODOS

Se realizó un estudio ambispectivo de los 15 pacientes con diagnóstico de MP atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) en el período comprendido entre noviembre de 1992 y mayo de 2009.

El diagnóstico de la enfermedad en criterios mayores y menores, y la clasificación en estadios prefibrótico y fibrótico, se realizó de acuerdo con lo establecido por la OMS.¹⁵ Para el diagnóstico se requiere la presencia de 3 criterios mayores y 2 menores.

Se estratificaron los pacientes de acuerdo con la composición etaria, sexo y color de la piel.

Se analizaron las historias clínicas de los pacientes con MP para obtener los síntomas al *debut* de la enfermedad y los hallazgos al examen físico. Se obtuvieron, además, las variables hematológicas al *debut*: cifra de hemoglobina, conteo de leucocitos, plaquetas y reacción leucoeritroblástica, todos realizados por las técnicas hematológicas habituales;¹⁶ igualmente los parámetros bioquímicos séricos: determinación de la actividad de la LDH,¹⁷ fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL)¹⁸ y muramidasa sérica;¹⁹ los estudios morfológicos y anatomopatológicos de la médula ósea, así como el cariotipo realizado por la técnica de banda G y el reordenamiento del gen BCR-ABL por la reacción en cadena de la polimerasa por reverso transcriptasa.

Se determinó el grado de mielofibrosis al *debut* a partir de los hallazgos obtenidos en la biopsia de médula ósea, de acuerdo con los criterios expuestos anteriormente.¹⁵

Se adoptaron los siguientes criterios:

Anemia: cifras de hemoglobinas inferiores a:

- Mujeres: 120 g/L.
- Hombres: 130 g/L .

Leucocitosis:

- Ligera: $10\ 20 \times 10^9/L$.
- Moderada: $20\ 50 \times 10^9/L$.
- Severa: mayor de $50 \times 10^9/L$.

Trombocitopenia: conteo de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/L$.

Trombocitosis: conteo de plaquetas superior a $350 \times 10^9/L$.

Para la selección del tratamiento los pacientes con MP se clasificaron en 3 categorías de acuerdo con la sintomatología, el examen físico y los resultados de los complementarios:

- Asintomáticos.
- Pacientes en los que la anemia constituye el principal problema.
- Pacientes con enfermedad proliferativa.

Para la estratificación de los pacientes con MP por grupos de riesgo, se utilizó el nuevo sistema de puntuación pronóstica del grupo de trabajo internacional para el estudio y tratamiento de la MP.²⁰

La mediana de supervivencia de la serie se determinó por el método de Kaplan Meier.

RESULTADOS

La presentación fue más frecuente en el grupo de mayores de 60 años edad; de ellos, 9 pacientes (60 %) eran masculinos y 6 (40 %) femeninos. La mayoría de los pacientes tenía piel blanca (73,3 %).

El 80 % de los pacientes presentaron síntomas al momento del diagnóstico. Los más frecuentes fueron las molestias en hipocondrio izquierdo, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso, así como la astenia. El signo más común en la exploración física fue la esplenomegalia, seguido de hepatomegalia, y en un caso se encontraron manifestaciones purpúrico-hemorrágicas y adenopatías (tabla 1).

Tabla 1. Síntomas y signos iniciales en pacientes con mielofibrosis primaria (n= 15)

Síntomas y signos	Pacientes	
	n	%
Asintomáticos	3	20
Molestias en hipocondrio izquierdo	7	46,7
Fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso	7	46,7
Astenia	7	46,7
Esplenomegalia	14	93,3
Hepatomegalia	9	60,0
Manifestaciones purpúrico-hemorrágicas	1	6,7
Adenopatías	1	6,7

Los principales hallazgos en el hemograma fueron la anemia y la trombocitosis, seguidos de conteos elevados de leucocitos (66,7 %). En la mayoría de los casos predominó la leucocitosis ligera. En el 80 % de los pacientes se comprobó la presencia de reacción leucoeritroblástica al momento del diagnóstico (tabla 2).

Tabla 2. Hallazgos iniciales en el hemograma de pacientes con mielofibrosis primaria (n= 15)

Hemograma	Pacientes	
	n	%
Anemia	11	73,3
Trombocitopenia	4	26,7
Trombocitosis	11	73,3
Reacción leucoeritroblástica	12	80,0
Leucocitosis ligera ($10 - 20 \times 10^9/L$)	7	46,7
Leucocitosis moderada ($20 - 50 \times 10^9/L$)	2	13,3
Leucocitosis severa ($> de 50 \times 10^9/L$)	1	6,7

En los parámetros bioquímicos séricos estudiados se observaron cifras elevadas de la LDH en el 78,6 % (n= 11) de los casos. En un menor porcentaje de pacientes se observó aumento de la FAL (57,1 %, n= 8) y la muramidasa (35,7%, n= 5).

No se obtuvieron resultados en el cariotipo debido a un aspirado medular insuficiente.

De acuerdo con los resultados de la biopsia de la médula ósea, el 60 % de los casos se hallaba en estadio prefibrótico.

Todos los pacientes fallecidos se encontraban en los grupos de mayor riesgo (intermedio 2 y alto riesgo).

De los pacientes que presentaron anemia, en 7 se utilizó prednisona, en 3 danazol y en 2 casos fue necesario el uso de la eritropoyetina humana recombinante (ior-EpoCIM, CIMAB SA, La Habana, Cuba) como estimulador de la hematopoyesis, pues no respondieron al tratamiento con andrógenos. A pesar de esto, un paciente mantuvo altos requerimientos transfusionales. En el resto de los casos, las transfusiones se utilizaron como tratamiento de sostén durante la evolución.

El interferón alfa recombinante (INF- α R) (Heberon Alfa R, Heber Biotec SA, La Habana, Cuba) se utilizó en 14 pacientes y en 3 de ellos, interferón pegilado (Peginterferón alfa2 α , F, Hoffman-La Roche SA, Basilea, Suiza); la hidroxiurea en 10 y los esquemas secuenciales de quimioterapia en 4 pacientes. La radioterapia esplénica se indicó a 2 pacientes. La colchicina como agente antifibrótico se administró a todos los enfermos y los antiangiogénicos del tipo de la talidomida solo pudieron administrarse en 3 pacientes.

Todos los pacientes utilizaron combinaciones de las terapias descritas anteriormente, algunos desde el diagnóstico y otros en la evolución de la enfermedad. La más frecuente de todas las asociaciones terapéuticas usadas fue: interferón, hidroxiurea y colchicina.

Cuatro de los 15 pacientes con diagnóstico de MP, fallecieron en el transcurso del estudio, 3 por sepsis del sistema respiratorio como complicación de la enfermedad y uno por accidente de tránsito. La mediana de supervivencia de la serie fue de 66 meses (intervalo de 31 a 101 meses).

DISCUSIÓN

La mayoría de los pacientes contaban con más de 60 años al *debut* de la enfermedad, en correspondencia con lo señalado en la bibliografía de que el diagnóstico se realiza en personas con edades comprendidas entre 50 y 80 años, la mayoría con más de 60 años.^{1,2,8,21-26} No obstante, en este estudio se diagnosticaron pacientes desde los 20 años de edad, lo que corrobora que puede presentarse desde el nacimiento y hasta los 90 años.^{1,4}

A pesar del escaso número de casos estudiados debido a la baja incidencia de esta enfermedad, se observó un predominio ligero del sexo masculino, al igual que lo comunicado por otros autores, aunque la mayoría plantea que no existe predisposición por ninguno de los sexos.^{1,8,23} En estos pacientes predominó el color blanco de la piel, y se comportó de manera similar a lo observado en otros estudios.^{2,8}

El 20 % de los pacientes se encontraba asintomático al *debut* de la enfermedad, lo que se explica por el comienzo insidioso de la MP, en la que el diagnóstico se realiza mediante un examen físico o un estudio de laboratorio rutinario en el que aparecen alteraciones sanguíneas o esplenomegalia.^{7,27}

En la exploración física la esplenomegalia fue el hallazgo característico, similar a lo comunicado por otros investigadores.^{1,8,28} El segundo hallazgo más frecuente fue la presencia de hepatomegalia, que es típico en esta enfermedad.^{1,7,8} La hepatoesplenomegalia encontrada se explica por la hematopoyesis extramedular, como intento compensatorio en respuesta a la fibrosis de la médula ósea que bloquea la hematopoyesis normal.^{2,20,29-31} Las adenopatías son poco frecuentes o de escasa relevancia, lo cual se confirmó en este estudio.^{1,8}

En los casos estudiados la anemia fue la alteración hematológica más frecuente, lo que coincide con otros autores que la comunican hasta en el 50 % de los pacientes.^{7,8,13,32} La causa de la anemia en la MP es multifactorial y puede deberse a la disminución en la producción medular y el grado variable de eritropoyesis ineficaz que provoca el paso de una pequeña cantidad de glóbulos rojos al flujo sanguíneo. Por otra parte, puede ser de origen autoinmune o por el hiperesplenismo que ocasiona un secuestro o retención pasiva de los elementos formes de la sangre, en especial de los glóbulos rojos en el interior del bazo hipertrofiado, seguido de su destrucción favorecida por el ambiente intraesplénico adverso y una hemodilución por aumento del volumen plasmático.^{7,13,31,32}

La trombocitosis y la leucocitosis observadas coincidieron con varios autores que plantean la variabilidad existente en el perfil hematológico de la MP en el que refieren tanto leucopenia y trombocitopenia como leucocitosis y trombocitosis o valores normales.^{8,27,31} Los conteos elevados de plaquetas hallados en la primera fase o fase celular varían a medida que avanza la enfermedad con tendencia a la trombocitopenia.^{7,31} La leucocitosis en la MP generalmente se presenta con menos de $30 \times 10^9/L$ glóbulos blancos,²⁹ lo que coincide con lo descrito en este estudio.

Especial mención merece la presencia de hematíes en forma de lágrimas, células mieloides inmaduras y eritroblastos en la sangre periférica (reacción leucoeritroblástica), que se observó en la mayoría de los pacientes. Ello coincide con lo registrado en otras series.^{15,27,29,31,33}

El 78,6 % (n= 11) de los pacientes presentó un incremento de las cifras de LDH sérica, hallazgo que está en correspondencia con lo descrito en la literatura.^{1,8,34} Este aumento de la LDH sérica está en relación, fundamentalmente, con el alto grado de eritropoyesis ineficaz existente en la MP.^{1,8}

La mielofibrosis es un trastorno en el cual el tejido fibroso puede remplazar las células precursoras productoras de células sanguíneas normales en la médula ósea, lo que provoca la obtención de una muestra insuficiente en el aspirado medular.³¹ Esto está en relación con la obtención de cariotipos no útiles en el 100 % de los pacientes, por lo que no fue posible evaluar este parámetro. En estudios realizados se encontró la presencia de anomalías cariotípicas en el 60 % de los casos, las más frecuentes: trisomía de los cromosomas 8 y 9, monosomía parcial o completa del 7, deleciones del 13 o del 20 y la aneuploidía; ninguna de ellas es característica de esta enfermedad. Se ha reportado que las anomalías en el cariotipo constituyen un factor pronóstico desfavorable en la evolución cuando se hallan al *debut*. Las de peor pronóstico son la deleción de los cromosomas 13 y 20.^{1,34,35}

La biopsia de médula ósea constituye el pilar fundamental en el diagnóstico de la MP, ya que es útil para demostrar la fibrosis y determinar el patrón histológico.^{8,11,12,27} En el estudio realizado al *debut* la mayoría de los pacientes se encontraban en un estadio prefibrótico, resultados que coinciden con otros autores que describen un predominio de la fase celular o prefibrótica al momento del diagnóstico.⁸

La MP presenta un curso crónico y una evolución heterogénea: mientras algunos pacientes fallecen en un período corto posterior al diagnóstico, otros tienen una supervivencia de varias décadas.^{1,20} La aplicación del sistema de puntuación a los factores pronóstico tiene una considerable aplicación práctica, ya que permite aumentar la capacidad de discriminación pronóstica; al igual que en otros estudios se observó una relación entre los pacientes fallecidos y los grupos de mayor riesgo.^{1,8,13} Según el grupo de trabajo internacional para el estudio y tratamiento de la MP, los pacientes de bajo riesgo tienen una mediana de supervivencia aproximada de 135 meses; los del grupo de riesgo intermedio 1, de 95 meses; los de riesgo intermedio 2, de 48 meses; y los de alto riesgo de 27 meses.^{20,23,36} Otros autores describen la relación de los grupos de bajo riesgo con una esperanza mediana de vida de 10 a 15 años.^{1,7,13,31,37}

El tratamiento de la MP debe basarse en 2 premisas: en primer lugar, el reconocimiento de que estamos ante una enfermedad incurable salvo quizás para la minoría de los pacientes jóvenes que pueden beneficiarse con el trasplante de precursores hematopoyéticos. En el resto de los pacientes, el tratamiento es meramente paliativo y está destinado a tratar las complicaciones de la enfermedad y a mejorar la calidad de vida más que a intentar prolongar la supervivencia. En segundo lugar, la marcada heterogeneidad en la evolución de la enfermedad obliga a ajustar el tratamiento a las características del paciente.^{1,20,38} Tomando en consideración esta premisa, el reducido tamaño de la muestra y la gran diversidad de esquemas terapéuticos empleados, no fue posible llegar a conclusiones en relación con la influencia del tratamiento en la evolución de la enfermedad.

La muerte en 3 de los pacientes fue secundaria a procesos infecciosos respiratorios, lo que coincide con otras series, que incluyen a las neumonías dentro de las

principales causas de muerte, además de la transformación a leucemia mieloide aguda, el fracaso medular progresivo, los episodios trombohemorrágicos, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia hepática por metaplasia mieloide o hipertensión portal con su consecuente sangramiento por várices esofágicas y la hemosiderosis postransfusional.^{1,8,23,28,34,39}

La mediana de la supervivencia de 66 meses (5,5 años) observada en los pacientes, coincide con la registrada en otras series recientes, que oscila entre 3 y 6 años.^{1,5,8,20,23,34,36,38-41} Esta prolongación de la supervivencia con respecto a la de series más antiguas, en que se registraba una mediana de 2,5 años,^{8,31} no se atribuye a la introducción de un tratamiento eficaz para la MP, ya que en la actualidad ningún tratamiento quimioterapéutico es capaz de revertir o retrasar de forma permanente la progresión de este trastorno.^{7,31} Una explicación sería, por el diagnóstico precoz de la enfermedad (aumento de las formas asintomáticas y biopsia de médula ósea en un estadio prefibrótico al *debut*) y, por otra, por la mejora en las medidas de soporte hemoterápico, el uso de agentes antifibróticos en todos los pacientes diagnosticados, tratamientos con quelantes de hierro en los politransfundidos y la quimioterapia utilizada con el objetivo de retrasar la aparición de las complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pereira A. Mielofibrosis idiopática. En: García-Conde J, San Miguel J, Urbano-Ispizua A, Urbano-Ispizua JL, editores. Hematología Clínica. 6 ed. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2004. p. 985-90.
2. Mesa RA, Li CY, Ketterling RP, Schroeder GS, Knudson RA, Tefferi A. Leukemic transformation in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 91 cases. *Blood*. 2005 Feb 1;105(3):973-7.
3. Arana-Yi C, Quintas-Cardama A, Giles F, Thomas D, Carrasco-Yalan A, Cortes J, et al. Advances in the therapy of chronic idiopathic myelofibrosis. *Oncologist*. 2006 Sep;11(8):929-43.
4. Instituto de Investigaciones de Enfermedades Raras. Mielofibrosis Idiopática. Federación Española de Asociaciones de Enfermedades Raras (FEDER) [en línea] 2008 [consultado 25 de agosto 2008]. Disponible en: <http://www.enfermedades-raras.org/>
5. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med*. 2000 Apr 27;342(17):1255-65.
6. _____. Primary myelofibrosis and its paraneoplastic stromal effects. *Haematologica*. 2007 May;92(5):577-9.
7. MedlinePlus Enciclopedia. Mielofibrosis primaria. [en línea] 2008 [consultado 25 de febrero 2008]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article /000531.htm>
8. Cervantes F, Pereira A, Esteve J, Cobo F, Rozman C, Montserrat E. Mielofibrosis idiopática: características iniciales, patrones evolutivos y supervivencia en una serie de 106 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 1997 Nov 15;109(17):651-5.

9. Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho TL, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2006 Aug 15;108(4):1158-64.
10. Mesa RA, Elliott MA, Schroeder G, Tefferi A. Durable responses to thalidomide-based drug therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Mayo Clin Proc*. 2004 Jul;79(7):883-9.
11. Spivak JL, Silver RT. The revised World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia. *Blood*. 2008 Jul 15;112(2):231-9.
12. Barosi G, Bergamaschi G, Marchetti M, Vannucchi AM, Guglielmelli P, Antonioli E, et al. JAK2V617 F mutational status predicts progression to large splenomegaly and leukemic transformation in primary myelofibrosis. *Blood*. 2007 Dec 1;110(12):4030-6.
13. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2011 Jan 3. [Epub ahead of print] PMID: 21200024.
14. Michiels JJ, Bernema Z, Van Bockstaele D, De Raeve H, Schroyens W. Current diagnostic criteria for the chronic myeloproliferative disorders (MPD), essential thrombocythemia (ET), polycythemia vera (PV) and chronic idiopathic myelofibrosis (CIMF). *Pathol Biol (Paris)*. 2007 Mar;55(2):92-104.
15. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood*. 2007 Aug 15;110(4):1092-7.
16. Vives LI, Aguilar J. Métodos de recuento de las células sanguíneas. En: Vives LI, Aguilar J. *Manual de técnicas de laboratorio en hematología*. 3 ed. Barcelona: Elsevier-Masson; 2006. p. 63-140.
17. Diagnosticadores para química clínica y microbiología. En: *Helfa Diagnósticos*. La Habana: EPB Carlos J. Finlay. Quimera; 2003 [consultado 25 de agosto 2008]. Disponible en: <http://www.biofinlay.sld.cu>
18. Peacock AC, Brecher G, Highsmith EM. A simplified procedure for quantitative measurement of alkaline phosphatase in white blood cells. *Am J Clin Pathol*. 1958 Jan;29(1):80-5.
19. Parry RM Jr, Chandan RC, Shahani KM. A rapid and sensitive assay of muramidase. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1965 Jun;119:384-6.
20. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2895-901.
21. Tefferi A. The forgotten myeloproliferative disorder: myeloid metaplasia. *Oncologist*. 2003;8(3):225-31.
22. _____. Survivorship and prognosis in my myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Leuk Lymphoma*. 2006 Mar;47(3):379-80.

23. Linardi Cda C, Dalessandro T, Pracchia LF, Buccheri V. Evaluation of survival risk scores in primary myelofibrosis: A Brazilian experience from a single institution. *Leukemia & Lymphoma*. 2008 Aug;49(8):1641-3.
24. Thiele J, Kvasnicka HM, Werden C, Zancovich R, Diehl V, Fischer R. Idiopathic primary osteo-myelofibrosis: a clinico-pathological study on 208 patients with especial emphasis on evolution of disease features, differentiation from essential thrombocythemia and variables of prognostic impact. *Leuk Lymphoma*. 1996 Jul;22(3-4):303-17.
25. Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, Simon M, Plantier I, et al. Prognostic factors in agnogeneic myeloid metaplasia: a report of 195 cases with a new scoring system. *Blood*. 1996 Aug 1;88(3):1013-8.
26. Anderson JE, Tefferi A, Craig F, Holmberg L, Chauncey T, Appelbaum FR. Myeloablation and autologous peripheral blood stem cell rescue results in hematologic and clinical responses in patients with myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Blood*. 2001 Aug 1;98(3):586-93.
27. Padecimientos mieloproliferativos y mielofibrosis. En: PAC MG-1. Programa de actualización continua para médicos generales. Academia Nacional de Medicina. 2 ed. México DF: INTERSISTEMAS, S.A. de C.V. 2000 [consultado 8 de abril 2010]. Disponible en: <http://www.drscope.com/pac/mg/a5/index.htm>
28. Chim CS, Kwong YL, Lie AK, Ma SK, Chan CC, Wong LG, et al. Long-term outcome of 231 patients with essential thrombocythemia: prognostic factors for thrombosis, bleeding, myelofibrosis, and leukemia. *Arch Intern Med*. 2005 Dec 12-26;165(22):2651-8.
29. Campbell PJ, Green AR. Mechanisms of disease the myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2452-66.
30. Hennessy BT, Thomas DA, Giles FJ, Kantarjian H, Verstovsek S. New approaches in the treatment of myelofibrosis. *Cancer*. 2005 Jan 1;103(1):32-43.
31. Cervantes F, Rozman C. Síndromes mieloproliferativos crónicos. En: Rozman C, Montserrat E, Ribera JM, Aguilar JL, Bladé J. Carreras. *Tratado de medicina interna*. 14 ed. Madrid: Harcourt; 2000. p. 1714-5.
32. Roulston D, Le Beau M. Cytogenetic analysis of hematologic malignant diseases. En: Barch M, Knutsen T, Spurbeck JL, editores. *The AGT Cytogenetics Laboratory Manual*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 325-50.
33. Michiels JJ, Kvasnicka HM, Thiele J. Myeloproliferative disorders. Current perspectives on diagnostic criteria, histopathology and treatment in essential thrombocythemia, polycythemia rubra vera and chronic idiopathic myelofibrosis. Beseigheim, Germany: Verlag ME; 2005. p. 62-83.
34. Lichtman MA. Idiopathic myelofibrosis (myelofibrosis with myeloid metaplasia). En: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal J, editors. *Williams Hematology*. 7 ed. New York: McGraw-Hill; 2007. p. 1295-313.
35. Porvan D, Singer C, Baglin T, Dokal I. Myeloproliferative neoplasms. En: Porvan D, Singer C, Baglin T, Dokal I, editors. *Oxford Handbook of clinical haematology*. 3 ed. Oxford: Oxford University; 2009. p. 286-95.

36. Reilly JT. Prognosis and survivorship in primary myelofibrosis. *Am J. Hematol.* 2010 Jan;85(1):4-5.
37. Cervantes F, Barosi G, Demory JL, Reilly J, Guarnone R, Dupriez B, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic and identification of risk group. *Br J Haematol.* 1998 Aug;102(3):684-90.
38. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA Cancer J Clin.* 2009 May-Jun;59(3):171-91.
39. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders *Leukemia.* 2008 May;22(5):905-14.
40. Tam CS, Abruzzo LV, Lin KI, Cortes J, Lynn A, Keating MJ, et al. The role of cytogenetic abnormalities as a prognostic marker in primary myelofibrosis: applicability at the time of diagnosis and later during disease course. *Blood.* 2009 Apr 30;113(18):4171-8.
41. Passamonti F, Rumi E, Caramella M, Elena C, Arcaini L, Boveri E, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis. *Blood.* 2008 Apr 1;111(7):3383-7.

Recibido: 7 de junio de 2011.

Aprobado: 25 de junio de 2011.

Dr. *Onel Ávila Cabrera*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334.
Correo electrónico: ihidir@hemato.sld.cu
Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih>