



Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

**Propuesta de algoritmo clínico de
indicaciones del tratamiento con Fósforo-
32 en pacientes con síndromes
mieloproliferativos crónicos Philadelphia
negativos**

Egilea /Autor:
Javier Cuetos Fernández
Zuzendaria / Director:

Dr. Ignacio Tobalina Larrea

© 2018, Ignacio Tobalina Larrea y Javier Cuetos Fernández

Vitoria-Gasteiz, 2018ko apirilaren 15a / Leioa, 15 de abril de 2018

Jarri hau GRALaren lehen orri gisa. / Incluir como primera página de la memoria del TFG.

ÍNDICE

1. Introducción	pág. 1 y 2
2. Objetivos	pág. 2 y 3
3. Material y métodos	pág. 3-5
3.1. Revisión bibliográfica	pág. 3
3.1.1 Identificación de los trabajos	
3.1.2 Selección de los trabajos	
3.2 Estudio observacional retrospectivo de los pacientes tratados con Fósforo 32	pág. 4 y 5
3.2.1 Selección de los pacientes	
3.2.2 Variables recogidas	
3.2.3 Análisis estadístico	
4. Resultados	pág. 5-9
4.1. Revisión bibliográfica	pág. 5
4.2. Estudio observacional retrospectivo	pág. 5-9
5. Discusión	pág. 10 – 34
5.1. Aproximación a los síndromes mieloproliferativos Phi –.	pág. 10
5.2. Policitemia Vera	pág. 11-13
5.3. Trombocitemia esencial	pág. 13-15
5.4. Tratamiento de los SMP Phi-	pág.15 y16
5.5. El Fósforo-32	pág. 16-18
5.6. Riesgo de segundas neoplasias	pág. 19-24
5.7. Revisión de efectos adversos y riesgo leucémico en tratamiento de elección	pág. 24-27
5.8.Propuesta de algoritmo de tratamiento con P-32	pág.27 y28
5.9. Revisión tratamiento actual	pág. 29-33
5.10. Revisión comparativa de tratamientos de segunda línea	pág.33 y 34
6. Conclusiones	pág. 34 y 35
7. Consideraciones éticas	pág 35 y 36
8. Limitaciones del estudio	pág. 36
9. Bibliografía	pág. 37 - 41

ABSTRACT

El Fósforo-32 fue el primer isótopo radioactivo empleado en el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos philadelphia negativos hace ya más de 70 años. Desde entonces han sido muchos los fármacos introducidos para el tratamiento de estas neoplasias hematológicas con dispares resultados; sin embargo, tras la posible relación del empleo del fósforo radioactivo con el posterior desarrollo de segundas neoplasias esta terapia ha sido desestimada por la mayor parte de la comunidad científica. Pese a todo, no existen evidencias firmes que soporten esta relación habiendo incluso estudios que describen este fenómeno como un proceso natural de la propia enfermedad.

Se realiza una revisión bibliográfica sobre el tratamiento actual de los síndromes mieloproliferativos así como de los efectos adversos del fósforo -32 prestando especial atención al desarrollo de segundas neoplasias. Además se estudia una muestra de 17 pacientes tratados con radiofósforo en el Servicio de Medicina Nuclear de la Organización Integrada Sanitaria (OSI) Álava atendiendo a los parámetros de respuesta al tratamiento así como supervivencia y efectos adversos.

Mediante este estudio se pretende clarificar en la medida de lo posible si se está negando una opción terapéutica útil a determinados pacientes que no llegan a ser controlados mediante los tratamientos de primera línea o que presentan marcados efectos adversos a los mismos; concluyendo que el fósforo 32 puede ser un arma útil para el tratamiento tanto de la policitemia vera como de la trombocitemia esencial en aquellas personas ancianas que no respondan bien a otros tratamientos o que presenten marcados efectos adversos ante los mismos

Palabras clave: Phosphorus-32, radioactive phosphorus, polycythemia vera, essential thrombocythemia, myeloproliferative disorders, acute leukemia

1. INTRODUCCIÓN.

Los síndromes mieloproliferativos crónicos son trastornos clonales de la hematopoyesis caracterizados por la proliferación en la médula ósea de una o más de las líneas mieloides. Clásicamente son alteraciones que afectan a los precursores sanguíneos en fases ya avanzadas de diferenciación. A lo largo de la historia, de cara a su estudio y a su tratamiento se ha tratado de unificar este tipo de neoplasias en diversos grupos. Actualmente la OMS los clasifica en función de la serie afectada así como de alteraciones moleculares que presentan ⁽¹⁾.

La presencia de cromosoma Philadelphia, (t 9:22), distingue la Leucemia Mieloide Crónica, de las neoplasias mieloproliferativas crónicas poco frecuentes y de los síndromes mieloproliferativos Philadelphia negativos (SMP Phi-); grupo en el que nos centraremos y que incluye la Policitemia Rubra Vera (PV), la Trombocitemia esencial (TE) y la Mielofibrosis Primaria (MFP).

La PV y la TE son entidades bien estudiadas con ciertas semejanzas en complicaciones y tratamiento, siendo enfermedades cuya etiología, aún hoy en día, no es bien conocida. La edad media al diagnóstico para estas enfermedades se sitúa en la sexta década de vida y la media de supervivencia tras el diagnóstico en pacientes con PV supera los 15 años tras la instauración del tratamiento adecuado. En el caso de la TE la media de supervivencia con el tratamiento adecuado no difiere de la población general. Sin embargo, estos pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones entre las que destacan sobre todo los episodios trombóticos y las hemorragias; fenómenos que constituyen las principales causas de mortalidad en estos sujetos. Del mismo modo, aunque de manera menos frecuente, también existe riesgo de evolución a mielofibrosis o leucemia aguda ^{(2) (3) (4)}.

Dentro de las opciones terapéuticas disponemos de distintas alternativas: flebotomías, antiagregantes, hidroxiurea, anagrelide, busulfán, fósforo radioactivo P-32, interferón alfa, ^{(3) (4)}. Todos estos tratamientos tienen unas determinadas indicaciones de uso atendiendo tanto a las características de la enfermedad así como a las comorbilidades de los pacientes. De esta manera, y a grosso modo, podríamos tratar de clasificar todos estos tratamientos en grupos mayores atendiendo a la finalidad principal de los mismos; distinguiendo de esta manera las flebotomías, los tratamientos mielosupresores (hidroxiurea, anagrelide, P³², busulfán...) y el

tratamiento antiagregante, que ha demostrado su eficacia tanto en contexto de prevención primaria como secundaria ⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

Dentro del amplio arsenal terapéutico utilizado en los SMP Phi-, se incluye el Fósforo-32 (P-32). Esta sustancia es un isótopo radiactivo ⁽⁷⁾ con aplicaciones terapéuticas que ha sido aprobado para el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos crónicos desde hace más de 50 años ⁽⁸⁾. Sin embargo, el vínculo creado entre el empleo de esta sustancia y el desarrollo de leucemia mieloide aguda (hasta el 10% a los 10 años según algunas series ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾) ha propiciado que generalmente se reserva para pacientes de edad mayor a 65 o 70 años. Paulatinamente ha sido desplazado por distintos agentes terapéuticos siendo un tratamiento poco habitual en la actualidad ⁽³⁾⁽⁴⁾. No obstante, existe un subgrupo de pacientes con TE y PV en los que el tratamiento con P-32 puede ser una opción válida: pacientes ancianos intolerantes o resistentes a terapias habituales ⁽⁵⁾⁽¹³⁾.

A continuación se presenta una revisión sistemática sobre el tratamiento con fósforo 32 en los SMP Phi- así como de los efectos adversos recogidos en la bibliografía y el tiempo de aparición de los mismos, prestando especial atención a las segundas neoplasias (motivo principal de rechazo de esta terapia).

Además se lleva a cabo un estudio observacional retrospectivo y se presentan los resultados de 17 pacientes con diagnóstico de PV y TE tratados con P-32 en el servicio de medicina nuclear de la Organización Sanitaria Integrada de Álava.

2. OBJETIVOS

- 2.1. Realizar una revisión sistemática sobre el tratamiento con P-32 en los síndromes mieloproliferativos Philadelphia negativos, así como de los efectos adversos recogidos en la bibliografía y el tiempo de aparición de los mismos, prestando especial atención a las segundas neoplasias (motivo principal de rechazo de esta terapia).
- 2.2. Revisión de la experiencia en la Organización Sanitaria Integrada (OSI) de Álava en términos de eficacia terapéutica y seguridad en pacientes diagnosticados de síndromes mieloproliferativos (SMP) Philadelphia negativos (Phi-) que hayan sido tratados, en la práctica clínica habitual, con Fósforo-32 (P-32).

2.3. Propuesta de inclusión del tratamiento con P-32 en el algoritmo de manejo terapéutico de los síndromes mieloproliferativos (SMP) Philadelphia negativos (Phi-).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1.1. Identificación de los trabajos

Se realiza una revisión bibliográfica de los artículos publicados desde el 1 de enero 1990 hasta el 31 de diciembre de 2017 con las palabras clave Phosphorus-32, radioactive phosphorus, polycythemia vera, essential thrombocythemia y myeloproliferative disorders en el motor de búsqueda “PubMed” en el campo MESH Terms, tanto en inglés como en castellano con la colaboración del servicio de Biblioteca del hospital Txagorritxu de Osakidetza (**Tabla 1**).

3.1.2. Selección de los trabajos

Se obtienen un total de 490 citas, tras la lectura de los títulos se descartan 370. De la búsqueda realizada se desestiman aquellos artículos en los que en su título, y a pesar de las palabras claves de búsqueda, no se ajustaran completamente al tema de este trabajo. También se excluyeron los estudios duplicados o actualizados por otros posteriores; los que no tuvieran información suficiente, que no presentaran información detallada sobre la metodología empleada, el método de análisis, o sobre el tipo de datos utilizados; los resúmenes (abstracts) de presentación de comunicaciones o carteles a congresos por la falta de datos en los mismos y/o por una metodología inadecuada. Finalmente la revisión quedó limitada a un total de 60 artículos, de los cuales 20 son ensayos clínicos, 18 revisiones, 6 actualizaciones de informes, 6 guías de práctica clínica, 5 series de casos, 3 estudios de casos y controles, 1 estudio de cohortes y 1 estudio de casos y controles anidado en una cohorte (**Tabla 2**).

3.2. ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO DE PACIENTES TRATADOS CON FÓSFORO-32

3.2.1. Selección de los pacientes

Se seleccionan 27 pacientes, mayores de 18 años, con diagnóstico de SMP Phi- y que han sido tratados con P-32 en el Servicio de Medicina Nuclear de la OSI Álava desde enero de 1985 hasta julio de 2017. De estos casos seleccionados, 10 de ellos son excluidos por no disponer de los datos analíticos, clínicos y de seguimiento necesarios para realizar el estudio observacional, quedando el estudio definido por un total de 17 sujetos.

3.2.2. Variables recogidas

Las variables recogidas son: demográficas (edad al diagnóstico del SMP y sexo, hombre/mujer), datos antropométricos (peso, talla superficie corporal), diagnóstico (trombocitemia esencial, policitemia vera), tratamiento (primera línea, segunda línea), criterio para derivación de P-32 (pacientes resistentes a tratamiento habitual, mala tolerancia del tratamiento habitual), variables analíticas de función renal y hematimetría (al diagnóstico, seguimiento), tratamiento de P-32 (dosis/fecha, dosis total, respuesta inadecuada, efectos secundarios precoces, necesidad de transfusión de hemoderivados, tiempo de seguimiento, efectos secundarios tardíos) y comorbilidad asociada.

3.2.3. Análisis estadístico

Tras la identificación de los pacientes se revisaron las historias clínicas creando una base de datos codificada para mantener la confidencialidad de los pacientes. Con los datos obtenidos se procede a realizar un análisis estadístico descriptivo incluyendo las indicaciones terapéuticas, contraindicaciones y coste/efecto además de determinar los efectos secundarios (incremento del riesgo de neoplasias secundarias, aplasia medular generalizada y otras discrasias sanguíneas) a corto, medio y largo plazo con especial atención al desarrollo de segundas neoplasias.

También se valora la respuesta al tratamiento aceptando como respondedores a aquellos sujetos en los que se consigue ausencia de los eventos trombóticos, además de cifras de plaquetas $<400.000 /\text{mm}^3$ en TE y hematocrito $<45\%$ en los casos de PV.

4. RESULTADOS

4.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La revisión bibliográfica realizada de los 60 artículos comentados con anterioridad denota la falta de evidencia científica significativa respecto al riesgo de segundas neoplasias tras la terapia con radiofósforo. En numerosos artículos figura un aumento significativo de este riesgo pero en ningún caso se encuentra respaldado o referenciado ningún estudio de suficiente calidad que reafirme esta aseveración.

Aquellos artículos o estudios que por sus objetivos o conclusiones presentan especial interés son analizados y comentados con mayores detalles en el apartado de discusión.

4.2. ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO

La muestra analizada del Hospital de Santiago Apóstol tratada con Fósforo-32 está compuesta por 17 pacientes de los cuales 11 son hombres y 6 mujeres. La edad media de los pacientes es de 79,82 años; siendo algo mayor la edad media entre el grupo de hombres que en el de mujeres (80,09 vs 79, 33). La persona más joven incluida tiene 66 años y la más mayor 88. De estos 17 pacientes 11 fueron diagnosticados de TE y 6 de PV. También existe una pequeña variación en cuanto a la edad media de estos grupos siendo para el grupo de TE de 81,54 años mientras que para el de PV es de 76,67 años (**Tabla 3**).

Tabla 3.1. Características generales de interés clínico para el estudio de los pacientes.

Código paciente	Tratamiento SMP previo	Indicación P-32	Dosis acumulada de P-32	Complicaciones	Respuesta al P-32	Causa de la muerte
1	Anagrelide	Mala tolerancia	3,74 mCi	NO	SÍ	Insuf. Renal crónica
2	Hidroxiurea	Mal control	5,28 mCi	NO	SÍ	Fallo multiorgánico
3	Hidroxiurea	Mal control	6,39 mCi	NO	SÍ	Insuf. Cardíaca congestiva
4	Hidroxiurea	Resistencia al tto.	5 mCi	NO	SÍ	Hepatocarcinoma
5	Flebotomías	No conocido	3,15 mCi	Trombopenia	NO	Posible leucemia
6	Hidroxiurea	Mal control	5,4 mCi	Anemia	SÍ	Infecc. respiratoria
7	Hidroxiurea	Mal control	9,74 mCi	NO	SÍ	No conocida
8	Hidroxiurea y anagrelide	Mal control	9,14 mCi	NO	SÍ	Vive
9	Hidroxiurea	Mal control	8,69 mCi	NO	NO	Fallo multiorgánico
10	Hidroxiurea y anagrelide	Mala tolerancia	4,28 mCi	NO	NO	Infarto esplénico
11	Nada	Mala tolerancia	11,1 mCi	NO	SÍ	Neumonía
12	Flebotomías	No conocido	6,53 mCi	Anemia	SÍ	No conocida
13	Hidroxiurea	Mal control	4,1 mCi	Anemia	SÍ	Fracaso resp. Agudo
14	Hidroxiurea	Mala tolerancia	10 mCi	NO	SÍ	Sepsis
15	Nada	Mala tolerancia	5 mCi	NO	SÍ	Vive
16	Nada	Mala tolerancia	25,72 mCi	Cuadro suboclusivo digestivo y neumonía	SÍ	Vive
17	Nada	Mala tolerancia	10 mCi	No	SÍ	Rotura pseudoaneurisma

Como hemos podido observar se trata de pacientes por lo general de edad avanzada lo cual también conlleva mayor riesgo de comorbilidad. Esto se traduce en que de los 17 pacientes de nuestra muestra únicamente 1 está exento de otro tipo de comorbilidades asociadas (5,82%); en el resto de los casos los pacientes, además del trastorno mieloproliferativo, tienen otras enfermedades (**Tabla 4**). En consecuencia, la mayoría de los sujetos incluidos en el estudio toman más de un fármaco además de aquellos pautados como tratamiento del SMP Phi-. De los 17, únicamente 4 (23,53%) no toman más fármacos que los destinados a controlar el síndrome mieloproliferativo. Otra persona más (5,82%) toma solamente 1 fármaco más y 12 (70,59%) toman más de uno (**Tabla 5**). Este dato es importante a la hora de analizar los resultados, ya que puede que posibles eventos que se etiqueten como complicaciones o efectos adversos o incluso sucesos que desencadenen la muerte de los pacientes no estén relacionados ni con el tratamiento ni con la enfermedad a estudio de manera directa, sino con otra de las patologías que los pacientes padecen. Aún así, el hecho de que sean pacientes de edad avanzada y pluripatológicos (**Tabla 4**) también permite que los resultados sean más fácilmente extrapolables a la población general que se podría beneficiar del tratamiento con fósforo-32, principalmente enfocado a personas mayores de 70 años que comúnmente sufren

algún tipo de patología o presentan factores de riesgo. Es por ello que esta muestra nos permite conocer realmente la utilidad del tratamiento en situaciones “reales”.

Además de los fármacos destinados a tratar las comorbilidades asociadas de los sujetos del estudio, la mayoría de ellos tienen pautado un tratamiento de base para controlar los síntomas del propio síndrome mieloproliferativo. De los pacientes incluidos en el estudio, 1 toma Xagrid® (anagrelide 0,5mg), 8 toman Hydrea® (hidroxiurea 500mg), 2 pacientes toman conjuntamente anagrelide e hidroxiurea, 2 se tratan de controlar con flebotomías y 4 no toman ningún tratamiento al inicio de la terapia con fósforo radioactivo; tras abandonar la pauta por mala tolerancia sobre todo determinada por la aparición de úlceras en mucosas o EEII (**Tabla 6**). Como podemos observar y tras haber explicado el tratamiento de estos síndromes previamente, destaca el hecho de que 4 pacientes no estuvieran siendo tratados por mala tolerancia a los diferentes fármacos, así como la necesidad de combinar diferentes fármacos citorreductores para conseguir el control de la enfermedad, lo cual también ha descrito ser un gran inductor en el aumento del riesgo de desarrollo de leucemia secundaria.

Por las dificultades que entrañaba el tratamiento de estos pacientes y por los efectos adversos y mala tolerancia al mismo, se decidió en la mayoría de los casos optar por la terapia con P³² (**Tabla 7**); si bien es cierto que no se especifica el criterio para el inicio de la terapia con fósforo en 3 de los casos.

El tratamiento con P-32 se realiza según las guías internacionales de la European Journal of Nuclear Medicine ⁽¹⁴⁾ ajustando la dosis en función de la superficie corporal y siendo posible repetir nuevas administraciones en caso de no haber conseguido los objetivos de respuesta o por persistencia de los síntomas.

De los 17 pacientes 1 precisa 5 dosis, en otro caso más son necesarias 3 administraciones, 6 pacientes precisan de una segunda inyección y en 9 casos es suficiente con la dosis inicial. En el paciente con necesidad de 5 administraciones de P³² la dosis acumulada asciende hasta los 25,72 mCi; sin embargo para el resto de sujetos no se exceden en ninguno de los casos los 11,1 mCi de dosis acumulada.

A todos los pacientes sometidos al tratamiento se les realiza una analítica de control aproximadamente a las 12 semanas de haber recibido el fósforo para comprobar si la respuesta ha sido adecuada o no y determinar complicaciones en la hematimetría. De los otros 17 pacientes, en 14 se consigue una buena respuesta (ausencia de eventos trombóticos además de una cifra de plaquetas <400.000 en aquellos diagnosticados de TE y un hematocrito <45%

en PV). De estos 14 casos respondedores a la terapia, en 6 casos fue necesario repetir la dosis de radiofósforo con un intervalo de tiempo medio entre la primera y la segunda dosis de 10,57 meses, incluso consiguiendo en 3 casos un periodo libre de enfermedad superior al año. Por el contrario en 3 pacientes pese a la administración del P-32 no se consiguió la respuesta deseada, ni aún administrando una segunda dosis, hecho que sucedió en 1 de estos 3 casos (**Tabla 8**). Pese a no conseguir la respuesta adecuada en una primera administración en dos de los casos, no se optó por una nueva dosis porque en algunos casos el tratamiento con P-32 anula la resistencia desarrollada al tratamiento habitual, por lo que se decidió el reinicio de la terapia de base.

Durante y tras este proceso de tratamiento a cargo del servicio de Medicina nuclear junto con el de Hematología, la incidencia más observada fue la necesidad de repetir la terapia con una segunda administración del radiofármaco. Apenas se encontraron complicaciones precoces destacando 3 casos de anemia (2 tras la administración del producto y el otro secundario a una rectorragia) y 1 caso de trombopenia. A largo plazo, uno de los pacientes tras recibir la quinta dosis de fósforo desarrolló un cuadro suboclusivo intestinal complicado con una neumonía. Otro de los pacientes se le diagnosticó de enfermedad de Waldstrom y por último hubo una posible transformación leucémica en 1 paciente, la cual no llegó a confirmarse por el mal estado general del paciente.. Este último paciente tenía una edad al diagnóstico de policitemia vera de 85 años, presentaba además hiperostosis idiopática difusa, ulcus duodenales, hipertensión arterial y era ex fumador. Previo al tratamiento con fósforo se controlaba con sangrías periódicas y además para sus otras patologías seguía una pauta de tratamiento con omeprazol y colchicina+ dicitlomina clorhidrato. Los efectos adversos hematológicos derivados de estos fármacos no específicos son muy extraños (<0,1%) y en cualquier caso no se incluye la leucemia aguda entre los mismos.

Tras la finalización de la terapia en 11 de los casos no fue necesario dejar ningún tratamiento citorreductor de base para el control del síndrome mieloproliferativo; mientras que en un caso se pautaron sangrías para control del hematocrito, en otro caso se instauró una terapia con Xagrid® (anagrelide) y en otros 2 se optó por pautar hidroxiurea.

El seguimiento medio a los pacientes desde la fecha de la primera dosis de radiofármaco hasta la muerte o hasta el momento de finalizar el estudio fue de 59 meses (4 años y 11 meses), habiendo aún hoy en día 3 pacientes que siguen vivos y habiendo cesado el control de la mayoría por la defunción de los mismos. Entre las causas de muerte de estos pacientes ha

habido 2 casos en los que no se ha conseguido clarificar; aunque en ninguno de ellos se sospechaba que la causa de la muerte se debiera al tratamiento con P-32 ni a una transformación leucémica por normalidad en la hematimetría en analíticas sanguíneas previas a las defunciones. En el resto de los sujetos, existe 1 caso compatible con hepatocarcinoma, 3 muertes a consecuencia de infecciones respiratorias, otra secundaria a un infarto esplénico, una más como consecuencia de un fracaso respiratorio agudo, otra debida a una insuficiencia renal, una más por la rotura de un pseudoaneurisma inguinal, 2 en un contexto de fallo multiorgánico por pluripatología, otra debida a una insuficiencia cardiaca congestiva con insuficiencia respiratoria severa hipercápnica y una a consecuencia de la probable transformación leucémica sufrida por un paciente y comentada con anterioridad.

La supervivencia media de los pacientes desde la primera administración de P-32 se corresponde con el tiempo de seguimiento pues el motivo de abandonar el control sobre los sujetos del estudio se correspondía con el fallecimiento de los mismos. Esto se traduce en una supervivencia media de 4 años y 11 meses si bien es cierto que hay 3 pacientes que aún continúan con vida. El caso de mayor supervivencia corresponde con una mujer que ha sido seguida durante 19 años y 3 meses, la cual presentaba una edad de 66 años al diagnóstico, que recibió 3 dosis de fósforo 32 con una dosis acumulada de 11,1 mCi y que falleció 15 años y 3 meses después de recibir la última dosis como consecuencia de una neumonía hospitalaria tras una intervención quirúrgica por una neoplasia de mama.

Esta supervivencia media obtenida es complicado compararla con la supervivencia de otros estudios dada la discrepancia en edad y comorbilidad con los sujetos de otras series. Sin embargo, si lo comparamos con la esperanza de vida general dentro de la Comunidad Autónoma del País Vasco, ésta es de 76,5 años para hombres y de 83,8 años para mujeres ⁽¹⁵⁾. Como se ha comentado anteriormente la edad media al diagnóstico de nuestra población era de 80,09 años en hombres y 79,33 años en mujeres. Si a estos datos sumamos los 4 años y 10 meses de supervivencia obtenidos, nos percatamos de que los guarismos obtenidos se sitúan incluso por encima de lo esperado.

Si analizamos la supervivencia esperada en aquellos pacientes con PV en función del grupo de riesgo en el que se les incluye, la mediana de supervivencia que se espera observar es de 11 años, al ser todos nuestros pacientes de alto riesgo (Ver **Tabla 13**); sin embargo, dada la edad de nuestros pacientes al diagnóstico esta comparación carece de validez.

5. DISCUSIÓN

5.1. APROXIMACIÓN A LOS SINDROMES MIELOPROLIFERATIVOS PHI-

Una clasificación operacional de las neoplasias hematológicas distingue a las enfermedades en función de su origen linfoide o mieloide; subdividiendo a su vez cada uno de estos grupos en agudas o crónicas dependiendo de la proporción de precursores morfológicamente e inmunofenotípicamente inmaduros (blastos) hallados en médula ósea o sangre periférica ⁽¹⁶⁾ ⁽¹⁷⁾ (**Tabla 9** ⁽¹⁾).

Dentro de las neoplasias hematológicas encontramos las neoplasias mieloproliferativas (NMP) o síndromes mieloproliferativos crónicos (SMP); siendo éstos un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la proliferación celular de una o más de las series hematopoyéticas en sangre periférica ⁽¹⁸⁾.

Clásicamente los SMP abarcan 4 enfermedades que son la leucemia mieloide crónica (LMC), la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP); pese a que hoy en día también pertenecen a este grupo la leucemia neutrofilica crónica y otras entidades menos frecuentes como la leucemia eosinofílica crónica.

Entre las 4 grandes enfermedades pertenecientes al grupo de las neoplasias mieloproliferativas, sólo la leucemia mieloide crónica se caracteriza genéticamente por la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 (t 9:22), conocido como cromosoma Philadelphia. Esta mutación se hace evidente al generar en el 95% de los casos un cromosoma acortado mientras que en el 5% restante se objetiva mediante el empleo de técnicas de hibridación in-situ o por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa para la detección de BCR-ABL1 ⁽¹⁹⁾.

De esta manera se establece una clara división entre la LCM y el resto de SMP crónicos, grupo sobre el que nos centraremos y que puede agruparse bajo el nombre de síndromes mieloproliferativos crónicos cromosoma Philadelphia negativos y que está formado por la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria. A continuación se expone un breve análisis atendiendo a los pormenores de cada trastorno por separado.

5.2. POLICITEMIA VERA

La policitemia vera, también conocida como enfermedad de Vaquez-Osler, es una mielopatía proliferativa clonal de etiología desconocida caracterizada por la ventaja proliferante de la línea eritroide, que crece y se diferencia independientemente de la existencia o acción de la eritropoyetina; siendo por ende la manifestación principal la eritrocitosis primaria. Es una enfermedad con una incidencia de 0,5 a 2/100.000 habitantes año, con predominio masculino en relación 2:1 y edad de presentación preferente entre los 40 y 75 años (mediana de 60).

El elevado recuento eritrocitario presente en esta patología provoca una hiperviscosidad sanguínea que constituye el fenómeno fisiopatológico de mayor trascendencia ⁽²⁰⁾. De esta característica derivan las dos complicaciones más graves asociadas a esta enfermedad, las trombosis vasculares y las hemorragias. Además de estas dos entidades, la PV puede asociar tanto clínica como analíticamente leucocitosis y trombocitosis persistente, microcitosis secundaria a déficit de hierro, esplenomegalia, prurito generalizado (especialmente tras el contacto con el agua caliente), eritromelalgia, dolor de cabeza, mareo, enrojecimiento de la piel, dificultad para respirar, saciedad precoz y fatiga ⁽²¹⁾⁽²²⁾ (**Tabla 10** ⁽²⁰⁾).

Los criterios diagnósticos de esta enfermedad fueron revisados en 2016 por la OMS con la intención de realizar un adecuado diagnóstico en aquellos pacientes que podían quedar infradiagnosticados con los criterios anteriores en caso de no realizarse un estudio de masa eritrocitaria. De esta manera se diferenciaron 3 criterios mayores (hemoglobina o hematocrito elevados, biopsia de médula ósea que demuestre hiper celularidad y detección de mutación activadora del gen JAK2) y 1 criterio menor (eritropoyetina sérica por debajo del nivel de referencia). Para el diagnóstico se requiere la presencia de los 3 criterios mayores o de los 2 primeros criterios mayores y el criterio menor. ⁽¹³⁾ (**Tabla 11** ⁽¹³⁾)

El descubrimiento de la mutación activadora en JAK2 (Janus kinasa 2), una tirosina quinasa utilizada por receptores de células hematopoyéticas para la eritropoyetina, la trombopoyetina y el factor estimulante de colonias de granulocitos, supuso un avance importante tanto para el diagnóstico de la enfermedad así como para intentar comprender algo mejor la fisiopatología subyacente al trastorno. La activación constitutiva de JAK2 proporciona una ventaja de crecimiento y supervivencia a las células hematopoyéticas del clon afectado, y cuyo resultado es la sobreproducción de células sanguíneas. Debido a que la eritropoyetina, la

trombopoyetina y los receptores del factor estimulante de colonias de granulocitos están todos activados constitutivamente, la policitemia vera es el posible fenotipo clínico final de la mutación JAK2 V617F y, como corolario, es el más común de los 3 trastornos. El número de células que expresan la mutación JAK2 V617F (la carga de alelos) parece correlacionarse con el fenotipo clínico.⁽²³⁾

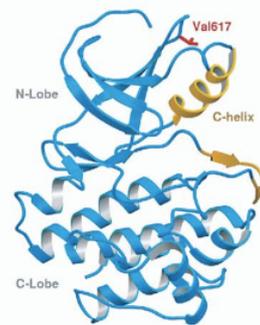


Figura 2. Mutación activadora de JAK2V617F⁽²³⁾

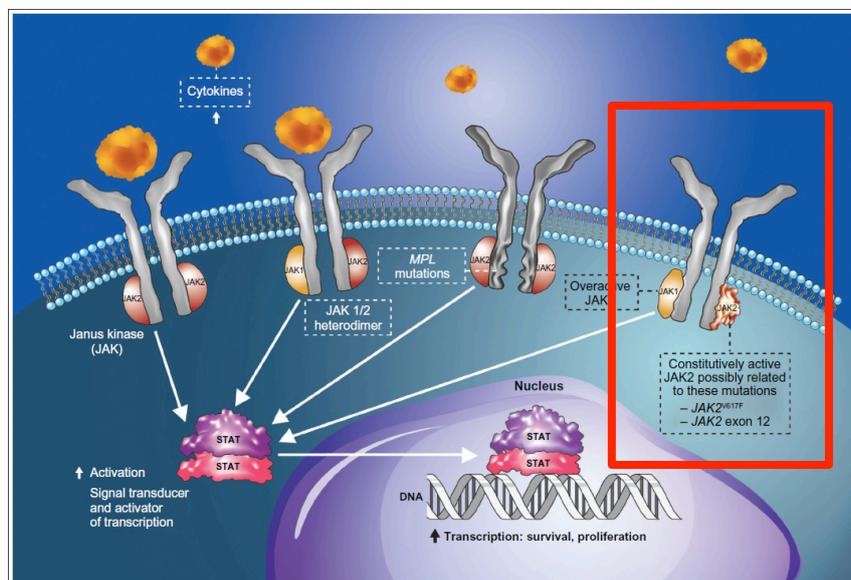


Figura 3. Mecanismo de acción de la mutación activadora en JAK2⁽²⁴⁾

Una vez establecido el diagnóstico, y de cara tanto al manejo como a la estimación de la supervivencia se han establecido diferentes grados de riesgo de padecer algún eventos trombotico en función sobre todo de la edad y de si hay o no historia de trombosis previa; ya que éstos junto con las hemorragias constituyen la principal causa de morbimortalidad asociada a la enfermedad (**Tabla 12**⁽¹³⁾).

Además, se ha desarrollado una clasificación que estadía a los pacientes en función del riesgo de supervivencia teniendo en cuenta la edad, leucocitosis e historia de trombosis venosa. De

esta manera se establecen 3 grupos, de bajo, intermedio o alto riesgo siendo la mediana de supervivencia en años de 11, 19 y 28 respectivamente (**Tabla 13** ⁽¹³⁾).

Esta última clasificación (**Tabla 13** ⁽¹³⁾) tiene también interés de cara al tratamiento ya que éste será diferente en función de las características y riesgo propio de cada paciente además de la tolerancia que cada uno presente al fármaco o terapia elegidas para su caso ⁽³⁾.

Para evaluar (sobre todo de cara a resultados en ensayos clínicos) si se está respondiendo de manera adecuada o no al tratamiento, la European LeukemiaNet and International Working Group desarrolló unos criterios de respuesta parcial y respuesta completa (**Tablas 14 y 15**) ⁽²⁵⁾.

5.3. TROMBOCITEMIA ESENCIAL

La TE al igual que la PV también se encuadra dentro de las neoplasias mieloproliferativas Phi- y por ello también destaca por la proliferación celular de una o más de las series hematopoyéticas en sangre periférica ⁽¹⁸⁾. Sin embargo, en este caso, el trastorno se caracteriza por una afección prácticamente exclusiva de la línea plaquetaria con un recuento plaquetario de entre 400.000 y 2 000 000 por mm³, generalmente acompañado de esplenomegalia y con el resto de líneas celulares sin o con muy poca afectación. ⁽²⁶⁾

La patogénesis de la TE sigue a día de hoy sin ser del todo bien comprendida, creyéndose que la enfermedad es consecuencia de un trastorno en una célula madre clonal y que por tanto el elevado recuento plaquetario es derivado de una excesiva producción más que de una supervivencia alargada de las plaquetas en sangre periférica.

Además en un 90% de los casos los pacientes presentan una mutación somática adquirida en los genes JAK2, CALR, o MPL; lo que implica un exceso de activación de los genes diana de JAK-STAT que se traduce en una hiperactividad de esta tirosin-kinasa simulando una unión permanente de eritropoyetina, trombopoyetina o receptores del factor estimulante de colonias de granulocitos; demostrando la crucialidad de este mecanismo en la patogenia de la trombocitemia esencial. ⁽⁴⁾

La trombocitemia esencial es un síndrome mieloproliferativo con una incidencia estimada de entre 1 y 2,5 casos nuevos por cada 100000 habitantes año ⁽²⁷⁾; aún así, al tratarse de una

entidad que prácticamente no reduce la esperanza de vida, la prevalencia de la enfermedad es muy superior a la incidencia situándose entorno a los 24 casos por cada 100000 habitantes aproximadamente (28). Además un estudio realizado entre la población de EEUU demuestra una clara incidencia de la raza el sexo y la edad. De esta manera, son los norteamericanos de raza negra los que más sufren esta enfermedad, por encima de los de raza blanca no hispana y de los de raza blanca hispana, siendo por último la raza asiática en la que la prevalencia es más baja. ⁽²⁹⁾

Hasta el 50% de los pacientes son diagnosticados tras objetivarse trombocitosis en una analítica sanguínea rutinaria. Algunos otros se presentan con síntomas asociados a la enfermedad o con complicaciones derivadas de la misma. Dentro de los síntomas relacionados destacan las cefaleas, astenia o los síntomas vasomotores (síncope, dolor precordial atípico, parestesia de zonas acras, livedo reticularis, eritromelalgia, alteraciones visuales transitorias...). Además hasta un 35% de los pacientes asocian esplenomegalia palpable. Atendiendo a las complicaciones, éstas son las mismas que en la PV, siendo los eventos trombóticos y los hemorrágicos debidos en este caso a las alteraciones tanto cuantitativas como cualitativas en el número de plaquetas circulante. Estas dos son las principales causas de morbimortalidad asociadas a la TE. Pese a ser una enfermedad de aparición generalmente en la sexta década de la vida, en caso de aparecer en mujeres en edad fértil habría que vigilar la posible pérdida fetal durante el primer trimestre del embarazo, complicación descrita en la literatura ⁽³⁰⁾.

El diagnóstico sin embargo no es del todo sencillo y se trata sobre todo de un diagnóstico de exclusión. Es por ello que en 2016 la OMS revisó los criterios diagnósticos estableciendo 4 criterios mayores y un criterio menor; siendo necesarios para establecer el diagnóstico de certeza la presencia de los 4 criterios mayores o de los 3 primeros criterios mayores más el criterio menor (**Tabla 16.1** ⁽³¹⁾). El British Committee for Standards in Haematology (BCSH) también ha revisado su clasificación diagnóstica y ha incluido las mutaciones de CALR (**Tabla 16.2** ⁽³¹⁾).

De la misma manera que en la PV, en el caso de la TE también se han desarrollado criterios que en caso de cumplirlos implicaban un mayor riesgo de aparición de complicaciones severas como la trombosis (criterios IPSET-thrombosys) (**Tabla 17** ⁽¹³⁾). Se establecieron 4 criterios que implicaban mayor riesgo de trombosis (complicación principal y cuya prevención es el objetivo principal del tratamiento) siendo los de mayor importancia la

historia de trombosis previa y la mutación en el gen JAK2V617F. Además, una edad mayor a 60 años y la existencia de factores de riesgo cardiovasculares también se asocian a mayor riesgo. Estos criterios dividen a los pacientes en 3 grupos según el riesgo estimado: bajo, intermedio y alto, para los cuales existen diferentes tratamientos pese a que para el grupo de riesgo intermedio aún no se haya validado ningún estudio que demuestre cuáles son las medidas de actuación más adecuadas. El hecho de que en función de estas características el abordaje terapéutico sea diferente radica en parte en el riesgo de trombosis asociado a cada grupo, siendo respectivamente de 1,03%, 2,35% y 3,56%; por ello en los de alto riesgo se justifica el empleo de tratamiento citorreductor mientras que en el de bajo riesgo no. ⁽¹³⁾⁽³²⁾

Los criterios de respuesta empleados en los ensayos clínicos son compartidos con los de la PV **(Tablas 14 y 15)** ⁽²⁵⁾.

5.4. TRATAMIENTO DE LOS SMP PHI-

Una vez analizadas un poco más en profundidad estas dos entidades y tras haber visto, en cierto modo, los puntos que comparten, sobre todo en lo referente a las posibles complicaciones derivadas de cada una, es lógico pensar que en ambas patologías los objetivos principales del tratamiento no sean otros que los de prevenir la aparición de complicaciones trombóticas y hemorrágicas, controlar los síntomas asociados, minimizar el riesgo de transformación a leucemia aguda o mielofibrosis y tener un adecuado manejo ante situaciones de riesgo como el embarazo o cirugías. ⁽¹³⁾

El hecho de que el tratamiento de ambas patologías esté diseñado para prevenir el mismo tipo de complicaciones también ha propiciado que a lo largo de la historia en muchas ocasiones, incluso en la actualidad, compartan tratamiento.

En la actualidad hay numerosas opciones como las flebotomías, los antiagregantes plaquetarios, la hidroxiurea, el ruxolitinib, el interferón alfa pegilado, el anagrelide, el busulfán, el fósforo radioactivo y en algunos caso el trasplante de células hematopoyéticas.

En caso de ser necesario emplear algún tipo de fármaco citorreductor la hidroxiurea es más utilizado y constituye el tratamiento de elección en primera línea. La dosis inicial es de 500-1000 mg/día con posterior ajuste en función del hemograma. Este fármaco suele tolerarse bien y consigue un adecuado control en el 90% de los pacientes.

Durante muchos años estas dos enfermedades fueron tratadas con P-32. Este isótopo radioactivo del fósforo se produce en reactores nucleares y se comporta como emisor puro de partículas beta negativas con 1.71 Mev y 0.695 Mev de energía máxima y media respectivamente. El alcance medio de dichas partículas beta negativas en el tejido corporal es de 3 mm, con un máximo de 8 mm. Su vida media física es de 14.3 días. Tras su administración intravenosa es aclarado de manera biexponencial. El P-32 se incorpora a los ácidos nucleicos de las células con mayor índice proliferativo. Los órganos que reciben mayor radiación son la médula ósea, el hígado y el bazo⁽¹⁴⁾.

5.5. EL FÓSFORO-32

El P-32 se presenta en forma de ortofosfato sódico en solución inyectable. Tras su inyección se va a dirigir a tejidos con un incremento del turn-over del fósforo, como son las stem cells sanguíneas; células en fase proliferativa y con mayor síntesis protéica. El efecto biológico del P-32 está basado en el daño directo de la radiación sobre el DNA⁽³³⁾.

Aunque no es habitual, también es posible la administración oral. En este caso hay que ajustar la dosis y aumentaría la radiación recibida en tracto gastrointestinal⁽³⁴⁾.

La administración intravenosa del radiofármaco hay que hacerla lentamente en una vía venosa periférica canalizada, evitando su extravasación que puede generar una tromboflebitis venosa o una radionecrosis en el lugar de la inyección⁽³⁵⁾.

Debe ser administrado en servicios de Medicina Nuclear con personal entrenado y equipamiento adecuado, cumpliendo la legislación vigente y con medios de actuación en caso de contaminación radiactiva.

El paciente debe recibir información verbal y escrita antes del procedimiento y tiene que firmar un consentimiento informado específico. (**Anexo 2 Consentimiento Informado para pacientes candidatos a tratamiento con P-32 Modelo OSI Álava**).

La administración del radiofármaco, por el tipo de emisión radiactiva, no requiere el ingreso del paciente en una habitación de aislamiento para medidas de radioprotección; si bien, el radiofármaco presenta un porcentaje de eliminación urinaria del 5 al 10% en las primeras 24 horas⁽³³⁾. Debido a la eliminación urinaria del radiofármaco, hay que indicar unas medidas de

higiene con la micción los primeros días tras el tratamiento. En el caso, poco probable, de administrar la dosis en pacientes en edad fértil hay que evitar el embarazo un año después de la administración. (**Anexo 3 Hoja Informativa a pacientes tratados con P-32 Modelo OSI Álava**).

El P-32 fue por primera vez usado por John H. Lawrence en 1938 para el tratamiento de la policitemia vera y de las leucemias agudas ⁽³⁶⁾. La aplicación terapéutica del Fósforo-32 comenzó cuando Lawrence trató a su primer paciente tras haber observado en su laboratorio cómo este radiofármaco se acumulaba en bazo, hígado, médula ósea y en las células leucémicas, lo cual sugería un posible potencial terapéutico contra estas últimas. A raíz de aquel descubrimiento y de la apertura de fronteras posterior al final de la II. Guerra Mundial el P-32 se distribuyó de manera más general por los distintos países y se estableció como tratamiento para la leucemia aguda y la PV. Más tarde, en 1950, a estas dos aplicaciones se le sumó también la del tratamiento de la TE ⁽⁸⁾. El P-32 ha sido aprobado para el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos crónicos desde hace más de 50 años ⁽¹⁴⁾. (**Anexo 4. Ficha técnica del P-32**)

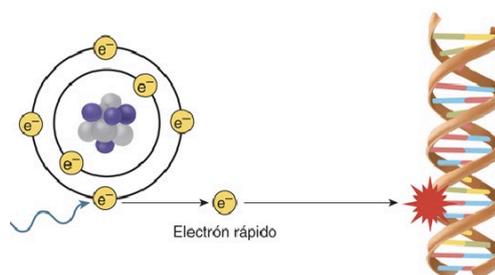


Figura 4. Mecanismo de acción del P-32

Sin embargo, a medida que transcurrían los años se fueron desarrollando nuevos fármacos que han relegado al Fósforo 32 a un papel totalmente marginal, sobre todo por el vínculo creado entre el empleo de esta sustancia y el desarrollo de leucemia mieloide aguda (LMA) (hasta en el 10% de los pacientes a los 10 años según algunas series ^{(9) (10) (11) (12)}) Hoy en día el tratamiento de la PV y de la TE con P-32 se considera como último recurso en casos muy seleccionados.

Si bien existe un subgrupo de pacientes con TE y PV en los que el tratamiento con P-32 puede ser una opción válida: pacientes ancianos intolerantes o refractarios a terapias habituales. Generalmente se reserva para pacientes de edad mayor a 65 o 70 años.

El cálculo de la dosis del P-32 de tratamiento se realiza:

- Para la policitemia vera: la dosis para el primer tratamiento se puede calcular según la escuela americana en $2-3 \text{ mCi/m}^2$ con un límite de 5 mCi ⁽³⁷⁾ ⁽³⁸⁾. En el caso de la escuela francesa es de $0,1 \text{ mCi/Kg}$ ⁽³⁹⁾. Si fracasa, se puede administrar a las 12 semanas una segunda dosis, con un incremento del 25%, sin sobrepasar los 7 mCi. Puede estar indicada una tercera dosis a los seis meses, sin sobrepasar en ningún caso los 15 mCi /año.
- En el caso de la trombocitemia esencial la dosis es de $2,9 \text{ mCi/m}^2$ de superficie corporal. Si fracasa, se puede administrar a las 12 semanas una segunda dosis, con un incremento del 25%, sin sobrepasar los 7 mCi en una sola dosis ⁽¹⁴⁾.

En pacientes mayores de 80 años, algunos autores, recomiendan reducir la dosis estimada en un 25% ⁽³⁴⁾.

Las contraindicaciones para el tratamiento con fósforo 32 son: una cifra de leucocitos $< 5.000/\text{mm}^3$ y/o que la cifra plaquetaria sea inferior a $150.000/\text{mm}^3$. En caso de pacientes jóvenes que contemplen tener hijos se optará preferiblemente por tratamiento no radioactivo. En mujeres en edad fértil se debe excluir la posibilidad de embarazo y en caso de lactancia se suspenderá la misma. Se administra con precaución en pacientes con deterioro de la función renal ⁽¹⁴⁾.

Respecto a la preparación del paciente para el tratamiento con P-32 se requiere: reducir cifras de elementos circulantes mediante flebotomía o plaquetoféresis. En la policitemia debe ser pretratado con flebotomías hasta obtenerse un hematocrito en el rango de 42-47 % antes del P-32. Existe la recomendación de suprimir la quimioterapia una semana después de la administración del P-32, que se realiza de acuerdo con el especialista de Hematología.

Los efectos secundarios del tratamiento con fósforo 32 los podemos dividir en precoces: mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia, anemia) y tardías: incremento en el riesgo de desarrollo de leucemia aguda (varia del 2-15% a los 10 años), potenciada por el uso concomitante con otros tratamientos quimioterápicos ⁽¹⁴⁾.

Se realiza seguimiento clínico y analítico tras el tratamiento con P-32 cada dos semanas hasta los tres meses. Pueden requerir transfusión de hemoderivados en caso de mielosupresión.

5.6. RIESGO DE SEGUNDAS NEOPLASIAS

El poder leucémico de la HU en el tratamiento de la trombocitemia esencial es difícil de establecer por el propio aumento de riesgo inherente a la enfermedad per se. Existe una tendencia natural de la trombocitemia esencial a evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA) y los estudios prospectivos con prolongado seguimiento muestran por lo general un riesgo de entre el 2 y el 5 %⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾. Este riesgo se ve a su vez aumentado por el número de años de evolución de la enfermedad y por la evolución a mielofibrosis⁽⁴⁴⁾.

Estudios no aleatorizados han demostrado conclusiones dispares en lo referente al riesgo de evolución a LMA con porcentajes que varían entre el 0 y el 5 %⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴²⁾: en contraste, el tratamiento con P 32 o agentes alquilantes se asocia a mayores tasas de leucemia aguda en síndromes mieloproliferativos y debería evitarse salvo en determinadas circunstancias según un estudio llevado a cabo en 1997 por el Polycythemia Vera Study Group⁽⁴²⁾.

El interferón alfa pegilado también puede usarse en esta patología y es útil controlando el número de plaquetas y por ende los eventos trombóticos; aún así, no se ha demostrado que aumente la supervivencia o que reduzca el riesgo de LMA o de mielofibrosis⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾. Es una buena opción para aquellas mujeres embarazadas subsidiarias de tratamiento.

Según las guías de práctica clínica, el fósforo radioactivo queda reservado para pacientes con mucha comorbilidad y esperanza de vida corta en los que la administración de los otros medicamentos resulte extremadamente dificultosa⁽³⁾.

En aquellos pacientes con eventos trombóticos o hemorrágicos agudos y graves y si son consecuencia de un número de plaquetas desorbitado, podría estar indicada la plaquetoferesis; siempre y cuando se continúe con un tratamiento mielosupresor ya que la plaquetoferesis consigue bajar los niveles de plaquetas únicamente de manera transitoria⁽⁵²⁾.

Como se ha expuesto con anterioridad, el papel del Fósforo-32 es prácticamente testimonial. Sin embargo se ha demostrado que se trata de un arma terapéutica útil que consigue reducir los síntomas y los signos tanto en la PV y TE, que presenta una forma de administración muy sencilla y que tiene mínimos efectos adversos. Sin embargo a raíz de ciertos estudios que afirmaban que incrementaba el riesgo de padecer leucemia aguda se dejó de emplear. Aún así, esta asociación no está del todo clara y existen numerosos artículos en la bibliografía que

afirman que no tiene por qué existir este miedo hacia el empleo del fósforo radioactivo y que puede que se esté denegando un arma terapéutica útil para determinados casos.

En la revista europea de medicina nuclear, Jan Tennvall y Boudewijn Brans realizaron una guía para el tratamiento de síndromes mieloproliferativos con fósforo radioactivo en la que recalcaron que no existen diferencias en lo referente a la supervivencia o al riesgo de desarrollo de leucemia aguda entre aquellos pacientes tratados mediante este método o los tratados con hidroxiurea o busulfán. ⁽⁷⁾ Este riesgo de desarrollo de leucemia aguda tras 10 años se establece en un 10% tras los resultados obtenidos en dos grandes series, lo cual sí que hace recomendable reservar este tratamiento para pacientes mayores de 65-70 años. ⁽⁵³⁾ ⁽⁵⁴⁾

Según otra revisión realizada en 2004 por Steven M. Fruchtman, se ha demostrado claramente la evidencia del tipo de tratamiento en el riesgo de desarrollar segundas neoplasias. Aquellos pacientes tratados con clorambucilo mostraron en un porcentaje mucho mayor transformación a leucemia aguda; sin embargo, sea cual sea el tratamiento seleccionado, existe una tendencia a largo plazo de desarrollar esta neoplasia hematológica maligna. ⁽⁵⁵⁾

Aún así, en esta revisión de 616 pacientes sí que se vieron diferencias estadísticamente significativas al comparar el tratamiento con fósforo-32 contra el tratamiento de flebotomía de manera aislada. Lo cual establece que sí es verdad que el fósforo radioactivo puede aumentar el riesgo de transformación a leucemia pero la HU puede tener un papel también incrementando este riesgo, lo cual puede hacer al fósforo buen tratamiento en determinadas ocasiones.

Otro estudio llevado a cabo por Najean et al, con 357 pacientes de trombocitemia esencial mostró unas tasas de transformación a leucemia aguda de 7% tratando con fósforo radioactivo en monoterapia, 3% cuando el fármaco era busulfán, 3,5% cuando se empleó HU y 0% con pipobroman. Pero al combinar HU con cualquier otro fármaco la tasa se disparaba, lo cual desaconsejó usar dos o más fármacos de manera secuencial o en combinación para el tratamiento de este trastorno hematológico. ⁽⁵³⁾

En 2015 Sarah Lawless publicó un artículo en el que concluyó que el tratamiento con fósforo radioactivo era eficaz reduciendo la remisión en el 90% de los pacientes y que no se obtuvieron datos de trombosis, mielofibrosis o leucemia aguda. Se llevó a cabo el seguimiento de 19 pacientes tratados con fósforo radioactivo entre 1988 y 2012 sin que hubiera entre los tratados ninguno que presentara efectos hematológicos adversos. ⁽³⁶⁾

Seguando con esta idea, una revisión realizada por McMullin MF en 2005 establece un riesgo de desarrollo de leucemia asociado al tratamiento con fósforo 32 entre un 2-5% y un 14%. Se revisan y comparan 6 artículos aleatorizados de tratamientos de PV concluyendo que la flebotomía es la técnica que confiere una mayor esperanza de vida y menor riesgo de conversión a leucemia y que el fósforo-32 es el tratamiento de segunda línea en pacientes mayores de 75 años que sean intolerantes o resistentes a la hidroxiurea. ⁽⁵⁶⁾

Risk of AML/MDS Transformation in Patients With MPNs in Relation to Cumulative Dose

Cumulative Dose	All Patient Cases and Controls											
	Patient Cases		Controls		Risk of AML/MDS		Risk of AML/MDS		Risk of AML Only		Patient Cases and Controls With PV/ET Risk of AML/MDS	
	No.	%	No.	%	Crude OR	95% CI	Adjusted OR*	95% CI	Adjusted OR*	95% CI	Adjusted OR*	95% CI
Total No. of patients	162	100	242	100								
HU, g												
0	111	69	179	74	1.0	Ref	1.0	Ref	1.0	Ref	1.0	Ref
1-499	24	15	29	12	1.3	0.7 to 2.6	1.5	0.6 to 2.4	1.3	0.6 to 2.5	1.0	0.4 to 2.5
500-999	14	9	15	6	1.3	0.6 to 3.1	1.4	0.6 to 3.4	1.5	0.6 to 3.6	0.9	0.3 to 2.6
≥ 1,000	13	8	19	8	1.0	0.4 to 2.3	1.3	0.5 to 3.3	1.1	0.4 to 3.0	1.2	0.5 to 3.2
Trend test <i>P</i>					.510		.320		.370		.600	
³² P, MBq												
0	92	57	161	67	1.0	Ref	1.0	Ref	1.0	Ref	1.0	Ref
1-499	14	9	21	9	1.3	0.6 to 2.8	1.5	0.6 to 3.3	1.3	0.6 to 3.1	1.4	0.6 to 3.2
500-999	16	10	32	13	0.9	0.5 to 1.8	1.1	0.5 to 2.2	0.9	0.4 to 1.9	1.2	0.6 to 2.5
≥ 1,000	40	25	28	12	4.0	1.9 to 8.3	4.6	2.1 to 9.8	4.8	2.0 to 9.9	4.4	2.0 to 9.6
Trend test <i>P</i>					.006		.002		.006		.003	
Alkylating agents, g												
0	124	77	196	81	1.0	Ref	1.0	Ref	1.0	Ref	1.0	Ref
0.1-0.49	15	9	26	11	1.0	0.5 to 2.0	1.1	0.5 to 2.3	1.0	0.5 to 2.1	1.2	0.5 to 2.7
0.50-0.99	11	7	12	5	1.7	0.6 to 4.4	1.7	0.6 to 5.0	1.4	0.5 to 4.4	2.1	0.7 to 6.4
≥ 1.00	12	7	8	3	3.0	1.0 to 8.8	3.4	1.1 to 10.6	3.2	1.0 to 10.0	3.6	1.1 to 11.2
Trend test <i>P</i>					.030		.015		.032		.007	

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; ET, essential thrombocythemia; HU, hydroxyurea; MDS, myelodysplastic syndrome; MPN, chronic myeloproliferative neoplasm; OR, odds ratio; ³²P, radioactive phosphorus; PV, polycythemia vera; Ref, reference.

Figura 5. Revisión de 6 ensayos aleatorizados sobre el tratamiento y efectos adversos en policitemia vera ⁽⁵⁶⁾

Otro estudio dirigido por Randi y que se centraba en las posibles complicaciones tras el tratamiento con Fósforo-32. Tras observar a los pacientes durante 15 años sostiene que de los 230 individuos con síndromes mieloproliferativos incluidos en el estudio, ninguno de los que sufrían trombocitemia esencial desarrolló complicaciones hematológicas y que de aquellos afectos de policitemia vera, sólo 5 desarrollaron leucemia aguda. ⁽⁵⁷⁾

En 2011 Bjorkhokm estudió en qué porcentaje las terapias citorreductoras contribuían al posterior desarrollo de leucemia, aunque el estudio estaba enfocado a los efectos de la

hydroxycarbamida el fósforo-32 también fue revisado. Se vio que el riesgo de transformación a leucemia aguda o síndrome mielodisplásico estaba muy asociado con exposiciones a grandes cantidades bien de fósforo radioactivo o de agentes alquilantes; mientras que exposiciones bajas a estos fármacos no se asociaron con mayor riesgo de desarrollo de neoplasias hematológicas malignas. Además, se observó que de todas aquellas personas afectas de un síndrome mieloproliferativo que desarrollaron leucemia, sólo el 32% habían sido expuestas a grandes cantidades de P-32 o de agentes alquilantes y que un 25% de estos pacientes jamás habían sido tratados o expuestos a P³², hydroxycarbamida o agentes alquilantes. Este último dato también aboga por la teoría de que el desarrollo de leucemia secundaria en un paciente con síndrome mieloproliferativo responde al propio desarrollo intrínseco de la enfermedad si bien es cierto que determinados factores externos como el tratamiento varían en cierto modo el riesgo de aparición del mismo. ⁽¹²⁾

Table V. Randomised trials in polycythaemia vera with rates of important end-points for each of the treatment arms.

Trial	Therapy	n	Follow-up (years)	Median survival	Thrombosis	Acute leukaemia	Cancer	MF
PVSG-01§	Phleb	134	Minimum 12; maximum 18	12.6 years*	40%*,† (5 years)	1.5%*,‡ (10 years)	No ↑*	9% (12 years)
	³² P	156		10.9 years*	23%*,† (5 years)	9.6%* (10 years)	2.5x↑*	9% (12 years)
	Cbl	141		9.1 years*	17%*,† (5 years)	13.5%* (10 years)	3.5x↑*	9% (12 years)
PVSG-05¶	Phleb + Anti-plt	83	1-2		7 pts			
	³² P	83			2 pts			
EORTC**	Bu	147	8	70%* (10 years)	5% deaths*	2%	3%	5%
	³² P	146		55%* (10 years)	17% deaths*	1%	5%	4%
FPSG >65 years††	³² P	242	0.3-16	11.2 years	22%† (10 years)	12%*,† (10 years)	15%*,† (10 years)	8%† (10 years)
	³² P + HU	219		9.1 years	36%† (10 years)	20%*,† (10 years)	20%*,† (10 years)	15%† (10 years)
FPSG <65 years‡‡	HU	150	0.3-16	70% (14 years)	16%† (10 years)	3%† (10 years)	4%† (10 years)	17%*,† (10 years)
	Pipob	142		70% (14 years)	15%† (10 years)	5%† (10 years)	8%† (10 years)	2%*,† (10 years)
ECLAP§§	Aspirin	253	3		6.7%*			
	Placebo	265			15.5%*			

*Variables which are significantly different between arms in the trial.

†Estimates which have been derived from actuarial survival curves for the purposes of this table.

‡selected patients, not intention to treat.

§Berk *et al* (1995).

¶Tartaglia *et al* (1986).

**European Organisation for Research on Treatment of Cancer (1981).

††Najean & Rain (1997a).

‡‡Najean & Rain (1997b).

§§Landolfi *et al* (2004).

Figura 6. Riesgo de transformación en leucemia aguda o síndrome mielodisplásico en función de la dosis acumulada

(12)

Risk of AML/MDS Transformation According to No. of Cytoreductive Treatment Types

Treatment	OR	95% CI
None	1.0	Ref
P ³² only	1.5	0.8 to 2.8
Alkylating agent only	0.9	0.4 to 2.1
HU only	1.2	0.6 to 2.4
Mixed treatment (two or three)	2.9	1.4 to 5.9

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; HU, hydroxyurea; MDS, myelodysplastic syndrome; OR, odds ratio; P³², radioactive phosphorus; Ref, reference.

Figura 7. Riesgo de transformación a leucemia en función de la terapia recibida ⁽¹²⁾

En 1995 Brandt también estudió el riesgo de aparición de leucemia en el tratamiento de la policitemia vera y la trombocitemia esencial con fósforo radioactivo. De los 366 pacientes inicialmente incluidos, 107 fueron seguidos durante más de 10 años. De éstos, 15 ya presentaban eventos trombóticos al diagnóstico por lo que su esperanza de vida se vio comprometida, para los otros 92 la esperanza de vida a los 5 años no difería excesivamente de aquella correspondiente a la población de referencia. Sin embargo, a los 10 años si que era considerablemente menor (51% vs 66%). Se diagnosticó leucemia aguda en 10 pacientes de los 107 (10,3%), y hubo 17 casos teniendo en cuenta los 366 pacientes iniciales. La media de aparición de estos 17 casos fue 8,5 años desde el inicio del tratamiento con un pico de incidencia del 4% entre los 8 y 12 años (**Figura 8**). Además la cantidad de fósforo administrada en aquellos pacientes que padecieron leucemia aguda no fue significativamente mayor que en los que no hubo conversión maligna (100 MBq vs 96 MBq). Este estudio además comparó los resultados obtenidos con artículos de pacientes tratados tanto con busulfán como hidroxiurea y concluyó la administración de radiofósforo oral es un tratamiento aceptable en PV y TE dado que no hay diferencias estadísticamente significativas ni en la supervivencia ni en el desarrollo de leucemia mieloide aguda ⁽⁵⁴⁾.

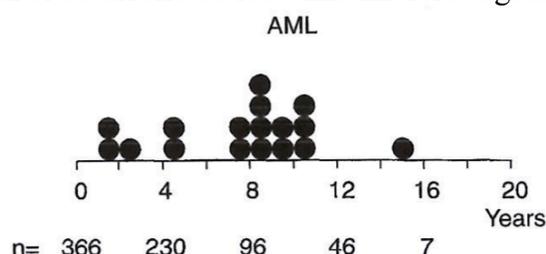


Fig. 3. Time from start of treatment with 32-P until development of AML for 17 patients out of 366. The number of patients at the beginning of each 4-year period is given.

Figura 8. Tiempo de desarrollo de leucemia de los 17 pacientes ⁽⁵⁴⁾

Otro factor a tener en cuenta a la hora de evaluar el riesgo de aparición de segundas neoplasias es el de si los pacientes son o no resistentes al tratamiento con HU. En 2012, Álvarez-Larrán A, junto con su equipo, llevó a cabo un estudio en el que incluyó a 261 diagnosticados de PV obteniendo como resultado una menor supervivencia y mayor riesgo de conversión leucémica en aquellos pacientes resistentes a la HU (**Figura 9**)⁽⁵⁸⁾. A nivel del P-32 es importante dado que una de las principales indicaciones de iniciar la terapia con el radiofármaco es la resistencia a la HU, lo cual per sé ya supone un riesgo mayor de conversión a LMA.

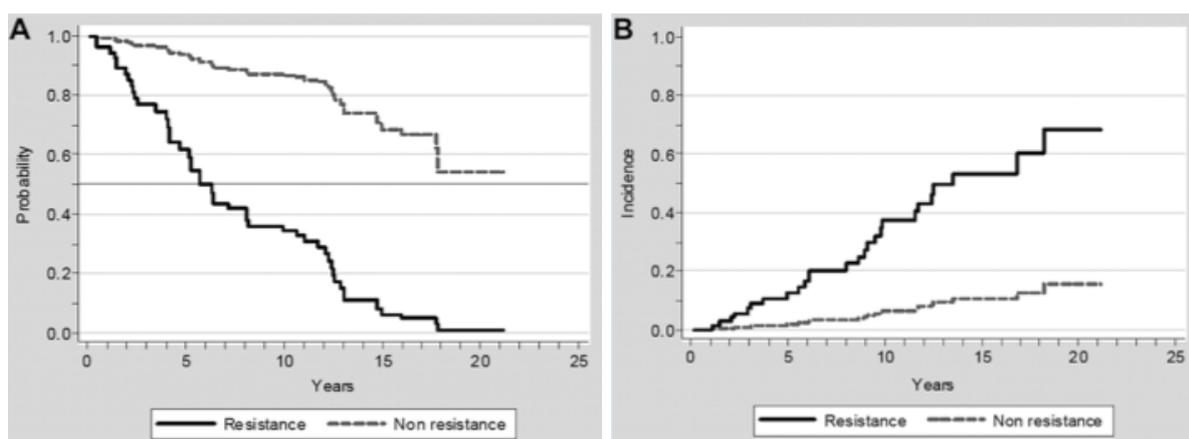


Figura 9. Supervivencia y riesgo de aparición de leucemia en 261 pacientes resistentes a la HU.⁽⁵⁸⁾

5.7. REVISIÓN DE EFECTOS ADVERSOS Y RIESGO LEUCÉMICO EN TRATAMIENTO DE ELECCIÓN

La hidroxiurea es el agente de elección para el tratamiento inicial de la policitemia vera. Debido a la falta de datos significativos comparando los efectos de las diferentes posibles terapias, se opta por la hidroxiurea por su eficacia, la sencillez para administrarla, el bajo coste, la seguridad a largo plazo y su perfil de toxicidad.

Se trata de un inhibidor de la ribonucleótido reductasa que interfiere en el proceso de reparación del ADN. Se ha demostrado efectiva descendiendo el número de plaquetas y controlando el riesgo trombótico en la PV. Estos datos derivan de 3 estudios, uno a cargo del Polycythemia Vera Study Group que demostró un menor número de eventos trombóticos en una serie de 51 pacientes controlados con hidroxiurea comparándolo con 134 controles

históricos tratados únicamente con flebotomía (10% contra el 33% respectivamente) ⁽⁵⁹⁾ y dos estudios europeos que compararon 600 pacientes tratados con hidroxiurea contra aquellos tratados con el agente alquilante pipobroman. Los resultados no demostraron una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al control de eventos trombóticos pero una tasa de conversión a leucemia aguda significativamente mayor en el grupo del pipobroman. ^{(53) (60)}

Pese a ser el agente citorreductor de elección, aproximadamente un 10% de los pacientes desarrollan resistencia, basada en los criterios de la ELN (**Tabla 19**). Además un número no desdeñable de pacientes sufren efectos adversos que comprometen sustancialmente la calidad de vida de los pacientes como son citopenias, úlceras mucocutáneas, diarrea, neuropatía periférica, cáncer de piel y posible teratogenicidad.

Estudios antiguos mostraron un aumento del riesgo de leucemia comparado con la realización únicamente de flebotomías del 1.5% al 5.9%; lo cual, aún así no es estadísticamente significativo ($p=0.2532$) ⁽⁶¹⁾. Otro estudio comparando el uso de HU de forma aislada con el uso de HU seguido de terapia con busulfán y con la realización de flebotomías sin fármacos citorreductores añadidos también describe un incremento estadísticamente significativo del riesgo de leucemia de hasta el 14% usando únicamente HU ⁽⁶²⁾. Otro estudio realizado en 1994 también muestra un aumento en la incidencia de hasta el 10.5% en un grupo de 50 pacientes enfermos de PV o TE tratados únicamente con hidroxiurea lo cual también aboga por el poder leucémico del fármaco ⁽⁶³⁾.

Sin embargo, hoy en día, los estudios sostienen que el empleo de hidroxiurea de manera aislada no se ha asociado a mayor riesgo de complicaciones hematológicas (leucemia aguda o mielofibrosis). Esta fue la conclusión a la que se llegó tras un estudio internacional con 1545 pacientes ⁽⁶⁴⁾. Este estudio que provocó un cambio en el tratamiento de la PV fue realizado conjuntamente por centros italianos, austriacos y estadounidenses, consiguiendo una muestra de 1818 pacientes; los cuales tras ser revisados por los autores se redujeron hasta los 1545. La inclusión de los pacientes en este estudio precisaba un cumplimiento estricto de los criterios diagnósticos establecidos por la OMS en 2008, posibilidad de obtención clínica y analítica de datos un año posterior al diagnóstico y al inicio del tratamiento con terapia citorreductora y que los individuos fueran mayores de 18 años y el diagnóstico realizado después de 1970.

Al momento de la redacción del artículo (2013), y con una mediana de seguimiento de 6,9 años, se observó un 23% de muertes, 3% de transformaciones leucémicas y 9% de progresiones

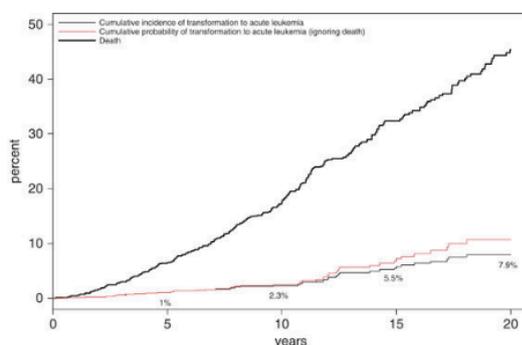
a mielofibrosis. Lo cual supuso una rotunda negativa a que la HU podría producir leucemia, rompiendo con las dudas existentes hasta la época.

	N evaluable	Univariate P-values	Age-adjusted P-values	Multivariable P-values* (HR; 95% CI) N=964	Multivariable P-values [‡] (HR; 95% CI) N=383
Overall survival					
Age	1545	<0.0001			
Age >median (that is, >61 years)	1545	<0.0001		<0.0001 (5.6; 4.1-7.8)	<0.0001 (7.4; 3.9-14.1)
Leukocyte count	1545	0.02			0.001
Leukocytosis (>10.5 × 10 ⁹ /l)	1545	<0.0001	<0.0001	<0.0001 (1.9; 1.4-2.6)	0.0001 (3.3; 1.8-6.1)
Thrombocytosis (≥450 × 10 ⁹ /l)	1545	0.003	0.006	0.03 (0.7; 0.6-0.98)	0.09
Extreme thrombocytosis (≥1000 × 10 ⁹ /l)	1545	0.04	0.48		
Arterial thrombosis (at or before diagnosis)	1545	0.0007	0.28		
Venous thrombosis (at or before diagnosis)	1545	0.008	0.0006	0.007 (1.9; 1.2-3.0)	0.0002 (3.9; 1.9-8.2)
Hypertension	1388	<0.0001	0.91		
Diabetes	1149	0.003	0.11		
Leukoerythroblastic blood smear	1056	0.002	0.0003	0.003 (2.1; 1.3-3.4)	0.36
Pruritus	1349	0.04	0.02	0.02 (0.7; 0.5-0.95)	0.004 (0.4; 0.2-0.8)
Abnormal karyotype	631	<0.0001	0.0005		0.0005 (3.1; 1.6-6.8)
Leukemia free survival					
Age	1545	0.0002			
Age >median (that is, >61 years)	1545	0.005		0.007 (2.2; 1.3-4.1)	0.004 (6.3; 1.8-22)
Abnormal karyotype	631	0.03	0.03		0.03 (3.9; 1.2-13.1)
Leukocyte count ≥15 × 10 ⁹ /l	1545	0.0003	0.0002	0.0004 (2.9; 1.6-5.2)	0.01 (3.9; 1.3-11.6)

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PV, polycythemia vera.
^{*}Karyotype excluded as a covariate.
[‡]Karyotype included as a covariate.

Figura 10. Supervivencia general y libre de leucemia de 1545 pacientes con PV ⁽⁶⁴⁾

From: Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study



Cumulative incidence of leukemic transformation (LT) in 1545 patients with PV (thin black line), accounting for death as a competing risk (thick black line=cumulative incidence of death). The red line is the cumulative probability of LT ignoring death because of other causes.

Figura 11. Riesgo cumulativo de desarrollo de leucemia en 1545 de PV ⁽⁶⁴⁾.

Gracias a este estudio se invalidó la experiencia obtenida de anteriores estudios con peor diseño metodológico aceptándose el realizado por Tefferi en 2013.

Lo que sí está bien establecido y aceptado es el aumento de riesgo en el desarrollo de leucemia derivado de la combinación de HU con otro agente alquilante, aumento que dispara la incidencia de nuevos casos de leucemia aguda hasta cifras del 30% ^{(53) (62) (63)}.

Por lo expuesto anteriormente, aquellos pacientes jóvenes (<40 años) que han de ser tratados con agentes citorreductores, se prefiere que sean tratados con anagrelide o interferón alfa puesto que el riesgo de conversión leucémica con estos tratamientos es menor. Del mismo

modo aquellas pacientes que deseen quedarse embarazadas también se tratarán con interferón alfa dada la teratogenicidad de la hidroxiurea ⁽⁶⁵⁾.

Para aquellos que como primera opción se decidió el interferón alfa pegilado pero no se ha conseguido la respuesta esperada, la hidroxiurea o el busulfán serían opciones aceptables.

Aquellos pacientes intolerantes a la HU, o que no consigan alcanzar cifras de hematocrito aceptables o un buen control de síntomas, se pueden beneficiar de la terapia con busulfán o interferón pegilado.

5.8. PROPUESTA ALGORITMO DE TRATAMIENTO CON P-32

Aunque en varias guías de hematología ^{(13) (20) (2)}, y en la práctica clínica habitual en nuestro medio, la indicación del tratamiento con P-32 ha quedado relegada a un papel simbólico los datos de la revisión realizada ponen de manifiesto que:

1. No existe evidencia científica de un incremento estadísticamente significativo de la transformación a leucemia aguda respecto a lo descrito en la evolución propia de las propias entidades o con otros tratamientos.
2. No produce aplasias prolongadas en el tiempo que pongan en peligro la vida del paciente.

En Osakidetza-SVS el único servicio de Medicina Nuclear que está realizando en la actualidad tratamientos con P-32 es la OSI Álava. En trabajo coordinado con el Servicio de Hematología-Hemoterapia (Dra. A. Mendizábal - Consulta de síndromes Mieloproliferativos OSI Álava) se propone el siguiente posicionamiento terapéutico, que es el que estamos utilizando en la actualidad, respecto al P-32:

1. Trombocitemia esencial: pacientes mayores de 75 años con resistencia o intolerancia a Hydrea© (Hidroxicarbamida) y que no se considere adecuado o sean intolerantes a tratamiento combinado o exclusivo con Xagrid© (Anagrelide)

2. Policitemia Vera: pacientes mayores de 75 años con resistencia o intolerancia a Hydreac®(Hidroxicarbamida) Se considerará el uso de P-32 por delante de Jakavi® (Ruxolitinib) por eficiencia (coste beneficio).

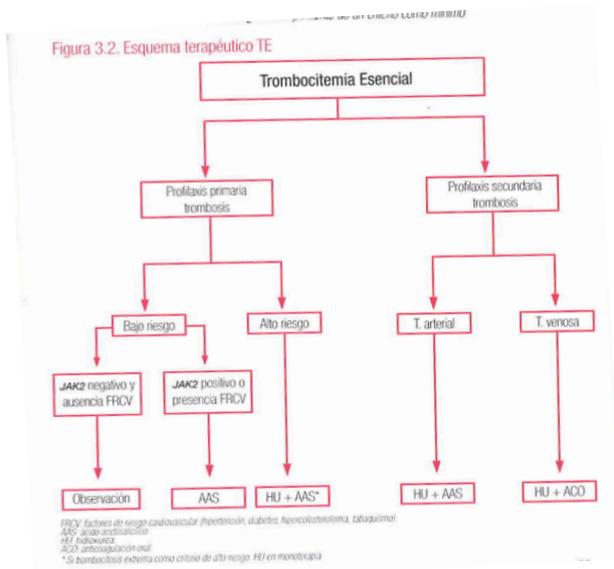


Figura 12. Algoritmo actual tratamiento tromboctemia esencial⁽¹³⁾

Grupo de pacientes	Tratamiento recomendable
< 70 años, sin accidentes trombóticos ni actividad proliferativa relevante*	Sangrías
< 70 años, antecedentes trombóticos y/o actividad proliferativa relevante	Sangrías e hidroxiurea o anagrelida* o interferón
> 70 años	Sangrías e hidroxiurea, o ³² P
< 50 años y donante histocompatible	Valorar alo-TPH

* Actividad proliferativa relevante: esplenomegalia molesta o creciente, o que produce hiperesplenismo, prurito intratable, trombocitosis > 600 x 10⁹/L. alo-TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico.

Figura 13. Propuesta de tratamiento para la policitemia vera⁽⁵⁾

5.9. REVISIÓN TRATAMIENTO ACTUAL DE LOS SMP PHI-

Pese a no ser uno de los objetivos principales del estudio se realiza una revisión del tratamiento actual de estas patologías con el objetivo de poseer un conocimiento más global que sea de utilidad a la hora de analizar el algoritmo de tratamiento y proponer uno nuevo con la incorporación del P-32 en el mismo.

Actualmente, el tratamiento de los pacientes con PV trata principalmente de reducir de manera rápida la masa eritrocitaria para disminuir el riesgo de posibles efectos trombóticos además de controlar los factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y tabaquismo). Para prevención de la trombosis, existen hoy día numerosas opciones como las flebotomías, los antiagregantes plaquetarios, la hidroxiurea, el ruxolitinib, el interferón alfa pegilado, el anagrelide, el busulfán y el fósforo radioactivo.

Las flebotomías son una buena opción en PV, destinadas principalmente a reducir de forma rápida el riesgo trombótico asociado a la hipervisosidad y el enlentecimiento del flujo sanguíneo como consecuencia del aumento de la masa eritrocitaria. Se suelen realizar extracciones de 450 mL cada 3-4 días hasta que se consiguen valores de hematocrito inferiores al 45% y 42% en hombres y mujeres respectivamente. Una vez se consiguen las cifras de hematocrito anteriormente comentadas se establecen controles cada 4-8 semanas repitiendo el proceso en caso de detectar valores de hematocrito superiores al 45%.

Los antiagregantes plaquetarios se utilizan como prevención primaria de posibles trombosis. Desde que el estudio ECLAP⁽⁶⁾ demostrara la eficacia de prescribir 100 mg /día de AAS (ácido acetil salicílico) al tratamiento estándar se estableció la indicación de añadir la toma de los antiagregantes desde el diagnóstico. En caso de que los pacientes refieran historia de trombosis, la antiagregación estaría indicada como profilaxis secundaria y en estas situaciones se emplearía bien AAS o clopidogrel en función de la patología.

La hidroxiurea es por su parte el agente citorreductor más utilizado en la PV y constituye el tratamiento de elección en primera línea. La dosis inicial es de 500-1000 mg/día con posterior ajuste en función del hemograma. Este fármaco suele tolerarse bien y consigue un adecuado control en el 90% de los pacientes.

El Ruxolitinib ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la PV después de que un estudio mostrara mejores resultados que la mejor terapia disponible hasta la fecha (estudio RESPONSE ⁽⁶⁶⁾). Con este tratamiento el 60% de los pacientes consiguieron controlar el hematocrito sin necesidad de flebotomías, se observó una importante mejoría en los síntomas asociados a la enfermedad y se redujo el tamaño de la esplenomegalia. Se inicia a una dosis de 10mg/12 horas con posterior ajuste en función del hematocrito.

El interferón alfa pegilado está en estos momentos siendo evaluado para el tratamiento de la policitemia después de que estudios en fase II demostraran un 70-95% de respuesta hematológica, acompañado de respuesta molecular, adecuada tolerancia y baja tasa de complicaciones trombóticas. Además en algunos casos se consiguió una respuesta duradera incluso más allá de la retirada del medicamento. Todo ello lo convierten en una posible opción para aquellos pacientes jóvenes que necesiten de tratamiento citorreductor ⁽⁶⁷⁾ ⁽⁵¹⁾.

El anagrelide tiene utilidad en aquellos pacientes jóvenes en tratamiento con flebotomías y con trombocitosis como único criterio para la instauración de un tratamiento específico. Es por ello un fármaco más indicado para aquellos casos con trombocitosis de difícil control pese al tratamiento.

El busulfán es un compuesto capaz de lograr mielodepresión prolongada incluso a dosis bajas; sin embargo, es un potente agente alquilante lo que genera controversia pues puede conllevar mayor riesgo de aplasia medular y de evolución a leucemia aguda. Se inicia con una dosis de 2 mg/día y sometido siempre a un estrecho control hematológico para suspender el fármaco tan pronto como se consiguen valores normales en la cifra de leucocitos y plaquetas. Se trata de un tratamiento de segunda línea cuya principal indicación es pacientes mayores de 75 años que presentan intolerancia o resistencia a la hidroxiurea. ⁽⁶⁸⁾

De esta manera y atendiendo a la clasificación en función del riesgo anteriormente descrita, podríamos resumir que para aquellos pacientes en el grupo de bajo riesgo, los pilares del tratamiento serían las flebotomías para mantener el hematocrito por debajo del 45%, la profilaxis primaria con ácido acetilsalicílico (a no ser que exista una contraindicación mayor para su uso), el tratamiento de los posibles síntomas asociados como el prurito o la eritromelalgia y el manejo de los factores de riesgo cardiovascular (control de la presión arterial, pérdida de peso, actividad física...). La mayoría de los pacientes de este grupo no necesitan usar agentes citorreductores ya que el posible beneficio alcanzable no justifica el

riesgo de emplearlos dados sus efectos adversos. El uso de este tipo de agentes se reserva para pacientes de alto riesgo (**Tabla 13**).⁽⁶⁹⁾

El tratamiento de la trombocitemia esencial comparte ciertos aspectos con el de la policitemia vera pero tiene ciertas peculiaridades que es necesario mencionar.

El objetivo principal del tratamiento de la trombocitemia esencial es la prevención de las complicaciones principalmente trombóticas. La mayoría de los pacientes tienen una esperanza de vida igual que el resto de la población y el tratamiento citorreductor sólo está indicado en pacientes de alto riesgo.

En todos los casos de trombocitemia esencial se debería tener en cuenta que los síntomas más frecuentes son vasomotores y éstos son generalmente controlables con dosis bajas de aspirina (40-100 mg por vía oral 1 ó 2 veces al día). De esta manera también se consiguen reducir los eventos trombóticos arteriales recurrentes. Además todos los pacientes deben ser animados a dejar de fumar y a controlar de manera estricta los factores de riesgo cardiovascular.

De cara al tratamiento y de la misma manera que sucedía en la PV resulta útil la estratificación del riesgo de cada paciente (**Tabla 13**). Para aquellos pacientes incluidos en los grupos de riesgo intermedio y alto de cualquier edad con historia previa de trombosis se recomienda el tratamiento citorreductor con hidroxiurea. De la misma manera también se recomienda para aquellos pacientes de edad superior a 60 años sobre todo en caso de que posean la mutación de JAK 2 V617F⁽¹³⁾.

Además de la hidroxiurea en todos los siguientes casos debe implementarse tratamiento anticoagulante o antiagregantes.

En caso de historia de trombosis venosa se recomienda añadir tratamiento anticoagulante mantenido; en caso de trombosis arteriales se recomienda tratamiento concomitante de HU y aspirina a dosis bajas. Para pacientes mayores de 60 años la pauta a seguir es la misma, HU más aspirina a dosis bajas; sin embargo en estos casos el beneficio ha quedado expresamente demostrado para aquellos pacientes que padecen la mutación de JAK2 V617F, sin hallazgos significativos de mejoría con la terapia para aquellos que no padecen la mutación. Estas recomendaciones derivan del único estudio aleatorizado realizando evaluando los beneficios de la terapia citorreductora en pacientes de trombocitemia esencial de alto riesgo. Tras un seguimiento de 27 meses la incorporación de HU se tradujo en un descenso del 24 al 4% en la incidencia de episodios trombóticos recurrentes y este beneficio se mantuvo tras 73 meses de

vigilancia ⁽⁴⁵⁾. Otros estudios no controlados también han señalado un descenso en el riesgo de trombosis asociado a un control adecuado del número de plaquetas ⁽⁷⁰⁾.

Para aquellos pacientes menores de 60 sin historia de eventos trombóticos no se recomienda el uso de terapia citorreductora. Sin embargo, sí está indicada la terapia con aspirina a bajas dosis ⁽⁷¹⁾.

En caso de ser necesaria la terapia citorreductora, el fármaco de primera elección es también la hidroxiurea. Mediante este fármaco se intentan alcanzar cifras de plaquetas inferiores a 400000/microL; pese a que no se han realizado aún ensayos clínicos que establezcan un punto de corte fijo en este límite de plaquetas.

La hidroxiurea cumple con esta función de disminuir la trombocitosis y el riesgo trombótico y además se tolera bien, es relativamente barata y de fácil acceso.

Inicialmente se comienza con una dosis de 15 mg/kg por vía oral y se va ajustando hasta conseguir valores de plaquetas entre el intervalo previamente expuesto y atendiendo a la posible anemia y neutropenia ⁽⁷⁰⁾.

Otra posible arma para combatir esta enfermedad es el anagrelide; sin embargo, dos estudios han comparado la eficacia, seguridad y tolerancia del tratamiento con hidroxiurea contra el tratamiento con anagrelide en la trombocitemia esencial y los resultados muestran que la HU es tan efectiva como el anagrelida previniendo los episodios de trombosis recurrente y tiene un mejor perfil de toxicidad; dado que el anagrelide se asoció con un aumento en médula ósea de reticulina además de un aumento en la tasa de transformación a mielofibrosis a los 5 años. El riesgo de transformación a leucemia aguda no presentaba diferencias estadísticamente significativas ⁽⁴⁷⁾⁽⁷²⁾. Además el anagrelide se ha asociado a posible toxicidad cardíaca debida a su efecto inotrope positivo.

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de comparar diferentes tratamientos es el coste económico que éstos suponen al sistema sanitario. Si bien es cierto que el hecho de que la Hydrea© se comercializara en España en 1998 ha provocado que su precio hoy día no sea muy elevado, en el caso de los nuevos fármacos mencionados con anterioridad sí hay que tenerlo en cuenta antes de prescribirlo. Mientras que el tratamiento de una persona con Hydrea© durante un mes tomando 2 comprimidos diarios conlleva un gasto de 18 euros, el tratamiento con 10 mg/12h con Ruxolitinib (Jakavi ©) asciende hasta los 3483 euros. La

terapia con 3 comprimidos diarios de Anagrelide (Xagrid ©) asciende a una suma mensual de 375,7 euros y 2 mg diarios de Busulfán (Busulfan Wellcome ©) acarrear un gasto de 180 euros mensuales. Por su parte cada dosis administrada de P-32 supone un gasto de 750 euros; sin embargo, como se ha explicado con anterioridad, se trata de un tratamiento que en bastantes ocasiones resulta eficaz con una única dosis aunque sí es verdad que en determinados casos puede ser necesario administrar alguna dosis más. Este es otro de los criterios que también hacen plantear la idoneidad del radiofósforo en determinadas ocasiones ⁽⁷³⁾ (Tabla 20).

5.10. REVISIÓN COMPARATIVA TRATAMIENTOS DE SEGUNDA LÍNEA

El interferón alfa es un modulador producido de forma biológica que presenta respuesta antiangiogénica, antiproliferativa, proapoptótica e inmunomoduladora entre otras ⁽⁷⁴⁾. El interferón pegilado alfa 2-1 presenta un perfil de seguridad más favorable que el interferón alfa y se puede administrar semanalmente lo que lo hace más cómodo ⁽⁷⁵⁾. El interferón consigue controlar la eritrocitosis, reducir la medida del hígado y aliviar el prurito en aproximadamente el 80% de los pacientes. Algunos estudios no aleatorizados de seguimiento a largo plazo sugieren que aquellos pacientes tratados con este fármaco presentan mejor control de la esplenomegalia, la trombocitosis, el prurito y de las complicaciones hemorrágicas que aquellos tratados con flebotomías solo o con flebotomías más hidroxiurea ⁽⁵¹⁾.

Sin embargo, se trata de una terapia más cara y peor tolerada que la HU. Hasta un 35% de los pacientes dejan el tratamiento debido a los efectos adversos entre los que se encuentran fiebre, malestar, náuseas y vómitos ^{(51) (74) (75)}.

Se está llevando a cabo un estudio prospectivo aleatorizado evaluando la eficacia del interferón alfa pegilado contra la HU en pacientes afectados de PV y trombocitemia esencial ⁽⁷⁶⁾.

El Busulfán es aceptable como tratamiento de segunda línea pero los datos acerca de su eficacia y toxicidad son limitados. Se ha usado durante décadas para el tratamiento de la policitemia vera pero se ha asociado con citopenias prolongadas, aplasia medular, hiperpigmentación cutánea, fibrosis pulmonar y/o leucemia. Aun así, parece que sólo aumenta

el riesgo de leucemia cuando se combina con otros agentes alquilantes pero no cuando se usa en monoterapia ⁽⁷⁷⁾.

Otros agentes a tener en cuenta en el tratamiento de la policitemia vera son el anagrelide, ruxolitinib, pipobroman y el fósforo radioactivo. Ninguno de ellos es adecuado como terapia de primera línea pero pueden ser considerados en determinados casos.

En un estudio que comparaba la terapia con ruxolitinib a la mejor terapia disponible (HU, interferón alfa, anagrelide y otros) en pacientes resistentes o intolerantes a la HU se mostró que el ruxolitinib resulta útil en la reducción de la esplenomegalia, en la reducción del número de flebotomías necesarias, mejor control de los síntomas asociados y menor número de eventos trombóticos en las primeras 32 semanas. Aún así se trata de un estudio con numerosas limitaciones dado que en el grupo de mejor terapia se incluía la HU cuando todos los pacientes seleccionados ya habían sido catalogados como intolerantes o refractarios al tratamiento con hidroxiurea. Además, los objetivos no se corresponden con los objetivos de tratamiento de la enfermedad si no con aspectos menores y diseño no metodológico en el que se incluyeron sesgos de selección. ⁽⁶⁶⁾

El anagrelide está más indicado en la TE ya que ayuda a disminuir el número de plaquetas. En el caso de la PV no se recomienda su uso porque se asocia con un riesgo más elevado de trombosis arterial, hemorragias y progresión fibrótica ⁽⁴⁷⁾.

El pipobroman es un agente alquilante que en un estudio llevado a cabo en Francia comparándolo con el tratamiento estándar con HU mostró un acortamiento en la media de supervivencia de 20 a 15 años y aumentó al doble la incidencia de transformación a leucemia aguda o síndrome mielodisplásico ⁽⁵³⁾.

6. CONCLUSIONES

El fósforo 32 ha demostrado ser un fármaco eficaz para el tratamiento tanto de la policitemia vera como la trombocitemia esencial. En la literatura actual existen numerosos y contradictorios estudios que no clarifican si realmente el P-32 aumenta el riesgo de segundas neoplasias, si este aumento se debe a la evolución natural del propio trastorno, si es el fósforo

el responsable, ni la cantidad o años que deben pasar para la aparición de este posible efecto adverso.

En la muestra de 17 pacientes a cargo del Servicio de Medicina Nuclear ha habido únicamente una transformación leucémica (5,88%) lo cual no establece ningún tipo de diferencia estadísticamente significativa con lo observado o esperado con cualquier otro tipo de tratamiento (ni siquiera con los resultados obtenidos de series que únicamente trataban a los pacientes con flebotomías aisladas).

Por todo lo comentado anteriormente, y en nuestra experiencia, el tratamiento con P-32 puede ser una opción terapéutica útil en aquellos pacientes mayores de 70 años que presenten mala tolerancia o resistencia al tratamiento de primera línea o incluso como tratamiento de primera línea para aquellos pacientes de difícil seguimiento o mayores de 75 años.

Serían necesarios estudios prospectivos bien diseñados metodológicamente para aclarar el poder leucémico del P-32.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio observacional retrospectivo incluido en este trabajo versa sobre la práctica clínica habitual en pacientes con SMP Phi- tratados, en la OSI Álava, con P-32 en el servicio de Medicina Nuclear tras solicitud de dicho tratamiento por parte del servicio de Hematología y Hemoterapia.

La realización del estudio observacional prospectivo incluido en este trabajo ha recibido el visto bueno del Comité Ético de Investigación Clínica de Álava. Debido a sus características no se ha exigido obtener consentimiento informado de los pacientes. (**Anexo 5. Aceptación del estudio**)

Todos los datos relativos a los pacientes incluidos en el estudio han sido codificados y han sido estrictamente confidenciales conforme con la ley orgánica de protección de datos (Ley 15/1999).

Los resultados del estudio siempre se presentarán de forma global y sin que exista la posibilidad de identificar a los pacientes. (**Anexo 5. Aceptación del estudio por la Asociación Española del Medicamento y Producto Sanitario**)

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- 8.1.** Dada la poca aceptación e inclusión de este tratamiento como práctica habitual en las guías clínicas la muestra de nuestro estudio es únicamente de 17 pacientes, lo cual hace más difícil la obtención de conclusiones estadísticamente significativas.
- 8.2.** También es conveniente mencionar que dado el amplio intervalo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de los primeros pacientes incluidos en el estudio, la codificación de la mutación JAK2V617F no era una prueba de rutina en la época, lo que ha propiciado que para 10 pacientes este dato no se conozca.
- 8.3.** El hecho de que se trate de un estudio retrospectivo con un intervalo de tiempo tan amplio ha provocado que en determinadas ocasiones haya sido imposible conocer ciertos datos, destacando el desconocimiento de la causa de la muerte de 2 pacientes, si bien ya se ha especificado que no se sospecha de transformación leucémica que es el parámetro esencial de acuerdo con los objetivos del estudio

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Arber D. OA,HRea. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;(127): p. 2391-2405.
2. González García C. FVC,BBM,ea. Síndromes mieloproliferativos. *Medicine - Programa de formación médica continuada acreditado*. 2012 Nov; 11(21): p. 1289-97.
3. T. A. UpToDate. [Online].; 2017 [cited 2018 Mar. Available from: https://www.uptodate.com/contents/prognosis-and-treatment-of-polycythemia-vera?search=polycythemia%20vera&source=search_result&selectedTitle=2-106&usage_type=default&display_rank=2.
4. T. A. Uptodate. [Online].; 2017 [cited 2018 Mar. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-clinical-manifestations-of-essential-thrombocythemia?search=essential%20thrombocythemia&source=search_result&selectedTitle=2-62&usage_type=default&display_rank=2.
5. García-Conde J. SMJ,SJ,ea. *Hematología Madrid: Arán*; 2003.
6. Landolfi R. MR,KJ,ea. Efficacy and safety of low-dose aspirin in Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2004;(350): p. 114-24.
7. Tennvall J. BB. EANM procedure guideline for 32P phosphate treatment of myeloproliferative diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;(34): p. 1324-27.
8. NI. B. Treatment of the myeloproliferative disorders with P-32. *Eur J Haematol*. 2000;(65): p. 1-7.
9. Gaidano G. GA,SA,ea. Molecular mechanisms of tumor progression in chronic myeloproliferative disorders. *Leukemia*. 1994;(8 Suppl1): p. S27.
- 10 Noor S. TW,WG,ea. Myeloid blastic transformation of myeloproliferative neoplasms - a review of 112 cases. *Leuk Res*. 2011;(35): p. 608.
- 11 Najean Y. RJ. The very long-term evolution of polycythemia vera: an analysis of 318 patients initially treated by phlebotomy or 32P between 1969 and 1981. *Semin Hematol*. 1997; 34(6).
- 12 Bjorkhokm M. DA,HM,ea. Treatment-related risk factors for transformation to acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in myeloproliferative neoplasms. *J Clin Oncol*. 2011;(29): p. 2410-5.
- 13 Sociedad española de hematología y hemoterapia. *Manual de recomendaciones en neoplasias mieloproliferativas crónicas filadelfia negativas*. 2nd ed.: MFAR; 2016.
- 14 EANM. Sodium phosphate (32P) 18.5-185 MBq/ml Injection. informe de producto. European association of nuclear medicine; 2002.
- 15 Calvo M. ES,AC,ea. Distribución geográfica de la esperanza de vida por zonas básicas de salud en el País Vasco (proyecto Medea). *Osakidetza, Sociedad española de epidemiología*; 2009.
- 16 Guyatt GH OAVGea. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations: *BMJ*; 2008.
- 17 Guyatt GH RDMMCD. *User's Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-*

- . based Clinical Practice. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
- 18 Koopmans SM vMASH. Myeloproliferative neoplasia: a review of clinical criteria and . treatment. *Neth J Med*. 2012 May; 70(4): p. 159-67.
- 19 Nowell PC HD. Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes: J . *Natl Cancer Inst*; 1960.
- 20 García-Conde J SMJSJea. *Hematología Castellón: ARÁN*; 2003.
- .
- 21 Passamonti F MM. Update from the latest WHO classification of MPNs: a user's . manual. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec;; p. 534-542.
- 22 Mesa RA PF. Individualizing Care for Patients With Myeloproliferative Neoplasms: . Integrating Genetics, Evolving Therapies, and Patient-Specific Disease Burden. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016 Jan 1: p. 324-35.
- 23 Levine R. WM,CJ,ea. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia . vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005 April; 7: p. 387-97.
- 24 Mughal T. VK,SN,ea. DovePress. [Online].; 2013 [cited 2018 abril 5. Available from: . <https://www.dovepress.com/myelofibrosis-associated-complications-pathogenesis-clinical-manifesta-peer-reviewed-fulltext-article-IJGM>.
- 25 Barosi G. MR,FG,ea. Revised Response Criteria for polycythemia vera and essential . thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;(121): p. 4778.
- 26 Bernard J. LJP,VB. *Manual de Hematología*. 3rd ed. París: Toray-masson.
- .
- 27 Moulard O. MJ,FJ,ea. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and . polycythemia vera in the European Union. *European Journal of Hematology*. 2014;(92): p. 289.
- 28 Leukemia and lymphoma society. Información sobre la trombocitemia esencial..
- .
- 29 Srour S. DS,ML,ea. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms . and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12. *Br J Haematology*. 2016;(174): p. 382.
- 30 Wolanskyj A. LT,SS,ea. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical . associations and long-term prognostic relevance. *British Journal of Haematology*. 2005;(131): p. 208.
- 31 Ferré O. SGF. *Síndromes mieloproliferativos Salamanca: Elsevier*; 2016.
- .
- 32 (IPSET-thrombosis) DavoaIPSotiWHOt. Barbui T. , Finazzi G. , Carobbio A. , et al. . *Blood*. 2012;(120): p. 5128-33.
- 33 H. B. *Clinical Nuclear Medicine: Springer*; 2007.
- .
- 34 H. B. *Clinical Nuclear Medicine: Springer*; 2007.
- .
- 35 Soriano A. ea. *Medicina Nuclear en la Práctica Clínica*. 2nd ed.: Grupo Aula Médica;

- . 2012.
- 36 Lawless S. MMF,CR,HR. 32P in the treatment of myeloproliferative disorders. *Ulster Medical Journal*. 2016; 85(2): p. 83-85.
 - 37 J. H. Phosphorus-32 therapy in the myeloproliferative diseases. *Nuclear Medicine Therapy*. 1987;; p. 193-206.
 - 38 Hoffman R. BE,SS,ea. Myeloproliferative disorders. *Hematology. Basic Principles and Practice*. 1991;; p. 817-896.
 - 39 Najean Y. RJ. Treatment of the polycythemia vera. A short survey. *Haematologica*. 1998; 83: p. 295-301.
 - 40 Shibata K. SY,SK,ea. Essential thrombocythemia terminating in acute leukemia with minimal myeloid differentiation--a brief review of recent literature. *Acta Haematol*. 1994; 91(84).
 - 41 S. L. Acute leukemia in polycythemia vera. *Semin Hematol*. 1976; 13(33).
 - .
 - 42 Murphy S. PP,IH,ea. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol*. 1997; 34(29).
 - 43 Gangat N. WA,MR,ea. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. *Leukemia* 2007. 2007; 21(270).
 - 44 Emilia G. SS,TP,ea. Progression of essential thrombocythemia to blastic crisis via idiopathic myelofibrosis. *Leuk Lymphoma*. 1993; 9(423).
 - 45 Cortelazzo S. FG,RM,ea. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Eng J Med*. 1995;(332): p. 1132.
 - 46 Finazzi G. RM,RF,ea. Second malignancies in patients with essential thrombocythemia treated with busulphan and hydroxyurea: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Br J Haematol*. 2000; 110(577).
 - 47 Harrison C. CP,BG,ea. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Eng J Med*. 2005;(353): p. 33.
 - 48 Hernández-Boluda J. ALA,GM,ea. Clinical evaluation of the european LeukemiaNet criteria for clinicohaematological response and resistance/intolerance to hydroxycarbamide in essential thromobocythemia. *Br J Haematol*. 2011; 152(81).
 - 49 Elliot M. TA. Interferon-alpha therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Throm Hemost*. 1997; 23(463).
 - 50 Kiladjian J. MR,HR. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood*. 2011; 117(4706).
 - 51 Kiladjian J. CB,CS,ea. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008;(112): p. 3065-72.
 - 52 A. S. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood*. 1984; 64(1).
 - 53 Najean y. RJ. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood*. 1997;(90): p. 3370.

- 54 Brandt L. AH. Survival and risk of leukemia in polycythemia vera and essential thrombocythemia treated with oral radiophosphorus. *Eur J Haematol.* 1995;(54): p. 21-6.
- 55 S. F. Treatment paradigms in the management of myeloproliferative disorders. *Semin Hematol.* 2004;(41): p. 18-22.
- 56 McMullin M. BD,CP,ea. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythemia/erythrocytosis. *Brit J Haematol.* 2005;(130): p. 174-195.
- 57 Randi M. FF,VL,ea. Haematological complications in polycythaemia vera and thrombocythaemia patients treated with radiophosphorus (32P). *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch.* 1990;(117): p. 461-7.
- 58 Álvarez-Larrán A. PA,CF,ea. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Bood.* 2012; 119: p. 1363-1369.
- 59 Fruchtman S. MK,KMea. From efficacy to safety: a Polycythemia Vera Study Group report on hydroxyurea in patients with polycythemia vera. *Semin Hematol.* 1997;(34): p. 17-23.
- 60 Kiladjilan J. CS,DC,ea. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol.* 2011;(29): p. 3907.
- 61 S. F. Treatment paradigms in the management of myeloproliferative disorders. *Semin Hematol.* 2004;(41): p. 18-22.
- 62 Nielsen I. HH. Acute leukemia and myelodysplasia in patients with a Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorder treated with hydroxyurea alone or with hydroxyurea after busulphan. *Am J Hematol.* ; 2003(74): p. 26.
- 63 Weinfeld A. SB,WJ. Acute leukaemia after hydroxyurea therapy in polycythaemia vera and allied disorders: prospective study of efficacy and leukaemogenicity with therapeutic implications. *Eur J Haematol.* 1994;(52): p. 134.
- 64 Tefferi A. RE,FG,ea. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia.* 2013; 27(9): p. 1874.
- 65 Barbui T. BG,BG,ea. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms; critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011;(29): p. 761.
- 66 Vannucchi A. KJ,GM,ea. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2015;(372): p. 426-35.
- 67 Quintás-Cardama A. KH,MT,ea. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essentials thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2009;(27): p. 5418-24.
- 68 Álvarez-Larrán A. ML,HBJ,ea. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hidroxiurea. *Ann Hematol.* 2014;(93): p. 2037-43.
- 69 Berk P. GJ,DP,ea. Therapeutic recommendations in polycythemia vera based on Polycythemia Vera Study Group. 1986; 23(2): p. 132.
- 70 Fenaux P. SM,CM,ea. Clinica course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer.* 1990;(66): p. 549.

- 71 Ruggeri M. FG,TA,ea. No treatment for low-risk thrombocythemia; results from a prospective study. *Br J Haematol.* 1998;(103): p. 772.
- 72 Gisslinger H. GM,HJ,ea. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood.* 2013; 121(1720).
- 73 Asociación Española del Medicamento y Productos Sanitarios. AEMPS. [Online]. [cited 2018. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm>.
- 74 Stein B. TR. Biological rationale and clinical use of interferon in the classical BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms. *J Interferon Cytokine Res.* 1997;(23): p. 357.
- 75 Samuelsson J. HH,BO,ea. A phase II trial of pegylated interferon alpha-2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. *Cancer.* 2006;(106): p. 2397.
- 76 NIH U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. [Online]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01259856>.
- 77 European Organization for Research on Treatment of Cancer. Treatment of polycythemia vera by radiophosphorus or busulphan: a randomized trial. *Cancer.* 1981;(44): p. 75.

ANEXO 1

Tablas

Tabla 1. Criterios de búsqueda bibliográfica

Estrategia de Búsqueda	Resultado
1 # Phosphorus-32	323
2 # Radioactive Phosphorus	47
3 # Polycythemia vera	705
4 # Essential thrombocythemia	545
5 # Myeloproliferative disorders	8260
6 # Búsqueda (#1) [AND] (#3)	4
7 # Búsqueda (#1) [AND] (#4)	4
8 # Búsqueda (#1) [AND] (#5)	9
9 # Búsqueda (#1) [AND] (#6)	14
10 # Búsqueda (#2) [AND] (#3)	2
11 # Búsqueda (#2) [AND] (#4)	2
12 # Búsqueda (#2) [AND] (#5)	3
13 # Búsqueda (#2) [AND] acute leukemia	2
14 # Búsqueda (#3) [AND] acute leukemia	45
15 # Búsqueda (#4) [AND] acute leukemia	35

Tabla 2. Tipo de estudios incluidos en la revisión.

Tipo de estudio	Número
Ensayos clínicos	20
Revisiones	18
Actualizaciones de informes	6
Guías de práctica clínica	6
Series de casos	5
Casos y controles	3
Cohortes	1
Casos y controles anidado en una cohorte	1

Tabla 3. Características demográficas generales de los pacientes del estudio

Edad media	79,82 años	
Sexo	11 varones	Edad media: 80,09 años
	6 mujeres	Edad media: 79,33 años
Diagnóstico	11 TE	Edad media: 81,54 años
	6 PV	Edad media: 76,67 años

Tabla 4. Comorbilidades asociadas de los sujetos.

Comorbilidad asociada	Número de pacientes que la sufren	Porcentaje
Factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiaca	12	70,59%
>1 factor de riesgo cardiovascular	2	11,77%
Accidente cerebrovascular previo o enfermedad vascular conocida	8	47,06
Factor de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiaca y accidente cerebrovascular previo	4	23,53%
Patología digestiva	4	23,58%
Patología renal	4	23,58%
Patología endocrina	3	17,65%
Patología neurológica	3	17,65%
Hepatopatía	2	11,77%
Patología psiquiátrica	2	11,77%
Patología urológica	1	5,82%
Patología ginecológica	1	5,82%
Patología respiratoria	1	5,82%
Patología reumática	1	5,82%
Otra patología hematológica	1	5,82%

El grupo factor de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiaca engloba las siguientes entidades: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes, ser fumador, portador de marcapasos, fibrilación auricular y ángor estable.

El grupo accidente cerebrovascular previo o enfermedad vascular conocida engloba: vasculopatía periférica, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, úlceras venosas en extremidades inferiores, y eritromelalgia.

El grupo de patología digestiva incluye: úlcus duodenal, úlceras en colon y adenocarcinoma de recto.

El grupo patología renal incluye: insuficiencia renal y nefrolitiasis.

El grupo de patología endocrina: hiperostosis idiopática difusa, osteoporosis e hipertiroidismo.

En la patología neurológica: enfermedad de Alzheimer, tumor cerebral benigno y deterioro cognitivo.

Patología psiquiátrica: depresión y ansiedad.

Patología urológica: carcinoma de vejiga de células transicionales.

Patología ginecológica: histerectomía y doble anixectomía.

Patología respiratoria: broncopatía crónica.
 Patología reumática: fibromialgia reumática
 Otra patología hematológica: anemia perniciosa.

Tabla 5. Número de fármacos empleados por los pacientes sin tener en cuenta aquellos pautados para el tratamiento del síndrome mieloproliferativo.

Número de fármacos	Porcentaje de pacientes
0	23,53%
1	5,88%
>1	70,59%

Tabla 6. Tratamiento del SMP previo al inicio de la terapia con P³²

Tratamiento	Número de pacientes	Porcentaje
Xagrid	1	5,88%
Hydrea	8	47,06%
Hidroxiurea + anagrelide	2	11,77%
Flebotomía	2	11,77%
Nada	4	23,53%

Tabla 7. Criterios para inicio de terapia con radiofósforo.

Indicación	Número de pacientes	Porcentaje
Mala tolerancia	6	35,29%
Mal control	7	41,18%
Resistencia al tratamiento	1	5,88%
No especificado	3	17,65%

Tabla 8. Respuesta de los pacientes al tratamiento con P³²

Respuesta	Número de pacientes	
Sí	14	8 con 1 dosis de P ³²
		6 con >1 dosis de P ³²
No	3	2 con 1 dosis de P ³²
		1 con >1 dosis de P ³²

Tabla 9. WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia (Arber D., 2016)

WHO myeloid neoplasm and acute leukemia classification
<p>Myeloproliferative neoplasms (MPN)</p> <ul style="list-style-type: none"> Chronic myeloid leukemia (CML), BCR-ABL1 Chronic neutrophilic leukemia (CNL) Polycythemia vera (PV) Primary myelofibrosis (PMF) <ul style="list-style-type: none"> PMF, prefibrotic/early stage PMF, overt fibrotic stage Essential thrombocythemia (ET) Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified (NOS) MPN unclassifiable
Mastocytosis
<p>Myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA, PDGFRB, or FGFR1, or with PCM1-JAK2</p> <ul style="list-style-type: none"> Myeloid/lymphoid neoplasm with PDGFRA rearrangement Myeloid/lymphoid neoplasm with PDGFRB rearrangement Myeloid/lymphoid neoplasm with FGFR1 rearrangement Provisional entity: Myeloid/lymphoid neoplasm with PCM1-JAK2
<p>Myelodysplastic/Myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN)</p> <ul style="list-style-type: none"> Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) Atypical chronic myeloid leukemia (aCML), BCR-ABL1 Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T) MDS/MPN, unclassifiable
<p>Myelodysplastic syndromes (MDS)</p> <ul style="list-style-type: none"> MDS with single lineage dysplasia MDS with ring sideroblasts (MDS-RS) <ul style="list-style-type: none"> MDS-RS and single lineage dysplasia MDS-RS and multilineage dysplasia MDS with multilineage dysplasia MDS with excess blasts MDS with isolated del(5q)

MDS, unclassifiable

Provisional entity: Refractory cytopenia of childhood

Myeloid neoplasms with germ line predisposition

Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms

AML with recurrent genetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1

AML with inv (16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11

APL with PML-RARA

AML with t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A

AML with t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214

AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM

AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1

Provisional entity: AML with BCR-ABL1

AML with mutated NPM1

AML with biallelic mutations of CEBPA

Provisional entity: AML with mutated RUNX1

AML with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

AML, NOS

AML with minimal differentiation

AML without maturation

AML with maturation

Acute myelomonocytic leukemia

Acute monoblastic/monocytic leukemia

Pure erythroid leukemia

Acute megakaryoblastic leukemia

Acute basophilic leukemia

Acute panmyelosis with with myelofibrosis

Myeloid sarcoma

Myeloid proliferations related to Down syndrome

Transient abnormal myelopoiesis (TAM)

Myeloid leukemia associated with Down syndrome

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

<p>Acute leukemias of ambiguous lineage</p> <ul style="list-style-type: none"> Acute undifferentiated leukemia Mixed phenotype acute leukemia (MPAL) with t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 MPAL with t(v;11q23.3); KMT2A rearranged MPAL, B/myeloid, NOS MPAL, T/myeloid, NOS
<p>B-lymphoblastic leukemia/lymphoma</p> <ul style="list-style-type: none"> B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3);KMT2A rearranged B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); ETV6-RUNX1 B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with T(1;19)(Q23;P13.3);TCF3-PBX1 Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21
<p>T lymphoblastic leukemia/lymphoma</p> <ul style="list-style-type: none"> Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia
<p>Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma</p>

Tabla 10. Manifestaciones clínicas de la Policitemia Vera (García-Conde J, 2003)

Manifestación	Porcentaje de pacientes
Cefalea	50
Prurito	40
Otros síntomas del SNC	30
Parestesias	27
Dolor óseo	20
Molestias abdominales	16
Trombosis venosa	10
Adelgazamiento	7

Accidente cerebrovascular	7
Isquemia en miembros inferiores	7
Asintomático	7
Otros	23

Tabla 11. Criterios de la OMS 2016 para el diagnóstico de la Policitemia Vera (Sociedad española de hematología y hemoterapia, 2016)

Criterios mayores
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemoglobina >16,5 g/dL en hombres, >16,0 g/dL en mujeres o hematocrito >49% en hombres/ hematocrito >48% en mujeres o masa eritrocitaria aumentada.* 2. Biopsia de médula ósea que demuestre una hiperplasia trilineal (panmielosis), para la edad del paciente, con proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica, con megacariocitos maduros de aspecto pleomórfico.** 3. Presencia de la mutación JAK2V617F u otra mutación activadora de JAK2 como las del exón 12.
Criterios menores
<ol style="list-style-type: none"> 1. Eritropoyetina sérica por debajo del valor de referencia normal.

Tabla 12. Estratificación del riesgo de padecer eventos trombóticos en Policitemia Vera (Sociedad española de hematología y hemoterapia, 2016)

Factor de riesgo	Grupo de riesgo
Edad < 60 años y no historia de trombosis	Bajo
Edad > 60 años y/o historia de trombosis	Alto

Tabla 13. Estratificación del riesgo de supervivencia en policitemia vera (Sociedad española de hematología y hemoterapia, 2016)

Factor de riesgo	Puntuación
Edad > 67 años	5
Edad 57-66 años	2
Leucocitosis > 15 x 10 ⁹ /L	1
Trombosis venosa	1

Bajo riesgo (Puntuación 0), riesgo intermedio (Puntuación 1 ó 2) y alto riesgo (Puntuación > o igual a 3)

Tabla 14. Criterios de Respuesta completa (RC) (Barosi G., 2013)

Resolución de los signos del trastorno y mejoría de síntomas (descenso de 10 puntos en la MPN-SAF TSS) durante al menos 12 semanas
Normalización de los valores en sangre periférica (conteo de células blancas < o igual a 10.000/microL, plaquetas < o igual a 400 /microL , hematocrito<45 sin necesidad de flebotomías) durante al menos 12 semanas.
Ausencia de eventos vasculares o progresión del trastorno
Desaparición de anomalías histológicas en médula ósea.

Tabla 15. Criterios de respuesta parcial (RP) (Barosi G., 2013)

Consecución de los 3 primeros criterios de RC en ausencia de remisión histológica en médula ósea
--

Tabla 16.1. Criterios diagnósticos de trombocitemia esencial según la OMS (2016) (Ferré O., 2016)

Criterios mayores
1. Trombocitosis persistente > 450x10 ⁹ /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 (PV), mielofibrosis primaria (MFP), leucemia mieloide crónica (LMC), síndrome mielodisplásico (SMD) u otra neoplasia mieloide.
4. Demostración de la mutación JAK2V617F, CALR o MPL
Criterio menor
1. Presencia de un marcador clonal o ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva

Tabla 16.2. BCSH 2014: propuesta de criterios diagnósticos para la Trombocitemia Esencial (Ferré O., 2016)

1. Recuento de plaquetas mantenido > 450x10 ⁹ /L
2. Presencia de mutación patogenética adquirida (en el gen JAK2, CALR o MPL)
3. Exclusión de otras neoplasias mieloides, especialmente PV*, MFP**, LMC*** o SMD****
4. Ausencia de causa reactiva de trombocitosis y depósitos de hierro normales
5. Aspirado y biopsia de médula ósea que muestre aumento del número de megacariocitos con amplio espectro morfológico, predominando los elementos de gran tamaño con núcleo hiperlobulado y abundante citoplasma. La reticulina no suele estar aumentada (grado 0-2/4 o grado 0/3)

El diagnóstico requiere: 1-3 o 1 + 3-5

*Excluida por hematocrito normal en un paciente sin ferropenia

** Indicado por la presencia de fibrosis medular significativa (mayor o igual de 2/3 o 3/4) y esplenomegalia palpable, frotis patológico (mielema/eritroblastos o dacriocitos) o anemia inexplicable

*** Excluido por la ausencia de BCR-ABL1 en médula ósea o sangre periférica

**** Excluido por la ausencia de displasia en sangre y médula ósea

Tabla 17. IPSET – trombosis (Sociedad española de hematología y hemoterapia, 2016)

Factor de riesgo	Puntuación
Edad > 60 años	1
Trombosis previa	2
Factores de riesgo cardiovascular	1
JAK2V617F	2

Bajo riesgo: puntuación 0-1

Riesgo intermedio: puntuación = 2

Alto riesgo: puntuación > 2

Tabla 18. Definición de resistencia/intolerancia a hidroxiurea en policitemia vera (Sociedad española de hematología y hemoterapia, 2016)

1. Necesidad de flebotomía para mantener hematocrito <45% tras 3 meses de HU en cantidades mayores o iguales a 2g/día.
2. Plaquetas > 400 x 10 ⁹ /L y leucocitos > 10 x 10 ⁹ /L tras 3 meses de HU en cantidades mayores o iguales a 2g/día.
3. No reducción > 50% de esplenomegalia palpable (>10 cm desde el reborde costal) o síntomas relacionados con la esplenomegalia.
4. Neutrófilos < 1 x 10 ⁹ /L o plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L o Hb < 100 g/L con la dosis mínima de hidroxiurea para obtener RC/RP
5. Úlceras en piernas u otras toxicidades extrahematológicas inaceptables

La definición de intolerancia/resistencia exige el cumplimiento de un criterio como mínimo

Tabla 19. Resistencia o intolerancia a la hidroxiurea definida por la ELN (Fruchtman S., 1997)

Recuento plaquetario > 600.000/microL después de 3 meses de 2 o más gramos diarios de HU (> de 2.5 g diarios en pacientes con un peso corporal mayor a 80 kg.)
Recuento plaquetario > 400.000/microL junto con un recuento de células blancas <2500/microL o hemoglobina <10g/dL con cualquier dosis de HU.
Úlceras en piernas u otras toxicidades extrahematológicas inaceptables
Fiebre relacionada con la HU

Tabla 20. Precio fármacos empleados en el tratamiento de los SMP Phi-

Fármaco	Dosis media	Precio € medio dosificación/mes	Duración del tratamiento
Hidroxicarbamida (Hydrea®)	2 comprimidos al día	18	Hasta Progresión o resistencia (meses-años)
Anagrelide (Xagrid®)	3 comprimidos al día	375,7	Hasta Progresión o resistencia (meses-años)
Busulfán (Busulfan Wellcome®)	2 mg/día	180	Controles periódicos con ajuste de dosis para evitar aplasia
Ruxolitimib (Jakavi®)	10 mgr/12 horas	3483	Hasta Progresión o resistencia
Fósforo 32	Calculado por superficie corporal o peso del paciente	Precio por dosis: 750 €	Ver texto discusión

**SINDROME MIELOPROLIFERATIBOEN TRATAMENDUA FOSFORO-32AREKIN
BAIMEN INFORMATUA****CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO SINDROMES
MIELOPROLIFERATIVOS CON FOSFORO 32****A. IDENTIFIKAZIOA:**MEDIKU ARDURADUNAREN IZENA:
..... Data:**A. IDENTIFICACIÓN:**NOMBRE DEL MEDICO RESPONSABLE:
..... Fecha:**B. INFORMAZIOA:**

Zure medikuak guregana bideratu zaitu fosforo-32aren dosi bat emateko. Farmako hori erradioaktiboa da, eta gaixotasunak (tronbozitemia esentziala edo polizitemia gorria) onera egin dezan emango dizugu.

Tratamendua hezur-muinaren ekoizpen-ahalmena txikitzeko erabiltzen da; izan ere, orain, zelula gehiegi sortzen du, eta horrek arriskuak eta konplikazioak eragiten ditu. Medikuek beste aukera terapeutiko batzuk, eta haien abantailak eta eragozpenak, azalduko zizkizun. Hala ez bada, jarri harekin harremanetan, haien berri eman diezazun.

Tratamendua egiteko, zuri egokitutako 32P-sodio fosfatoaren dosi bat emango dizugu zain baretik (pisuaren eta garaieraren arabera), eta era ambulatorioan egin daiteke.

Ezarritako mugetatik beherako leukozito-eta/edo plaketa-kantitateak edukitzea kontraindikaturik dago tratamendua emateko. Ugaltzeko adinean dagoen emakumezkoa bazara, ziur egon behar duzu haurdun ez zaudela tratamendua eman aurretik.

Terapia honetarako ez da pertsona bakartu beharrik. Tratamendua egin ondoren, astebetetz, nahitaezkoa da eskuak oso ongi garbitzea txiza egin ondoren, eta ponpari hiru aldiz tiratzea. Komeni da gizonezkoek txiza eserita egitea. Sexu-harremanetarako, preserbatiboa erabili behar da lehenbiziko zazpi egunetan, eta antisorgailu eraginkorrak erabili behar dira urtebetetz.

Ez partekatu higiene pertsonaleko objektuak (hortzetako eskuila, eskuoihala eta abar).

Aldizkako kontrol analitiko eta klinikoak egingo dizkizugu, toxikotasun hematologikoa eta gaixotasunaren erantzun-maila baloratzeko.

Erantzun desegokia gertatuz gero (plaketen edo hematien kantitatearen arabera), beste dosi terapeutiko bat eman ahal izango dizugu, lehenbiziko dosia eman eta hiru hilabetera gutxienez.

Sendagaiekiko interakzioak eta bestelako interakzioak: GAUR EGUN HARTZEN DUZUN MEDIKAZIO GUZTIAREN BERRI EMAN BEHAR DIOZU MEDIKUARI (belar-dendetako produktuak barne); izan ere, baliteke haietakoren batek interakzioa eragitea tratamendu honekin

B. INFORMACIÓN:

Su médico le ha remitido a nosotros para la administración de una dosis de fósforo 32. Este fármaco es de naturaleza radiactiva, y su objetivo es mejorar su enfermedad (trombocitemia esencial ó policitemia vera).

El tratamiento intenta disminuir la capacidad productiva de su médula ósea que en el momento actual, genera un exceso de células con los riesgos y complicaciones que ello implica. Su médico le habrá expuesto otras posibilidades terapéuticas con sus ventajas e inconvenientes. Si no fuera así, debe ponerse en contacto con él para recibir dicha información.

El tratamiento se lleva a cabo mediante la administración intravenosa de una dosis adecuada a usted (según peso y talla) de P32-fosfato sódico, y se puede hacer de forma ambulatoria.

Son contraindicaciones para su administración si tiene una cifra de leucocitos y/o plaquetas por debajo de unos límites establecidos. En caso de ser mujer de edad fértil, se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de su administración.

Esta terapia no necesita aislamiento. Durante una semana después del tratamiento, es necesario lavarse minuciosamente las manos después de orinar, y tirar de la cisterna tres veces; en varones se recomienda orinar sentados. Se debe utilizar preservativo en su relaciones sexuales los primeros 7 días, adoptando medidas anticonceptivas eficaces durante un año.

No compartirá sus objetos de aseo personal (cepillo de dientes, toalla, ...).

Se realizaran controles analíticos y clínicos periódicamente para valorar la toxicidad hematológica así como, el grado de respuesta de su enfermedad.

En caso de que exista una respuesta inadecuada (según la cifra de plaquetas o hematíes), se podría volver a administrar nueva dosis terapéutica, nunca antes de transcurridos 3 meses desde la primera dosis.

Interacciones medicamentosas y otras interacciones: DEBE NOTIFICAR TODA LA MEDICACIÓN ACTUAL A SU MÉDICO (incluidos productos de herboristería), ya que algunos de ellos, podrían producir interacción con este tratamiento.

C. ARRISKUAK ETA KONPLIKAZIOAK:

Jakinarazi medikuari sentitzen duzun albo-ondorio oro.

Albo-ondorio hauek izan daitezke: ehun bigunen nekrosia injekzioaren tokian; leukozito-, hematie- eta plaketa-kantitateak txikitzea, hezur-muinaren erasanagatik —horrek infekzioa, anemia edo odoljariora eragin dezake (aldizkako kontrol hematimetrokoak egin behar zaizkio, halako konplikazioak sortu aurretik detektatzeko)—. Konplikazio berantiar gisa, beste neoplasia batzuen arrisku handiago bat lotzen zaio; besteak beste, leuzemia aipatzen da (10 urtera, % 2 eta % 15 bitartean aldatzen da). Bestalde, kasu bakan batzuetan, hezurretako mina sor daiteke, baldin eta hezurretako lesio blastikoak badaude.

Prebentzio-neurri garrantzitsua: Miaketa hau kontraindikatu dago emakume haurdunentzat.

Miaketa bularra ematen ari den emakumezko bati egin behar bazaio, edoskitzea eten egin beharko da denboraldi batez (zehaztuko zaio denboraldi hori).

OSPITALEAK BEHAR DIREN BITARTEKOAK IZANGO DITU PREST, GERTA DAITEZKEEN KONPLIKAZIOAK TRATATZEKO.

D. ESAN IEZAGUZU:

Halakorik baduzu, esan behar diguzu: medikamentuekiko alergiak, koagulazioaren asaldurak, bihotz-biriketako gaixotasunak, protesiak, taupada-markagailuak, egungo medikazioa, edo beste edozein kontu; izan ere, arriskuen edo konplikazioen maiztasuna edo larritasuna handiagoa izan daiteke haien eraginez.

E. ARRISKU PERTSONALAK:

Egoera pertsonal jakin batzuek eta gaixotasunek (diabetesa, arteria-hipertentsioa, anemia...) arriskuen edo konplikazioen maiztasuna edo larritasuna areagotu dezakete. Medikatuak eman dizu zure kasuan dauden arrisku zehatzen berri.

F. ORDEZKO AUKERAK:

Tratamendu hau proposatzen dizugu zure gaixotasun hematologikoan erabiltzen diren ohiko tratamendu konbentzionalei gaizki erantzun diezulako eta/edo albo-ondorioak eragin dizkizutelako.

DOKUMENTU HAU SINATZEN DUT ONGI IRAKURRI OSTEAN ETA NIRE ZALANTZAK GALDETU ETA ARGITZEKO AUKERA IZAN OSTEAN. BERAZ, ZER EGIN BEHAR DIDATEN ULERTU ONDOREN, ITXARON DAITEZKEEN EMAITZEN ETA HORTIK ERAGIN DAITEZKEEN ARRISKUEN BERRI IZAN ONDOREN

C. RIESGOS Y COMPLICACIONES:

Notifique a su médico cualquier efecto secundario que experimente.

Respecto a los efectos secundarios que pueden existir son: necrosis de tejidos blandos en el lugar de la inyección; disminución de las cifras de leucocitos, hematíes y plaquetas por afectación de médula ósea con riesgo de infección, anemia ó hemorragia (se le realizarán controles periódicos hematimétricos para detectar precozmente si aparecen estas complicaciones); como complicaciones tardías se ha asociado a un riesgo incrementado de otras neoplasias, entre ellas leucemia (varía entre un 2 y un 15% a los 10 años) y en raros casos se puede producir un dolor óseo si hay lesiones blásticas óseas.

Precaución importante: La exploración está contraindicada en mujeres embarazadas.

En caso de tener que realizar la exploración a una mujer en período de lactancia, ésta deberá ser interrumpida durante un periodo de tiempo que se le especificará.

EL HOSPITAL PONDRÁ A SU DISPOSICIÓN LOS MEDIOS NECESARIOS PARA TRATAR ESTAS POSIBLES COMPLICACIONES.

D. AVÍSEÑOS:

Es necesario que nos advierta de posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o cualquier otra circunstancia, ya que pueden aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos o complicaciones.

E. RIESGOS PERSONALIZADOS:

Algunas circunstancias personales específicas y enfermedades (diabetes, hipertensión arterial, anemia,...) pueden aumentar la frecuencia o gravedad de riesgos o complicaciones. Su médico le ha informado acerca de los riesgos específicos en su caso.

F. ALTERNATIVAS:

Le proponemos este tratamiento por presentar una mala respuesta y/o efectos secundarios de los tratamientos habituales convencionales usados en su enfermedad hematológica.

FIRMO ESTE DOCUMENTO DESPUÉS DE HABERLO LEÍDO Y HABER TENIDO LA OPORTUNIDAD DE PREGUNTAR Y ACLARAR MIS DUDAS. POR TANTO, DESPUÉS DE HABER ENTENDIDO LO QUE SE ME VA A HACER, LOS RESULTADOS ESPERADOS Y LOS RIESGOS QUE DE TODO ELLO PUEDAN DERIVARSE.

Pazientearen / El Paciente**Pazientearen izen-abizenak**Nombre, dos apellidos
.....**Sinadura eta data**

Firma y fecha

Medikua / El / La Médico**Medikuaren izen-abizenak eta elkargokide-zk.**Nombre, dos apellidos y nº de colegiado del/de la médico/a
.....**Sinadura eta data**

Firma y fecha

Ordezkarria: adingabekorik edo pazientearen ezgaitasunik egotekotan / Representante: en caso de incapacidad del paciente o menor de edad**Legezko ordezkarriaren izen-abizenak, NAN eta ahaidetasuna**Nombre, dos apellidos, DNI y parentesco del representante legal
.....**Sinadura eta data**

Firma y fecha

Pazientearen edo legezko ordezkarriaren ATZERA EGITEA / DESISTIMIENTO del paciente o representante legal**Adierazitako prozedurapean EZ JARTZEAREN irismena eta arriskuak ulertzen ditut. Eta halako baldintzetan atzera egiteko eskubidea egikaritzen dut.**Comprendo el alcance y los riesgos de NO SOMETERME al procedimiento indicado. Y en tales condiciones ejerzo mi derecho de desistimiento
.....**Sinadura eta data**

Firma y fecha



TRATAMIENTO DE TRASTORNOS MIELOPROLIFERATIVOS CON FOSFORO-32

MEDICINA NUCLEAR

¿En que consiste el tratamiento con FÓSFORO-32?

Se le va a administrar un tratamiento que se llama Fósforo-32, que es de naturaleza radiactiva, y cuyo objetivo es mejorar su enfermedad (trombocitemia esencial ó policitemia vera).

Contraindicaciones para su administración

Tener una cifra de leucocitos y/o plaquetas por debajo de unos límites establecidos.

En caso de ser mujer de edad fértil, se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de su administración. Si está en periodo de lactancia, solicite instrucciones específicas.

¿Cómo se realiza la prueba? Posibles complicaciones

Para la realización de la prueba, es necesario inyectarle lentamente un fármaco mediante un sencillo pinchazo en el antebrazo.

Complicaciones Precoces:

- Radionecrosis en el lugar de la inyección;
- Disminución de las cifras de leucocitos, hematíes y plaquetas por afectación de médula ósea con riesgo de infección, anemia ó hemorragia (se le realizarán análisis de sangres periódicos para detectar precozmente si aparecen estas complicaciones).

Complicaciones Tardías:

Se ha asociado un riesgo incrementado de otras neoplasias, entre ellas, leucemia (varia entre un 2 y un 15% a los 10 años) y en raros casos, se puede producir un dolor óseo transitorio si hay lesiones previas en el hueso.

Advertencias

Este tratamiento no necesita aislamiento.

Durante una semana después del tratamiento, es necesario lavarse minuciosamente las manos después de orinar y tirar de la cisterna tres veces; en varones se recomienda orinar sentados. Se debe utilizar preservativo en su relaciones sexuales los primeros 7 días, adoptando medidas anticonceptivas eficaces durante un año. No compartirá sus objetos de aseo personal (cepillo de dientes, toalla,...).

Se realizaran controles analíticos y clínicos de tipo periódico, para valorar la toxicidad hematológica, así como, el grado de respuesta de su enfermedad. En caso de que exista una respuesta inadecuada, se podría volver a administrar nueva dosis terapéutica nunca antes de transcurridos 3 meses desde la primera dosis.

Horario: De Lunes a Viernes: 8:00 a 15:00h

Teléfono: 945 00 77 60 - 945 00 77 62 / Fax: 945 00 77 32

Revisado: Abril 2016

H.I.- Medicina Nuclear - 35

Si desea más información no dude en preguntar a los profesionales que le atienden.

Summary of Product Characteristics

Sodium Phosphate (³²P) 18.5-185 MBq/ml Injection

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Sodium Phosphate (³²P) 18.5-185 MBq/ml Injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Sodium Phosphate (³²P) Injection is a sterile, isotonic sodium phosphate solution for intravenous use. The specific activity is greater or equal to 11.1 MBq/mg of orthophosphate ion.

Active ingredient: Sodium phosphate (³²P)

Composition per ml:

Orthophosphate (³² P) stock solution	18.5-185	MBq
Disodium hydrogen phosphate, dihydrate	< 0.1	mg
Sodium dihydrogen phosphate, monohydrate	< 0.4	mg
Sodium chloride solution for injection 0,9%	ad 1.0	ml

The physical characteristics of P-32: The half-life of P-32 is 14.29 days and it decays solely with the emission of beta particles, with a mean energy of 0.695 MeV ($E_{\max} = 1.71$ MeV), to stable sulfur.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

a) Polycythemia Rubra Vera

Palliative treatment of primary proliferative polycythemia and / or essential thrombocythemia.

b) Palliative treatment of bone pain secondary to metastatic deposits.

Radioactive phosphorus is indicated for the treatment of terminally ill patients who have not responded to conventional therapies (hormones, wide or narrow beam

radiotherapy, cytotoxins etc.). These patients present with widespread painful bone metastases from assorted primaries and require or are likely to require increasing quantities of strong analgesics.

4.2 Posology and method of administration

Sodium phosphate (^{32}P) solution for injection must be administered carefully as an intravenous injection and it must be followed by a saline flush to prevent venous thrombophlebitis. An inadvertently administered subcutaneous injection may lead to radio-necrosis of the surrounding tissues.

The activity to be administered is determined by clinical judgment which should be based on the clinical indication, the size and general health of the patient and the stage and severity of the primary illness.

a) Polycythemia Rubra Vera

The usual initial intravenous dose is 100 MBq/body surface area (m^2). The recommended maximum activity is 185 MBq. However, initial activities of 74 - 260 MBq have been used. A repeat dose of ^{32}P may be indicated if the hematological response achieved is inadequate. The repeat dose should not be considered until the total clinical efficacy of the initial treatment has been evaluated; usually after 3 to 4 months. It is recommended that the activity should not exceed 125% of the initial activity, and that the annual cumulative activity of ^{32}P does not exceed 740 MBq. Higher doses may be justifiable occasionally.

Venesection might also be indicated for patients in hypercoagulative states, particularly where significant clinical symptoms are present or the patient is at risk of serious thrombotic episodes.

b) Metastatic bone illnesses

Bone pain may be controlled by doses of 370-555 MBq, administered at 3-4 month intervals, when other therapy such as hormone treatment, chemotherapy or radiotherapy have failed. It may take a few weeks before the reduction in bone pain becomes apparent and it may be associated with increased treatment compliance and reduced used of analgesics.

4.3 Contraindications

Children, pregnancy and breastfeeding are absolute contraindications.

4.4 Special warnings and special precautions for use

The administration of ^{32}P is not usually recommended to patients under the age of 50. It should be taken into consideration that polycythemia rubra vera can also be alleviated by repeated venesections, thiourea and regular courses of oral

chlorambucil. When treating painful bone metastases in prostatic carcinoma more suitable radiopharmaceutical agents might be available.

Since the effective half-life of ^{32}P is relatively long, it should not be administered to patients whose expected survival time is short.

Receiving the delivery, handling and administration of the product are limited to authorized personnel. Rules and regulations issued by the authorities must be adhered to when receiving, storing, handling, transferring or disposing of the product.

Radiopharmaceuticals should be prepared by the operator in a manner which satisfies both radiation safety and pharmaceutical quality requirements.

Since treatment with radioactive phosphorus may cause delayed bone marrow depression, cytotoxic agents should not be administered until four months have elapsed since ^{32}P treatment.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The metabolism and retention of labeled ^{32}P may be affected by the use of estrogen and androgen preparations.

4.6 Pregnancy and lactation

When radioactive medicinal products are to be administered to women of childbearing potential, the possibility of pregnancy must first be ruled out. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant until proven otherwise. Where uncertainty exists it is important that radiation exposure should be the minimum consistent with achieving the desired clinical information. Alternative techniques which do not involve ionizing radiation should also be considered. The patient should avoid pregnancy for at least three months following the cessation of ^{32}P treatment due to myeloproliferative disturbances. Patients who have received the maximum of 300 MBq of ^{32}P should avoid pregnancy for three months following the treatment and those who have received higher doses of activity should increase the "withdrawal period".

Pregnancy: There are no human or animal study data but the recommended radioactive doses of ^{32}P are considered to be both mutagenic and teratogenic. The administration of ^{32}P is therefore contraindicated during pregnancy.

Breastfeeding: This radioactive substance should not be administered to patients who wish to continue breastfeeding. Before administering a radioactive medicinal product to a mother who is breastfeeding, consideration should be given to whether the investigation could be delayed until the mother has ceased breastfeeding and to whether the most appropriate choice of radiopharmaceutical has been made. If the

administration of the medicine is considered imperative, breastfeeding must be stopped and replaced with e.g. formula feeding. Milk may be expressed for future use before the administration of the medicine.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

The product has no effect on ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

For each patient, exposure to ionizing radiation must be justifiable on the basis of likely benefit. The dose administered must be such that the resulting radiation dose is as low as possible bearing in mind the need to obtain the intended therapeutic result. In each case it must be verified that the risk caused by the radiation is smaller than that of the disease itself.

Exposure to ionizing radiation may increase the risk of cancer and cause hereditary defects.

An administration of ^{32}P may cause an excessive radiation dose to the red bone marrow, leading to generalized cell deficiency or to other blood dyscrasias which may be fatal. The overall risk is associated with the prognosis of the background illness. According to controlled studies, the incidence of leukemia in patients whose polycythemia vera has been treated with ^{32}P is 15% at 10 years (7-fold risk to those who have been treated with venesection alone). These cases may prove to be more problematic than conventional treatments. Moreover, there is a 2.5-fold risk of non-hematological malignant illnesses (cancer of the digestive tract and skin). In most cases the acute leukemia was diagnosed 6-10 years after the treatment, but in some cases as early as 2 years after treatment. Therefore radioactive phosphate injection should not be administered to individuals less than 50 years of age.

Chlorambucil treatment is not associated with ionizing radiation, but incidences of malignant illnesses, such as cases of acute leukemia, are associated with this treatment form. On the other hand, when regular venesection is used as the only treatment option, the incidence of malignant diseases remains quite low. However, the incidence of thrombotic complications increases during the first years of treatment.

4.9 Overdose

Since only authorized personnel should administer sodium phosphate (^{32}P) in a clinical setting, the likelihood of an overdose is proven to be reduced. An overdose is likely to be limited to an inadvertent administration of excess radioactivity rather than to a small overdose of the chemical substance (the smallest specific activity is 11 MBq/mg). Excessive radiation will have an effect on all quickly dividing tissues; the effects on the hematological tissues might not manifest themselves until after several months.

Radioactivity to the patient caused by an overdose of ^{32}P should be limited whenever possible by promoting diuresis and frequent voiding of urine. Moreover, the administration of non-labeled phosphate salts might reduce the binding of radionuclides to body tissues and therefore lead to a reduced dose of radiation.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Therapeutic radioactive medicinal preparations, V10XX01

Small intravenous doses of sodium phosphate are not expected to cause pharmacodynamic effects. Phosphate is one of the most frequently occurring elements in the body (1% of total body weight) and affects the functioning of many tissues (mainly bones, red blood cells and the nervous system). The selective uptake of ^{32}P by the hematological tissues will exert a continuous radiation dose to the dividing cells which will have a significantly detrimental effect on their survival. The uptake of phosphate by different tissues is dependent on several factors, such as the existing amount of tissue phosphate, the amount of new tissue matter and the vascularization of the tissue.

5.2 Pharmacokinetic properties

Approximately 10% of the radioactivity of an intravenous dose of sodium phosphate ^{32}P is excreted in the urine within 24 hours, approximately 20% within a week and 46% within two weeks. The glomerulus filters out 90% of the phosphate but 85% thereof is reabsorbed in the renal tubules. A small amount (2%) is detected in the feces (secreted by the intestinal mucosa). Less excretion may occur in patients with extensive neoplasia which involves bones and bone marrow. These are likely to be the patients who have been treated with radioactive phosphate. The biological half-life of ^{32}P is approximately 70% of its physical half-life. Within two weeks approximately 33% of the dose has been distributed within the mineral bones and 20% remains in the internal organs and skeletal muscles. This retention will affect the timing of a repeat treatment. The biological half-life of a dividing bone tissue is over 40 days and, therefore, safety consideration should be associated closely with the physical half-life (14.29 days).

5.3 Preclinical safety data

No acute toxicity studies have been carried out with sodium orthophosphate. There are no data on its carcinogenic properties or impact on reproduction.

5.4 Dosimetry

The radiation dose to nontarget organs may be influenced significantly by pathophysiological changes induced by the disease process. This should be taken into consideration when using the following information.

For an administered activity of 555 MBq (indicated only for pain relief in bone metastasis) the typical radiation dose to bone marrow is 6105 mGy and the typical radiation dose to the chest is 511 mGy. (Effective dose equivalent > 1200 mSv/70 kg patient.)

The radiation doses absorbed by various organs are quoted from ICRP publication no. 53 (Vol.18- No 1-4, 1987). The table shows only the organs used in the calculation of effective dose equivalent. The five organs with the highest radiation doses are marked with *.

Organ	Absorbed radiation dose per dose administered (mGy/MBq)				
	Adult	15 years	10 years	5 years	1 year
Adrenals*	7.4E-01	9.2E-01	1.6E+00	2.6E+00	5.4E+00
Bladder wall*	7.4E-01	9.2E-01	1.6E+00	2.6E+00	5.4E+00
Bone surface*	1.1E+01	1.4E+01	2.3E+01	4.0E+01	9.6E+01
Breast	9.2E-01	9.2E-01	1.6E+00	2.6E+00	5.4E+00
Gastrointestinal tract					
Gastric wall*	7.4E-01	9.2E-01	1.6E+00	2.6E+00	5.4E+00
Small intestine*	7.4E-01	9.2E-01	1.6E+00	2.6E+00	5.4E+00
Upper large intestine* wall	7.4E-01	9.2E-01	1.6E+00	2.6E+00	5.4E+00
Lower large intestine wall	7.4E-01	9.2E-01	1.6E+00	2.6E+00	5.4E+00
Kidneys	7.4E-01	9.2E-01	1.6E+00	2.6E+00	5.4E+00
Liver	7.4E-01	9.2E-01	1.6E+00	2.6E+00	5.4E+00
Lungs	7.4E-01	9.2E-01	1.6E+00	2.6E+00	5.4E+00
Ovaries	7.4E-01	9.2E-01	1.6E+00	2.6E+00	5.4E+00
Pancreas	7.4E-01	9.2E-01	1.6E+00	2.6E+00	5.4E+00
Red bone marrow	1.1E+01	1.5E+01	2.6E-01	5.8E+01	1.2E+02
Testes	7.4E-01	9.2E-01	1.6E+00	2.6E+00	5.4E+00
Thyroid	7.4E-01	9.2E-01	1.6E+00	2.6E+00	5.4E+00
Uterus	7.4E-01	9.2E-01	1.6E+00	2.6E+00	5.4E+00
Other tissue	7.4E-01	9.2E-01	1.6E+00	2.6E+00	5.4E+00
Effective dose equivalent (mSv/MBq)	2.2E+00	3.0E+00	5.1E+00	1.0E+01	2.2E+01

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Disodium hydrogen phosphate
Sodium dihydrogen phosphate
Sodium chloride
Water for injections

6.2 Incompatibilities

None known.

6.3 Shelf life

The product must be used within three weeks of the date of manufacture which is stated on the label.

6.4 Special precautions for storage

The product must be stored at room temperature (15-25 °C) in accordance with regulations for radioactive materials.

6.5 Nature and contents of container

10 ml vial, Type I, closed with a rubber stopper and an aluminum capsule. The volume of the injection solution (5-10 ml) is dependent on the number of doses administered by the operator from the injection solution. The vial is packed in a lead casket. The outer package is a metal canister.

6.6 Instructions for use, handling and disposal

The injection solution is ready for use.

The administration of radiopharmaceuticals may create a radiation risk, and spills of urine, vomit, etc. may cause a contamination risk to other persons. Radiation protection precautions in accordance with regulations must therefore be taken.

Ampoules and syringes can be disposed of as normal community waste, unless their radioactivity exceeds the allowed limits as measured with a radiation counter. Waste must be disposed of in accordance with regulations.

7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER

MAP Medical Technologies Oy
Elementtite 27
FIN-41160 Tikkakoski, Finland

8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBER

11303

9. DATE OF FIRST AUTHORIZATION

November 29, 1993

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

April 15, 2002



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D. IGNACIO TOBALINA LARREA
SAN MARTIN, 62
01004 – MURGIA. ALAVA

Fecha: 29 de julio de 2015

REFERENCIA: ESTUDIO PHILADELPHIA2

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado “**Estudio observacional del tratamiento con Fósforo radioactivo 32 en pacientes con síndromes mieloproliferativos crónicos Philadelphia negativos**”, con código **IGN-FOS-2015-01**



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA

N. de Registro: 17664 / RG 35155
Fecha: 30/07/2015 12:22:01

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. IGNACIO TOBALINA LARREA

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **25 de julio de 2015**, por **D. IGNACIO TOBALINA LARREA**, para la clasificación del estudio titulado **“Estudio observacional del tratamiento con Fósforo radioactivo 32 en pacientes con síndromes mieloproliferativos crónicos Philadelphia negativos”**, con código **IGN-FOS-2015-01** y cuyo promotor es **D. IGNACIO TOBALINA LARREA**, se emite resolución.

Se han tenido en cuenta en la presente resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **28 de julio de 2015**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **27 de julio de 2015**

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo”** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.



Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a **29 de julio de 2015**

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID