

# **FUNCIÓN PLAQUETARIA Y ANTIAGREGACIÓN EN NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS.**

Jesús M Cesar, Angel García-Avello, Lorena Abalo, Ana Jimenez. Servicio de Hematología. Hospital Universitario "Ramón y Cajal". Madrid.

## **Introducción:**

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMC), especialmente policitemia vera (PV) y trombocitemia esencial (TE) cursan con diferentes complicaciones que afectan tanto a la microcirculación (eritromelalgia o acrocianosis) como a grandes vasos (trombosis arteriales o venosas)<sup>(1)</sup>. Diferentes estudios sugieren que las plaquetas tienen un papel importante en los fenómenos oclusivos, interaccionando con leucocitos y hematíes<sup>(2)</sup>, especialmente de los pequeños vasos. Una disminución de la vida media de las plaquetas<sup>(3)</sup>, elevados niveles de tromboxano en plasma y orina<sup>(4)</sup> y la detección de microtrombos de plaquetas y factor VonWillebrand<sup>(5)</sup>, son algunos de los datos que apoyan esta convicción.

## **Fisiopatología de los eventos oclusivos:**

Desde el punto de vista básico, se ha demostrado que existe, en los pacientes con PV y TE, un incremento en la producción de tromboxano y/o sus metabolitos<sup>(4)</sup>. Los estudios para identificar las causas de esta anomalía han llegado a diferentes conclusiones. Una de ellas, una inhibición de la lipoxigenasa plaquetaria<sup>(6)</sup>. Este defecto facilitaría la metabolización del ácido araquidónico, liberado desde los fosfolípidos por las plaquetas activadas, vía prostaglandina sintetasa a tromboxano. Estudios de nuestro laboratorio han explorado el metabolismo del araquidonato por las plaquetas de pacientes con TE. Nuestros resultados encontraron que la fuente de araquidonato era normal en las plaquetas<sup>(7)</sup>. Sin embargo la estimulación con trombina resultaba en una actividad incrementada de las fosfolipasas<sup>(8)</sup>. La principal consecuencia era una mayor oferta de araquidonato libre y el consiguiente incremento de tromboxano. En estudios posteriores describimos que la actividad de la fosfolipasa A2 era normal<sup>(9)</sup>, mientras que, por resultados indirectos, sugerimos que la actividad de la fosfolipasa C estaba incrementada<sup>(10)</sup>.

## **Racionalidad del empleo de ASA:**

Con estas perspectivas básicas, el uso de una medicación que redujera la capacidad de las plaquetas para generar tromboxano parecería muy indicado. En el año 1971, dos grupos de investigadores describieron la eficacia de la aspirina (ASA) para bloquear la actividad de la prostaglandinsintetasa<sup>(11,12)</sup>. Este hallazgo tiene una especial relevancia en las plaquetas debido a que, por carecer de núcleo, la inhibición de esta enzima se mantenía durante todo su ciclo vital. Su principal

consecuencia es que las plaquetas activadas, con independencia del agonista, son incapaces de generar prostaglandinas y a partir de ellas producir tromboxano A<sub>2</sub>, un potente vasoconstrictor y pro-agregante.

### **La enseñanza de los estudios clínicos con ASA:**

Los dos grandes estudios diseñados para evaluar la aplicabilidad clínica del ASA como antiagregante plaquetario, es decir su utilidad antitrombótica, fueron el PHYSICIAN STUDY<sup>(13)</sup>, desarrollado en USA y el TRIALIST STUDY<sup>(14)</sup>, realizado en Europa. Los estudios reclutaron cerca de 50.000 personas y permitieron conocer que el tratamiento con ASA podía prevenir patología isquémica, especialmente coronaria, pero no era inocuo. La incidencia de hemorragia cerebral era 5 veces mayor en las personas enroladas en el brazo de ASA que los que recibían placebo. También permitió avanzar en el conocimiento de que la utilidad del ASA pasaba de ser altamente ventajosa en la profilaxis trombótica secundaria, es decir en sujetos que habían tenido ya un evento a ser dudosa como profilaxis primaria. Esto se demostró especialmente cierto en el ictus.

### **El empleo de ASA en pacientes con PV y TE:**

La aplicación de este conocimiento a los pacientes con PV y TE debería llevarnos a discernir diferentes situaciones. Una, el empleo de ASA como tratamiento de diferentes síntomas clínicos derivados de oclusiones en la microcirculación, otra como profilaxis secundaria de un evento trombótico y finalmente el uso generalizado de ASA como prevención primaria de la trombosis. Hay que tener presente que los pacientes con NMC tienen una incidencia incrementada de sangrado, especialmente en TE donde la frecuencia de hemorragias alcanza un 2,5% pacientes/año<sup>(1)</sup>.

### **El ASA como tratamiento de fenómenos oclusivos de la microvasculatura:**

Poco después de conocerse la capacidad del ASA para bloquear la síntesis de tromboxano en las plaquetas, comenzaron a publicarse estudios pioneros, limitados a casos clínicos, relacionando la administración de ASA con una drástica mejoría de síntomas como acrocianosis o eritromelalgia en sujetos con trombocitosis<sup>(15-18)</sup>. Esta remisión de síntomas se relacionaba también con la corrección de los fenómenos de agregación espontánea de las plaquetas que se observaban en el laboratorio. Algunos estudios han comprobado, incluso con biopsia, que la fisiopatología de estas complicaciones es la oclusión de los pequeños vasos por agregados plaquetarios<sup>(19)</sup>. Actualmente, aunque se carece de estudios bien diseñados, hay un consenso unánime de que los síntomas derivados de esta patología en pacientes con PV y TE responden de una manera excelente a bajas dosis (100 mg) de ASA y por lo tanto su uso en aquellos pacientes con dichas complicaciones es poco discutido. Se está hablando de usar ASA para tratar un evento clínico y obviamente su empleo de no ser eficaz podría ser discontinuado.

### **El ASA como tratamiento de fenómenos oclusivos de grandes vasos:**

Las complicaciones trombóticas de grandes vasos tienen una fisiopatología más compleja, en la que además de la hiperactividad plaquetaria y la contribución de otras células, especialmente leucocitos<sup>(20)</sup>, la influencia de un elevado hematocrito podría ser muy relevante<sup>(21)</sup>. Los altos hematocritos, no solo producen un aumento de la viscosidad, que tendría como consecuencia un enlentecimiento de la circulación, sino también un incremento en las fuerzas de fricción que facilitan la interacción de las plaquetas con la pared vascular y otros elementos formes de la sangre. Ambos aspectos podrían ser la causa principal de las trombosis tanto venosas como arteriales, una complicación que llega a afectar a un 25% de los pacientes<sup>(1)</sup>.

### **Profilaxis primaria:**

El primer estudio diseñado específicamente para abordar este problema se desarrolló por el Polycythemia Vera Study Group (PVSG)<sup>(22)</sup>. Los resultados no objetivaron diferencias en los eventos trombóticos de los pacientes con PV a los que se les administraba ASA con respecto a los que no la recibían, pero hubo 6 de 83 enfermos recibiendo ASA con hemorragia severa. Sus conclusiones fueron la no recomendación de ASA como terapia genérica para la PV. Pocos años después, el grupo italiano, publica que los enfermos con PV tienen elevados niveles en plasma de tromboxano<sup>(4)</sup> y sugiere que la administración de ASA en dosis menores (100 mg/día) a las administradas por el PVSG (300 mg/día) podrían no ser tan hemorrágicas y tener utilidad para prevenir los eventos trombóticos en la PV. Un pequeño estudio piloto publicado en 1997<sup>(23)</sup> sustenta esta teoría y será el preludeo del ECLAP<sup>(24)</sup> que reclutará 518 pacientes con PV, 253 de los cuales serán medicados con 100 mg de ASA. Este estudio demostró que la administración de ASA reducía un 60% la combinación de eventos trombóticos arteriales y venosos con exitus de causa cardiovascular. Una de las inquietudes del estudio, la posibilidad de un mayor sangrado, no se confirmó estadísticamente. La guía más reciente sobre el diagnóstico y manejo de los pacientes con PV, elaborada por el European LeucemiaNet (ELN)<sup>(25)</sup>, incluye en sus recomendaciones la administración de 100 mg diarios de ASA. Esta práctica se extiende en la guía británica a los pacientes con TE<sup>(26)</sup>. Además, el estudio PT-1, realizado en pacientes con TE considerados de alto riesgo<sup>(27)</sup>, utilizó ASA, con independencia del citoreductor empleado en las dos ramas comparativas. La ELN, sin embargo, recomienda el uso de ASA para aquellos pacientes con TE donde existe presencia de eventos oclusivos microvasculares. Es importante ante la decisión de administrar ASA como profilaxis primaria de eventos trombóticos en pacientes con NMC tener en mente algunas consideraciones. Son sujetos que por su enfermedad tienen un riesgo hemorrágico incrementado<sup>(28)</sup> respecto a otras patologías, especialmente los pacientes con TE. El estudio ECLAP, incluyó 518 enfermos con PV, pero excluyó 271 pacientes del estudio por considerar contraindicada la administración de ASA. Aplicar sus conclusiones a toda la población de enfermos con PV puede no ser riguroso. La administración de ASA, de manera general, a los pacientes con TE es el resultado de extender a esta

enfermedad las conclusiones del estudio ECLAP en pacientes con PV, pero no está documentada científicamente en ningún estudio. Finalmente, es un hecho documentado y aceptado que la administración de ASA no debe realizarse en pacientes con TE y recuentos plaquetarios millonarios porque la posibilidad de una hemorragia severa es muy alta<sup>(29)</sup>.

### **Profilaxis secundaria:**

La documentación sobre el manejo de pacientes con NMC que han tenido ya un evento trombótico es muy escasa. Las complicaciones cardiovasculares, especialmente ictus o cardiopatía isquémica, probablemente dominan la patología basal y deben seguir la pauta recomendada por los grandes estudios (ATT, CHARISMA, WARSS)<sup>(30-32)</sup> para estas patologías con ASA a bajas dosis. Los pacientes con trombosis venosas deben ser manejados con fármacos antivitaminas K (AVK), pero no hay evidencia sobre el mantenimiento de esta terapia. Existen circunstancias donde el consenso sobre la continuación de AVK es muy alto, pero son también situaciones cuyo riesgo trombótico sobrepasa el de la propia NMC, como la existencia de un síndrome antifosfolípido, la trombosis de repetición o las oclusiones en territorio esplácnico o cerebral.

Finalmente, existen aspectos particulares de manejo más complejo. Son pacientes con NMC, necesitando un tratamiento antiplaquetario, que tienen alergia o intolerancia a ASA. No hay estudios amplios sobre esta circunstancia pero la recomendación es la administración de tienopiridinas como clopidogrel.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Jensen MK, Brown PN, Nielsen OJ, Hasselbalch HC. Incidence, clinical features and outcome of essential thrombocythaemia in a well defined geographical area. *Eur J Haematol* 2000;65:132-9.
2. Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Alvarez Larran A. Blood cell activation in myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 2009;94:1484-87.
3. Bautista AP, Buckler PW, Towler HM, Dawson AA, Bennett B. Measurement of platelet life-span in normal subjects and patients with myeloproliferative disease with indium oxine labelled platelets. *Br J Haematol* 1984;58:679-87.
4. Landolfi R, Ciabattini G, Patrignani P, Castellana M, Pogliani E, Bizzi B, Patrono C. Increased thromboxane biosynthesis in patients with polycythemia vera: Evidence for aspirin-suppressible platelet activation in vivo. *Blood* 1992;80:1965-1971.
5. Van Genderen PJJ, Lucas IS, van Strick R, Vuzevski VD, Prins FJ, van Vliet HHDM, Michiels JJ. Erythromelalgia in essential thrombocythemia is characterized by platelet activation and endothelial cell damage but not by thrombin generation. *Thromb Haemostas* 1996;76:333-338.

6. Schafer AI Deficiency of platelet lipoxygenase activity in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 1982;306:381-386.
7. Cesar JM, Vecino A, Pérez-Vaquero M, Navarro JL Phospholipid studies in platelets, plasma and red cells of patients with myeloproliferative disorders. *Eur J Haematol* 1993;50:234-236.
8. Mayordomo O, Carcamo C, Vecino AM, Navarro JL, Cesar JM. Arachidonic acid metabolism in platelets of patients with essential thrombocythaemia. *Thromb Res*, 1995;78:315-21.
9. Vecino A, Cesar JM, Navarro JL. Phospholipase A2 activity in platelets of patients with Primary Thrombocythemia. *Platelets* 2006;17:332-5.
10. Cesar JM, Pallares E, Rubi J, Navarro JL. Lactate production in thrombin-activated platelets of patients with primary thrombocytomia. *Thromb Res* 2006;188:335-39.
11. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology* 1971;231:232-35.
12. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin products in human platelets. *Nature New Biology* 1971;231:235-7.
13. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing physician's health study. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
14. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *Br Med J* 1988;296:320-31.
15. Vreeken J, van Aken VG. Spontaneous aggregation of blood platelets as a cause of idiopathic thrombosis and recurrent painful toes and fingers. *The Lancet* 1971;ii:1394-7.
16. Bierme R, Boneu B, Guiraud B, Pris J. Aspirin and recurrent painful toes and fingers in thrombocythaemia. *The Lancet* 1972;i:432.
17. Preston FE, Emmanuel IG, Winfield DA, Malia RG. *Br Med J* 1974;iii:548-52.
18. Preston FE. Essential Thrombocythaemia. *The Lancet* 1982;i:1021.

19. Michiels JJ, Abels J, Steketee J, van Vliet HHDM, Vuzevski VD. Erythromelalgia caused by platelet-mediated arteriolar inflammation and thrombosis in thrombocythemia. *Annals Intern Med* 1985;102:466-71.
20. Arellano-Rodrigo E, Alvarez-Larran A, Reverter JC, Villamor N, Colomer D, Cervantes F. Increased platelets and leukocyte activation as contributing mechanism for thrombosis in essential thrombocythemia and correlation with the JAK2 mutational status. *Haematologica* 2006;91:169-75.
21. Pearson TC, Wetherley-Mein G. Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythaemia. *Lancet*, 1978;i:1219-22.
22. Tartaglia AP, Goldberg JD, Berk PD, Wasserman LR. Adverse effects of antiaggregating platelet therapy in the treatment of polycythemia vera. *Sem Hematol* 1986;23:172-76.
23. Gruppo Italiano Studio Policitemia (GISP). Low-dose aspirin in polycythaemia vera: a pilot study. *Br J Haematol*, 1997;97:453-56.
24. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114-24.
25. Barbui T, Barosi G, Birgegard G et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasm: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2011;29:761-70.
26. Harrison CN, Bareford D, Nauman B et al. Guideline for investigation and management of adults and children with thrombocytosis. *Br J Haematol* 2010;149:352-75.
27. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45.
28. Barbui T, Finazzi G. Clinical parameters for determining when and when not to treat essential thrombocythemia. *Sem Hematol* 1999;36(suppl 2):14-18.
29. Fenaux P, Simon M, Caulier MT, Lai JL, Goudemand J, Bauters F. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer* 1990;66:549-56.

30. Antithrombotic trialist ATT Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.

31. CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-17.

32. Mohr JP, Thomson JLP, Lazar RM et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345:1444-5.