



Guías Prácticas Clínicas

**PARA DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO
DE NEOPLASIAS
MIELOPROLIFERATIVAS
CRONICAS CLASICAS BCR-ABL
NEGATIVAS**

**Mielofibrosis primaria
Policitemia vera
Trombocitemia esencial**

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología (SOCHIHEM), 2015.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

Las guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible hasta marzo 2015.

Conflicto de intereses

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido desarrollado por trabajo no remunerado de un grupo de médicos de la Sociedad Chilena de Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante ser posteriormente discutida en forma periódica en la Sociedad Chilena de Hematología y deberá ser aprobada para su inclusión.

Autores

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica:

- Dra. María Soledad Undurraga
- Dr. Sergio Portiño
- Dra. Patricia Fardella

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere:

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas Bcr-Abl negativas.

Usuarios a los que está dirigida la guía:

- Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes oncológicos adultos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos-farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud.

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con “Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas clásicas Bcr-Abl negativas mayores de 15 años” – en adelante MPN-PhiNeg.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con MPN-PhiNeg, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con MPN-PhiNeg.

EL NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN ESTÁN BASADOS EN SISTEMA DE GRADUACIÓN IDSA-US PUBLIC HEALTH SERVICE GRADING SYSTEM (Dykewicz. Clin Infect Dis 2001).

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN
2. EPIDEMIOLOGÍA
3. DEFINICION Y CLASIFICACION
4. ALTERACIONES MOLECULARES
5. ALTERACIONES EN MÉDULA ÓSEA
6. MIELOFIBROIS PRIMARIA
7. POLICITEMIA VERA
8. TROMBOCITEMIA ESENCIAL
7. BIBLIOGRAFÍA



INTRODUCCIÓN:

Las MPN-PhiNeg son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células madres hemopoyéticas, caracterizadas por aumento de la proliferación de las líneas eritroides, mieloides y megacariocíticas y de células maduras en sangre periférica (SP).

Esta proliferación celular puede llevar a fibrosis progresiva de la médula ósea y síntomas asociados a la misma que comprometen la calidad de vida de los pacientes, como así también al desarrollo de hematopoyesis extramedular.

EPIDEMIOLOGÍA:

Esta patología afecta a los dos géneros de la misma manera, con una incidencia aproximada de 0.22 a 0.5 casos cada 100.000 personas por año y con una prevalencia estimada de 2.7 por 100.000 individuos (Rollison et al 2008; Girodon et al, 2009).

- En Estados Unidos un reciente estudio epidemiológico mostró que la incidencia en ese país sería de 0.5 a 1 cada 100.000 individuos por año.
- Esto representaría en Chile unos 85 pacientes nuevos al año.

Estos datos, la caracterizan como una enfermedad “huérfana” en muchos países del mundo (McCabe et al; 2005). Las enfermedades huérfanas han sido descritas como aquellas en que la prevalencia varía entre 0.18 y 7.5 cada 100.000 individuos dependiendo del país.

La edad de presentación promedio son los 65 años.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Las MPN-PhiNeg comprenden a la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP), incluidas dentro de la clasificación de neoplasia mieloides por criterios clínicos, histológicos y moleculares

Actualmente la clasificación más utilizada y aceptada es la de la World Health Organization (WHO) 2008, basada en criterios anatomopatológicos de médula ósea (MO) y criterios moleculares, siendo indispensable el estudio de las mutaciones del JAK2, actualmente disponible en varios laboratorios del país. (Tabla 1).

TABLA 1.
Clasificación de las neoplasias mieloides crónicas – WHO 2008
Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) y Mielodisplasia

NMP

- Leucemia mieloide crónica BCR-ABL+
- Policitemia vera (PV)
- Trombocitemia esencial (TE)
- Mielofibrosis primaria (MFP)
- Leucemia neutrofílica crónica (LNC)
- Leucemia eosinofílica crónica (LEC)
- Mastocitosis
- Neoplasias mieloproliferativas no clasificables

SMD/NMP

- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)
- LMC atípica (aLMC)
- LMMC juvenil (LMMCJ)
- MDS/NMP inclasificables
- RARS-T (entidad provisional)

Neoplasias mieloides y linfoides asociadas con eosinofilia y anormalidades de PDGFRA, PDGFRB O FGFR1

- Neoplasia mieloide y linfoide asociada con el rearreglo PDGFRA
- Neoplasia mieloide asociada al rearreglo PDGFRB
- Neoplasia mieloide y linfoide asociada con el rearreglo FGFR1

Sociedad Chilena de Hematología

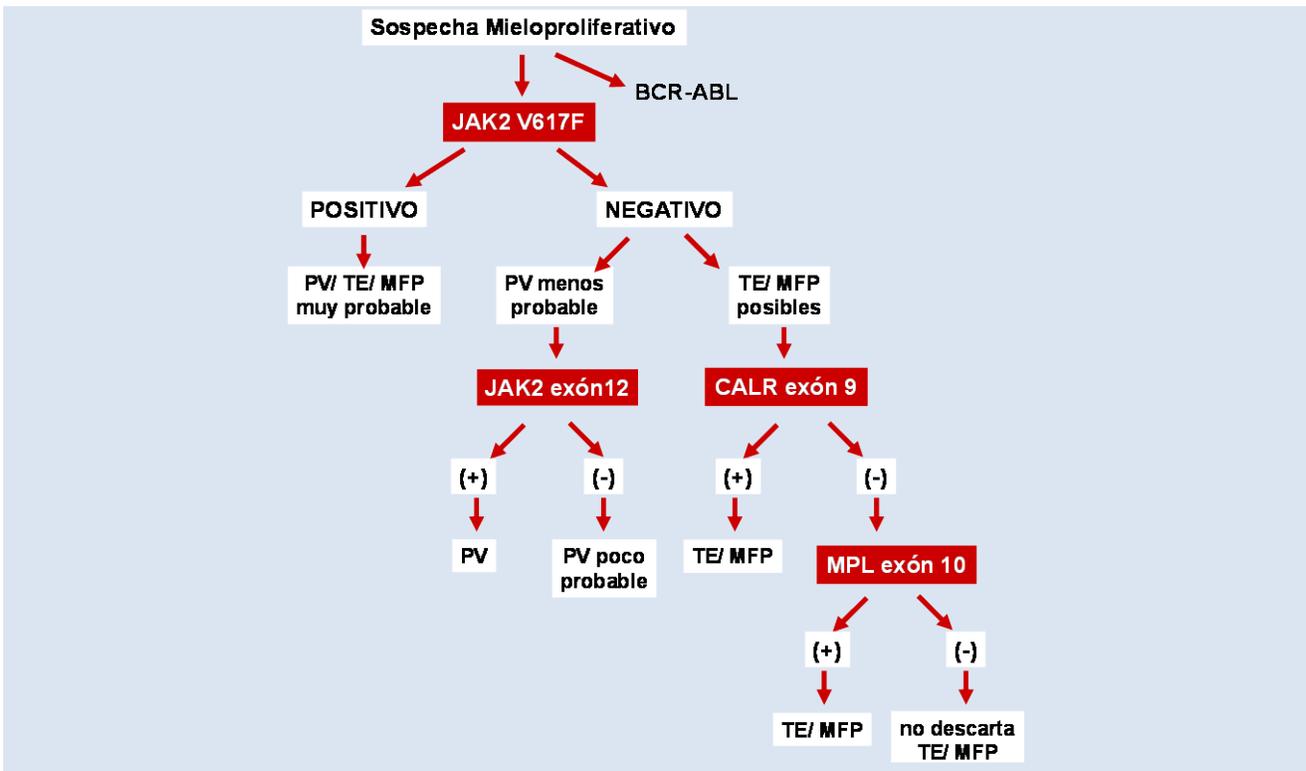
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



La nueva clasificación de las MPN-PhiNeg se basó en el hallazgo de anomalías moleculares recurrentes en el gen JAK2 como la mutación JAK2V617F en el exón 14 o delección, inserción y mutación en el exón 12 que son actualmente el *gold standard* para demostrar clonalidad y uno de los criterios principales de diagnóstico, que las reclasifica en JAK2 positivas y negativas. (Tabla 2).



La mutación JAK2 es una de las responsables del aumento de la proliferación y maduración de los progenitores hematopoyéticos y se ha constituido en un blanco terapéutico potencial para el tratamiento de las MPN-PhiNeg.

La confirmación molecular de la mutación del JAK2 junto con las características de la anatomía patológica en MO, son esenciales para el estudio, clasificación, diagnóstico adecuado y el monitoreo de la progresión en el tiempo.

La mutación JAK2V617F no permite discriminar entre las distintas MPN-PhiNeg (PV vs TE vs MFP) y la ausencia de este marcador molecular no excluye el diagnóstico de PV, TE ni MFP, aunque en el caso de la PV la negatividad la hace poco probable.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



ALTERACIONES MOLECULARES DE LAS MPN-PhiNeg

MUTACIÓN JAK2

- La mutación JAK2V617F constituye la alteración molecular más frecuente en pacientes con MPN-PhiNeg, detectándose en la mayoría (>95%) de los pacientes con PV y en aproximadamente la mitad (50-60%) de aquellos con TE y MFP. Esta mutación induce la activación constitutiva de la actividad quinasa del JAK2 y de las vías de transducción de la señal intracelular gatilladas por el mismo.
- Alrededor de 30% de los pacientes con PV, 15 a 30% de aquellos con MFP y <5% con TE, son homocigotas para esta mutación.

MUTACIONES EN EL GEN CALR

- Recientemente se han detectado mutaciones en el exón 9 del gen calreticulina (*CALR*) en 25% - 30% de los pacientes con TE y MFP. En el subgrupo de pacientes negativos para JAK2V617F, la frecuencia de la detección de mutaciones en *CALR* asciende a alrededor del 65-85%. Las mutaciones en el gen *CALR* generan una activación constitutiva del STAT5 independiente de citoquinas.

OTRAS ALTERACIONES MOLECULARES

- Mutaciones en el exón 12 del gen JAK2: se detectan en 4% de las PV y representan 60-80% de las PV JAK2V617F-negativas. Esto indica que la posibilidad de PV en ausencia de mutación del JAK2 (ya sea V617F o del exón 12) es excepcional. Tienden a presentarse como eritrocitosis aislada aunque su evolución no difiere de aquella de pacientes JAK2V617F-positivos.
- Mutaciones en el exón 10 del receptor de trombopoyetina MPL: se encuentran en 1-4% de pacientes con TE y 5-11% de las MFP.
- Mutaciones en reguladores epigenéticos (TET2, IDH1/2, ASXL1, EZH2, DNMT3). Son más frecuentes en MFP o MF post-PV/TE y algunas de ellas se asocian a peor pronóstico.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl

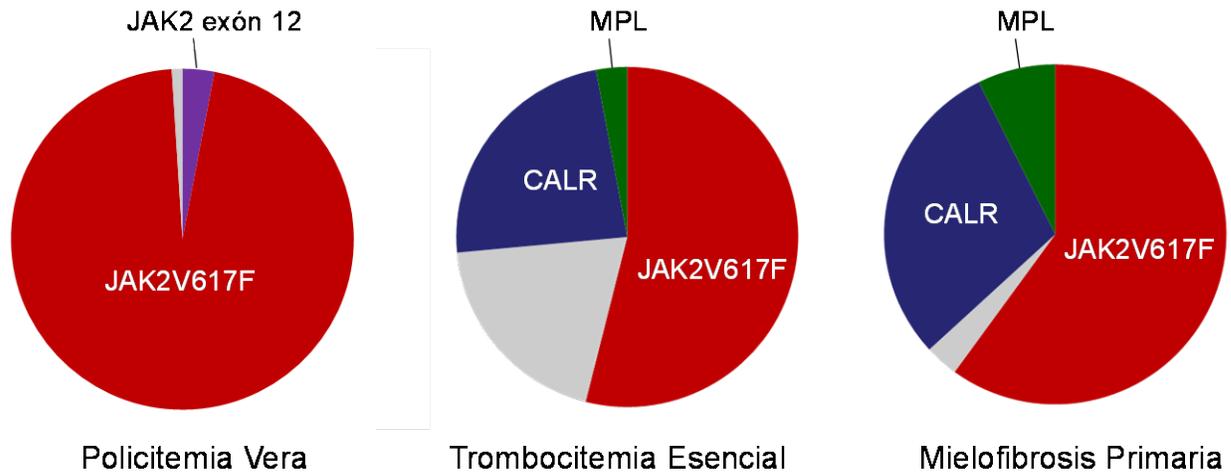


Figura 1. Frecuencia de las mutaciones JAK2V617F, exón 12 del JAK2, exón 10 del MPL y CALR en MPN-PhiNeg.

ALTERACIONES ANATOMOPATOLOGICAS DE MÉDULA ÓSEA (MO)

El estudio anatomopatológico de la MO es fundamental para un correcto diagnóstico de las MPN-PhiNeg.

Tinciones que se deben realizar:

- de rutina: H&E y
- tinciones especiales:
 - o Giemsa,
 - o Técnica de Perls (hierro),
 - o Técnica de Gomori para fibras de reticulina y
 - o Eventualmente usar el Tricrómico para fibras colágenas.

La técnica de inmunohistoquímica que debe efectuarse es la inmunomarcación de CD34 para detectar aumento de células precursoras (blastos)

Cuando se encuentra fibrosis en la biopsia obtenida debe determinarse el grado de ella.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



CARACTERÍSTICAS PARTICULARES DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS MPN-PhiNeg.

MIELOFIBROSIS PRIMARIA

Es una enfermedad clonal de la célula madre progenitora hematopoyética caracterizada por fibrosis progresiva de la médula ósea (MO) secundaria al factor de crecimiento plaquetario y por el desarrollo de hematopoyesis extramedular (**HEM**).

Evoluciona en etapas iniciando con una etapa proliferativa llegando al cuadro característico de:

- anemia progresiva con glóbulos rojos en lágrima o dacriocitos,
- elementos inmaduros mieloides y eritroides (leucoeritroblastosis) en sangre periférica (SP).

Síntomas Constitucionales

Fiebre
Sudoración nocturna
Pérdida de peso
Prurito
Fatiga
Dolor óseo



Hallazgos Clínicos

- Anemia
- Esplenomegalia
- Hepatomegalia
- Cluster de MGK

Alteraciones de Laboratorio:

- Anemia
- Leucoeritroblastosis
- Leucocitosis o leucopenia
- Trombocitosis o trombocitopenia
- Aumento de LDH
- Aumento de CD34-positivos circulantes
- Colesterol bajo



BIOPSIA DE MEDULA OSEA

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Ante la sospecha de MF por la historia clínica, examen físico, hemograma y frotis de sangre periférica (FSP), se deberán efectuar los siguientes estudios diagnósticos y complementarios:

- ✓ Frotis de SP (Imagen leucoeritroblástica, anisopoiquilocitosis con presencia de dacriocitos eliptocitos)
- ✓ Biopsia de MO
- ✓ Inmunofenotipo por Citometría de Flujo (en casos de transformación leucémica)
- ✓ Estudio citogenético
- ✓ Estudio molecular para mutación de JAK2 V617F y BCR/ABL
- ✓ Evaluar el estudio de rearrreglos del PDGFRA y PDGFRB en casos de eosinofilia
- ✓ Perfil bioquímico que incluya LDH

Crterios diagnósticos de MFP WHO 2008



El diagnóstico se establece si se cumplen los tres criterios mayores y dos menores.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



PRONÓSTICO

- De las MPN-PhiNeg, la MF es la de peor pronóstico, con una expectativa de vida estimada entre 5-7 años, que excede los 10 años en pacientes jóvenes con factores pronósticos favorables. Es importante la identificación del pronóstico para orientar el tratamiento.
- El International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT), estableció un sistema pronóstico conocido como International Prognostic Scoring System in Myelofibrosis (*IPSS-MF*), que se ha ido modificando para utilizarlo en cualquier momento de la evolución con un score dinámico (*DIPSS*). Luego se agregaron tres variables en el *DIPSS plus*, útil para identificar 4 grupos de riesgo con sobrevidas globales estimadas de 185, 78, 35 y 16 meses.
- Los pacientes con monosomía en cariotipo, inv 3, i(17q) o presencia de blastos circulantes >9%, leucocitos $\geq 40 \times 10^9/L$ u otro cariotipo desfavorable tienen más de 80% de mortalidad a 2 años por lo que se consideran pacientes de muy alto riesgo y podrían beneficiarse de trasplante alogénico temprano.

MODELOS DE RIESGO PRONOSTICO EN MF

VARIABLE	IPSS	DIPSS	DIPSS Plus
Edad > 65 años.	✓	✓	✓
Síntomas constitucionales (Sudoración nocturna, fiebre, pérdida peso).	✓	✓	✓
Hb < 10gr/dl	✓	✓	✓
Recuento de leucocitos >25.000/ul.	✓	✓	✓
Blastos en sangre periférica >1%.	✓	✓	✓
Recuento plaquetario <100x10 ⁹ /L			✓
Necesidad transfusional de GR			✓
Cariotipo desfavorable (+8,-7/7q,i(17q), inv(3),-5/5q-12p-, rearreglos 11q23 o cariotipo complejo)			✓
Cálculo del Score Pronóstico (FR factor de Riesgo)	1 pto cada FR	1 pto cada FR + Hb <10 g/dL: 2 ptos	1 pto cada FR

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Grupo de riesgo	IPSS		DIPSS		DIPSS Plus	
	F. de riesgo (n)	Mediana SV (años)	F. de riesgo (n)	Mediana SV (años)	F. de riesgo (n)	Mediana SV (años)
Bajo	0	11,3	0	No alcanzada	0	15,4
Intermedio-1	1	7,9	1 o 2	14,2	1	6,5
Intermedio-2	2	4,0	3 o 4	4	2 o 3	2,9
Alto	>3	2,3	5 o 6	1,5	≥ 4	1,3

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Las decisiones terapéuticas en MFP, especialmente en la indicación de alotrasplante de MO, debería estar basada en el pronóstico individual determinado por el score DIPSS Plus ya que ha sido validado para su implementación en cualquier momento de la evolución de la enfermedad (no sólo al diagnóstico) y es el que más discrimina a los grupos de riesgo en cuanto a predicción de sobrevida global.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA MIELOFIBROSIS

ANEMIA

➤ *ERITROPOYETINA*

- Eficacia demostrada en pacientes con anemia moderada
- Respuesta en un 30 a 55%, mejor con niveles bajos de EPO endógena (<125 U/L), se mantiene a largo plazo en el 20% de los casos.
- La dosis habitual es iniciar con 10.000 UI 3 veces por semana o Darbopoyetina 150 ug semanales puede duplicarse la dosis a las 4-8 semanas en casos de no tener respuesta.
- Discontinuar si no hay respuesta después de 3 meses.
- En caso de aumento de tamaño del bazo durante el tratamiento con EPO reducir o suspender su administración

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



➤ **ANDROGENOS**

- Los más utilizados son:
 - testosterona: 400-600 mg IM 1 vez por semana,
 - fluoximesterona: 10 mg VO 3 veces al día,
 - danazol: 200-600 mg/d. Respuestas del 30-60%.
- El Danazol es el andrógeno de elección en primera línea, ha demostrado tener efecto reducción del tamaño del bazo y mejorar el recuento plaquetario en algunos pacientes. Continuar tratamiento por mínimo de 6 meses para evaluar respuesta. Si es favorable mantener danazol a 400 mg/día por 6 meses más y luego descenso a dosis mínima requerida para mantener respuesta (200 mg /día)
- Reacciones adversas: son retención de líquidos, hirsutismo, aumento de la libido, alteración de la función hepática y tumores hepáticos. Monitorear función hepática a los 10 días de inicio, luego cada mes y ecografía hepática cada 6-12 meses. Evaluación prostática antes de iniciar el tratamiento.
- El fracaso de respuesta a un andrógeno no predice la falta de respuesta a otra droga del mismo grupo.

➤ **CORTICOIDES:**

- Prednisona 0.5 mg/k/d. (15-30 mg/día), respuesta de 29% en hombres y del 52% en mujeres.

➤ **AGENTES INMUNOMODULADORES:**

• **Talidomida asociada a prednisona :**

- Droga inmunomoduladora con propiedades antiangiogénicas
- En bajas dosis (50 mg/d) asociada a prednisona (15-30 mg/d), la respuesta clínica es el 62% observándose mejoría en la anemia, esplenomegalia y trombocitopenia.

• **Lenalidomida asociada a prednisona :**

- análogo de la talidomida con una potencia superior
- de elección en aquellos con 5q o intolerancia a la talidomida
- asociada con prednisona las respuestas globales reportadas son 30% para anemia y 42% para esplenomegalia, con un tiempo medio de respuesta de 12 semanas y una importante tasa de inmunosupresión
- dosis: 10 mg/d día 1-21 en ciclos de 28 días x 6 ciclos - 5 mg/d si plaquetas <100.000/mm³ en combinación con prednisona oral 15-30 mg/d con descenso en los demás ciclos.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



➤ **TRANSFUSIONES**

- Terapia fundamental en pacientes con MF y anemia sintomática; su eficacia no ha sido evaluada en estudios randomizados.
- Los pacientes dependientes de transfusiones tienen una sobrevida global (SG) disminuida, influenciada por la cantidad de unidades de GR recibidas, pero no se ha demostrado que el aumento de ferritina esté asociado a disminución de la SG. No hay ningún estudio prospectivo que demuestre los beneficios de la quelación de hierro en esta población, su uso sólo estaría justificado en los pacientes sometido a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos ya que se demostró mejor SG en pacientes que habían recibido < 20 U de GR.

ESPLENOMEGALIA

El tratamiento de la esplenomegalia debe realizarse sólo en pacientes con esplenomegalias verdaderamente sintomáticas, provocando saciedad temprana, dolor abdominal, y citopenias por secuestro, que pueden ocurrir al diagnóstico (10%) y dentro de los 4 años, a un 50 %.

➤ **HIDROXIUREA (HU) o Hidroxicarbamida**

- Es aconsejable el empleo de citoreductores en los pacientes con “alto riesgo” trombótico, en los que persisten con eritrocitosis elevada, leucocitosis, trombocitosis, en aquellos con crecimiento de la esplenomegalia o evidencias de aumento de fibrosis en la médula ósea.
- HU es la droga de primera línea, posee un amplio rango de dosis-respuesta, efectos colaterales leves y bajo riesgo mutagénico.
- Entre los 40 y 60 años debe ser usado con precaución dado que su potencial efecto leucemogénico no ha sido totalmente descartado.
- La dosis de inicio aconsejada es de 15 a 20 mg/kg/día (1-1.5 g/d (dosis inicial) regulando luego la dosis de mantenimiento según el hemograma (0.5-1 g/d)
- Ajustada de acuerdo al descenso plaquetario, controlando con hemogramas y recuentos plaquetarios cada 2 semanas en los primeros 2 meses, luego en forma mensual y cada 3 meses cuando se alcanza la dosis estable.
- Los efectos tóxicos mayores a corto plazo están relacionados a su citotoxicidad sobre la médula ósea y la aparición de lesiones orales y de piel, con úlceras en miembros inferiores.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



- Pacientes que reciben otros agentes citotóxicos en forma secuencial o asociada tienen un significativo aumento de enfermedades malignas y de leucemia (33%), pero puede también reflejar una enfermedad más agresiva

➤ **RADIOTERAPIA A BAJAS DOSIS**

- Se reserva para los pacientes que tienen contraindicación para la esplenectomía. La duración de la respuesta es de 6 meses. Un 25% tiene citopenias prolongadas, siendo causa de muerte en un 13%.

➤ **ESPLENECTOMÍA**

- Tiene una mortalidad peri-operatoria del 9% debida a sangrado, infección y trombosis, con una morbilidad del 31%.
- Indicaciones de esplenectomía: presencia de síntomas constitucionales severos relacionados con el tamaño esplénico, hipertensión portal, anemia con alto requerimiento transfusional y trombocitopenia severa, aunque los pacientes con trombocitopenia severa no obtienen grandes beneficios con la esplenectomía ya que en general es un signo de enfermedad avanzada, con una sobrevida media de 19.4 meses

➤ **RUXOLITINIB**

- Inhibidor potente y selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. Actúa sobre JAK 1 y JAK 2 e inhibe la transducción de señales de la vía JAK-STAT y la proliferación celular.
- Está indicado en pacientes con MF primaria, MF post-PV, y MF post-ET. Los resultados de los estudios clínicos demostraron que Ruxolitinib proporciona beneficios clínicos significativos, dados principalmente por la mejoría de los síntomas constitucionales debido a la disminución de los niveles elevados de citoquinas y a la reducción de la esplenomegalia. El conjunto de estos efectos produce una mejor calidad de vida y una prolongación de la SG.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



- Se administra por vía oral, en dosis de acuerdo al nivel de plaquetas basal: 15mg cada 12hr (con plaquetas $>150.000/\text{mm}^3$), 10mg cada 12hr (con plaquetas entre 100.000 y $150.000/\text{mm}^3$), pueden utilizarse dosis mayores con más recuentos de plaquetas o bajar la dosis si las plaquetas son inferiores a $100.000/\text{mm}^3$.
- Otros medicamentos:
- **Alquilantes orales:**
- El melfalan puede producir mejorías clínicas en algunos pacientes, pero incrementa las citopenias y el riesgo de transformación blástica.
- **Análogos de purinas:** La 2-clorodeoxiadenosina, administrada por 4 a 6 ciclos mensuales a dosis de 0.1 mg/kg por día endovenoso en infusión continua por 7 días o bien $5 \text{ mg}/\text{m}^2$ endovenoso en 2 horas por 5 días consecutivos.
- **IFN α :** Tiene igual efecto que la hidroxiurea pero es mal tolerado.

Hematopoyesis extramedular

- El compromiso pulmonar con desarrollo de hipertensión pulmonar, masas paravertebrales y dolores óseos son otras complicaciones de difícil manejo, en algunas de las cuales se puede usar radioterapia paliativa.
 - El cintigrama pulmonar con Tecnesio es útil en aquellos pacientes que tienen hematopoyesis pulmonar, y que podrían beneficiarse con radioterapia pulmonar en dosis única
- **Trasplante Alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH)**
- Es el único tratamiento potencialmente curativo en MF, capaz de lograr un implante duradero del injerto, revertir la fibrosis y proporcionar respuestas hematológicas y moleculares completas.
 - No hay estudios randomizados comparando el AloTPH con otros tratamientos, ni con otras modalidades de trasplante
 - La toxicidad es elevada, con una mortalidad relacionada al trasplante (MRT) del 30%

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

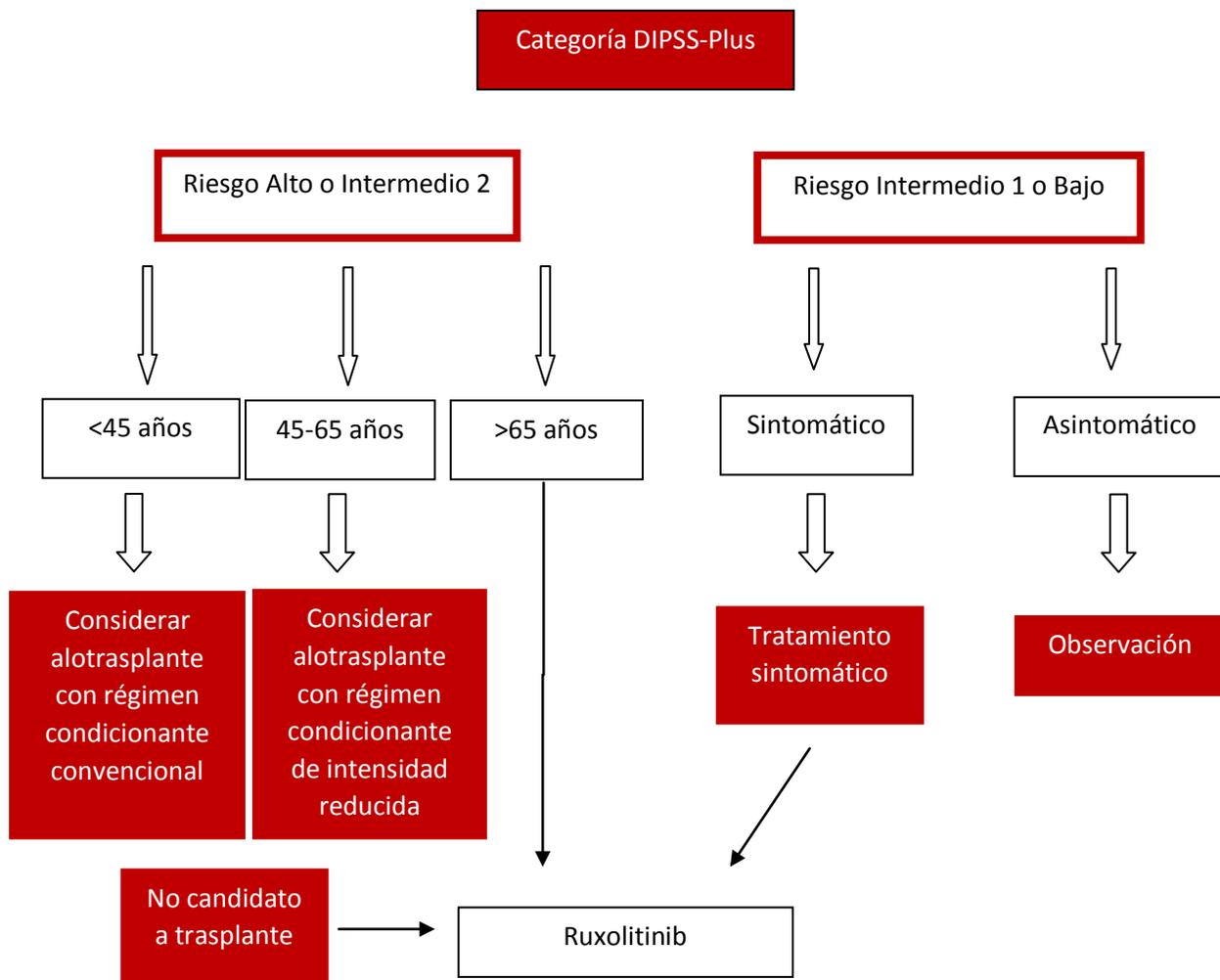
Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



- Los mejores resultados se ha logrado con regímenes de intensidad reducida, con una MRT de 16 y 25% a un año y sobrevida global de 67 y 58% a 5 años
- Se consideran candidatos a AloTPH:
 - DIPSS Plus Intermedio 2 o Alto Riesgo
 - Comorbilidades manejables (Índice de comorbilidad <3)
 - Donante HLA compatible relacionado.
 - Régimen de Acondicionamiento Convencional para < 50 años, sin comorbilidades
 - Régimen de Intensidad Reducida para > 50 años o con comorbilidades
 - No se recomienda la esplenectomía pre-trasplante

El trasplante autólogo no está recomendado en ninguna circunstancia.



Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



POLICITEMIA VERA

Definición

Enfermedad clonal de células progenitoras hemopoyéticas, con una proliferación celular trilineal, predominantemente de células progenitoras eritroides, con aumento de hematíes circulantes fenotípicamente normales, con hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) elevados en forma persistente y, con menor frecuencia, leucocitosis, trombocitosis, esplenomegalia, hepatomegalia y otros focos de hematopoyesis extramedular (HEM).

Se presenta habitualmente entre los 50 y 70 años, con ligero predominio en hombres (58%)

La mutación JAK2 V617F en el exón 14 se observa en el 95% y la del exón 12 en el 4% de los pacientes.

Su evolución típica o clásica puede expresarse en 2 fases:

1- Fase policitémica.

2-Fase de MF- post PV: la presencia de precursores inmaduros mieloides y/o dacriocitos en SP, la disminución de la Hb no relacionada al tratamiento, el aumento de LDH, la disminución de las plaquetas y el aumento del número de leucocitos y del tamaño del bazo, sugieren esta evolución

Fase Preclínica de PV

Caracterizada por masa eritrocitaria normal, valores de Hb y Hto en límite superior normal o levemente aumentado y con algunas de las alteraciones de PV.

Estudio diagnóstico para PV

Anamnesis: en búsqueda de síntomas secundarios a la hiperviscosidad
Examen físico: Esplenomegalia en alrededor del 50% de pacientes, palpable o ecográfica.
Hemograma: hipocromía, leucocitosis, trombocitosis, eosinofilia, basofilia, microcitosis post flebotomías.
Saturación arterial de O ₂ : si es \geq de 92% descarta poliglobulia secundaria
Niveles de eritropoyetina sérica (EPO): elevada hace poco probable el diagnóstico de PV. Baja altamente sugerente de PV (sensibilidad y especificidad 90-95%) y excluyen poliglobulia 2 ^a .
Estudio molecular (mutación JAK2V617F) en sangre periférica.
Biopsia de MO: optativa inicialmente, si diagnóstico es categórico. Realizar si el diag no es claro, para descartar la policitemia enmascarada, que puede confundirse con TE u otros cuadros.
Ácido úrico: con frecuencia elevado
LDH: puede estar aumentada, especialmente si hay progresión a MF
Ferritina: puede estar disminuida.

Estudios como la Formación in vitro de Colonias Eritroides Endógenas (CEE), y la masa eritrocitaria, de alta sensibilidad, se han dejado de realizar ya que debido al bajo número de casos, no es rentable para un laboratorio de rutina.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Criterios Diagnósticos para PV WHO 2008

Criterios Mayores
1.- Hb > 18.5 g/dL en el hombre y > 16.5 g/dL en la mujer u otra evidencia del aumento del volumen eritrocitario***
2.- Presencia de JAK2V617 u otra mutación, como la del JAK2 en el exón 12
Criterios Menores
1.- Patología de la MO con hiper celularidad, panmielosis, con importante proliferación eritroide, granulocítica y megacariocítica. Proliferación y agrupamiento (clustering) de megacariocitos pequeños y grandes (pleomórficos). Ausencia de hierro. Poca o ninguna reacción inflamatoria (plasmocitosis, restos celulares)
2.- Niveles de Eritropoyetina, bajo los rangos de referencia
3.- Formación de colonias eritroides espontáneas in vitro (CEE)

*** Hb o Hto con percentil >99% del rango referente para el método utilizado según edad, sexo, altitud de residencia o Hb >17 g/dL en el hombre y 15 g/dL en la mujer, si ese valor representa un aumento documentado y consistente de al menos 2 g/dL sobre el nivel basal del individuo, no atribuible a una corrección del déficit de Fe o aumento de la masa eritrocitaria > 25% sobre el valor predictivo normal.

Diagnóstico PV: 2 criterios mayores + 1 criterio menor ó 1 criterio mayor + 2 menores

Anatomía Patológica de Médula Ósea

Diagnóstico histopatológico

1. Fase policitémica: constituyen alteraciones diagnósticas de esta fase

- Celularidad: 35-100% (media 80%), usualmente hiper celular para la edad del paciente, con frecuente obliteración de los espacios paratrabeculares.
- Panmielosis: Incremento de las tres series, habitualmente con predominio de serie roja y megacariocítica.
- Eritropoyesis normoblástica con tendencia a la confluencia de nidos eritroides (aumentados en su tamaño). Se sugieren técnicas para destacar la diferencia entre serie mieloide y eritroide. La coloración con Giemsa es indispensable y si es necesario, inmunohistoquímica para la detección de mieloperoxidasa (MPO) y glicoforina A.
- Granulopoyesis con morfología normal y habitualmente con desviación a izquierda.
- Megacariocitos aumentados en número, de aspecto pleomórfico (tamaño variado) e hiperlobulación, con disposición aislada o en pequeños agregados.
- Hierro de depósito en siderófagos disminuido.
- Fibrosis de inicio (habitualmente perisinusoidal) aproximadamente en un 10-20% de los casos.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



2. Fase de MF post PV ó fase gastada - metaplasia mieloide postpolicitémica

Signos histológicos que pueden indicar la entrada en esta fase:

- Reducción del volumen y número de nidos eritroides.
- Desviación acentuada a la izquierda en granulocitos.
- Megacariocitos (MK) anómalos en pequeños agregados.
- Fibrosis reticulínica perisinusoidal inicial que luego se extiende al resto de la MO.

Finalmente fibrosis colágena y reducción de la celularidad (hallazgos similares a MFP) y evolución a mieloesclerosis

- Presencia de hemosiderina

TRATAMIENTO:

Los objetivos del tratamiento son disminuir la incidencia y recurrencia de trombosis y hemorragias, tratar las complicaciones trombóticas y hemorrágicas, manejar las situaciones de riesgo (cirugía, embarazo), controlar los síntomas sistémicos y disminuir la incidencia de leucemia y MF post- PV y MF post-TE.

Recordar que estas complicaciones o su prevención, necesitan de un manejo multidisciplinario donde intervienen clínicos, gastroenterólogos, hepatólogos, neurólogos, intensivistas, para el manejo adecuado del tratamiento.

Estratificación del riesgo para orientar el tratamiento

Riesgo	Características
Riesgo Bajo	<60 años. Sin antecedentes de trombosis. Recuento plaquetario <1.000.000/u1-1.500.000/u1. Ausencia de factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, HTA, Diabetes, obesidad, hipercolesterolemia).
Riesgo Intermedio	Sin criterios de bajo ni alto riesgo.
Riesgo Alto	> 60 años o antecedentes de trombosis o hemorragia asociada a la enfermedad.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Tratamiento según estratificación del riesgo

Riesgo	Tratamiento
Riesgo bajo	AAS 100 mg / día + Flebotomía
Riesgo intermedio	AAS 100 mg/ día + Flebotomía
Riesgo Alto	HU c/s AAS y Flebotomía (de acuerdo a necesidad)
Tratamiento del prurito	Antihistamínicos

FLEBOTOMIA

- Normovolémica: es el tratamiento más importante, tratando de disminuir el nivel del Hto y Hb a valores normales (< 45% hombre, <42% mujer). Niveles superiores aumentan exponencialmente el riesgo de trombosis.
- Se inicia con 250 a 400 ml día por medio (menor cantidad en ancianos o enfermedad cardiovascular). Una vez normalizado, controlar cada 4 a 8 semanas
- Las desventajas de la flebotomía son:
 - Alta tasa de trombosis arteriales y venosas en los primeros tres años de tratamiento,
 - No actúa sobre la esplenomegalia, el prurito ni la actividad mieloproliferativa
 - La ferropenia no debe ser corregida, salvo en casos excepcionales

HIDROXIUREA o Hidroxicarbamida

- La HU es el citorreductor de primera línea. Posee un amplio rango de dosis-respuesta, efectos colaterales leves y bajo riesgo mutagénico.
- Entre los 40 y 60 años debe ser usado con precaución dado por potencial efecto leucemogénico que no ha sido totalmente descartado.
- La dosis de inicio 1-3 g/d (dosis inicial) regular dosis de mantenimiento (1 a 1,5 g/d) según hemograma.

ANTIAGREGACION

Antiagregación con aspirina para prevención y tratamiento trombosis arterial

- Bajas dosis de aspirina (AAS): 50-100 mg/día.
- El uso de otros antiagregantes como las tienopiridinas (clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) sólo en alergia o intolerancia a la aspirina.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



- En caso de efectos adversos gastrointestinales por el AAS, se demostró que es mejor su uso combinado con inhibidor de bomba de protones que cambiar por clopidogrel.
- Para las trombosis activa se usa tratamiento anticoagulante habitual, asociado a citorreductores.
- Las hemorragias están asociadas generalmente a trombocitosis. Se debe suspender la AAS hasta que mejore el defecto del FvW por citoreducción plaquetaria o por plaquetoféresis en situaciones muy particulares.

INTERFERON (INF)

El interferón alfa recombinante (INF- α) fue extensamente utilizado en TE y PV, con más de 30 estudios en fase II.

- El uso del interferón- α pegilado (peg-IFN- α -2a o 2b) disminuye la frecuencia de las inyecciones, tiene menos efectos secundarios y es mejor tolerado y efectivo.
- Algunos aconsejan usar el peg IFN- α 2a en primera línea por su mayor efectividad.
- En PV y TE:
 - Induce remisión hematológica completa en el 76-60% de los casos
 - Mejora los recuentos de plaquetas y leucocitos
 - Mejora la esplenomegalia (77%)
 - Mejora los depósitos de hierro
 - Interviene en la resolución de eventos trombo-hemorrágicos
 - Disminuye el prurito refractario (75%)
 - Logra alta respuesta molecular (disminución de la carga alélica del gen mutado JAK2V617F) en un 54 %, sin detección del JAK2V617F en el 14%. Es el primer medicamento que produce esta disminución del clon mutado.
- La dosis inicial convencional con el peg INF α es de 45 a 90 mU por semana, con muchos efectos colaterales (cuadro gripal, fatiga, y mielosupresión) y no es tolerado en un número significativo de paciente, con abandono de tratamiento (cerca del 30%) por disturbios mentales y efectos autoinmunes.
- No se considera conveniente su uso en pacientes con enfermedad tiroidea o trastornos renales.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



- Está indicado en
 - Mujeres jóvenes de alto riesgo con posibilidades de embarazo
 - Pacientes jóvenes de alto riesgo con rechazo al tratamiento con HU
 - Intolerancia/refractarios al tratamiento con HU.
- Hay estudios en marcha comparando la evolución y respuesta entre HU e INF-peg pero se necesitan mayores estudios para definir qué proporción de pacientes lo logran y la tolerabilidad a largo plazo de las formulaciones pegiladas.

RECOMENDACIONES EN CIRUGIAS

Existe un aumento de la morbimortalidad. No hay recomendaciones basadas en la evidencia que avalen determinadas conductas a seguir, pero se establecen algunas recomendaciones:

- Cirugía programada o de urgencia: control apropiado de la eritrocitosis y trombocitosis con flebotomía y/o mielosupresión. Mantener Hto <45% y plaquetas <400x10⁹/l
- Suspender aspirina 1 semana previa a cirugías con alto riesgo de sangrado, con compromiso de la vida del paciente o cuando requiere profilaxis con heparina. En este último caso la aspirina se puede recomenzar a las 24 hs de suspensión de la heparina.
- Profilaxis con HBPM está indicada en todos los pacientes con MPN por el mayor riesgo de trombosis, aunque no hay estudios prospectivos al respecto.
- Estos pacientes se deben controlar cuidadosamente por la paradójica predisposición de complicaciones perioperatorias tanto hemorrágicas como trombóticas.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



CRITERIOS DE RESPUESTA A LA TERAPIA

Respuesta Completa (RC)	<ol style="list-style-type: none">1. Hto 45% con flebotomía y2.- Plaquetas $\leq 400 \times 10^9/L$ y3.- Glóbulos blancos $\leq 10 \times 10^9/L$4.- Bazo de tamaño normal en imágenes5.- Sin síntomas relacionados a la enfermedad (enfermedad microvascular, prurito, cefalea)
Respuesta Parcial	<p>Pacientes que no logran RC</p> <ol style="list-style-type: none">1.- Hto 45% con flebotomía o2.- Respuesta en 3 o más de los otros criterios
Sin respuesta	Cualquier respuesta que no sea parcial



TROMBOCITEMIA ESENCIAL (TE)

La patogenia de la TE se relaciona con uno o más cambios adquiridos en el ADN. El 50% de los pacientes presentan la mutación del gen *JAK2 V617F*. Generalmente la TE no disminuye la expectativa de vida. Es importante la observación y control periódico para prevenir o tratar las complicaciones. La presencia de la mutación del gen *JAK2* no la cambia la sobrevida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes no tienen ningún síntoma. Los signos o síntomas pueden ser:

- Ardor o dolor punzante en los pies o las manos, que a veces empeora con el calor o ejercicio o cuando se mantienen las piernas hacia abajo por períodos prolongados generando "eritromelalgia".
- Cefalea, mareos, debilidad o adormecimiento en un lado del cuerpo, disartria y otros signos de accidente isquémicos transitorios (TIA).
- Trombosis arterial o venosa
- Sangrado sin motivo aparente o excesivo. El sangrado anormal es poco frecuente y por lo general ocurre únicamente cuando los recuentos de plaquetas son muy altos.
- Esplenomegalia en menos del 30% de los pacientes.
- Síntomas constitucionales como fatiga, debilidad, sudoración y fiebre baja.

La trombosis es la complicación más común en TE. Puede ser muy seria ya que puede provocar accidente cerebrovascular o derrame cerebral, o infarto agudo al miocardio (IAM). Los pacientes con una enfermedad vascular tienen mayor riesgo de presentar trombosis, pero no existe una forma precisa de calcularlo. Los pacientes con un recuento de plaquetas levemente elevado pueden presentar complicaciones trombóticas, y no existe una correlación definitiva entre la cantidad de plaquetas en la sangre y el riesgo de trombosis.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



DIAGNÓSTICO

Se basa en lo siguiente:

- Recuento alto de plaquetas $>450 \times 10^9/l$, que persiste durante el transcurso de un tiempo.
- Presencia de la mutación del gen *JAK2 V617F* (50% pacientes con TE) o cualquier otra anomalía molecular o genética en la sangre o la médula ósea del paciente (CALR o MPL).
- Ausencia de indicios de otras enfermedades sanguíneas clonales que podrían estar acompañadas de un aumento en el recuento de plaquetas o de indicios de otro problema médico que pueda causar un aumento reactivo en el recuento de plaquetas.

TRATAMIENTO

- AAS cuando hay trastornos de la microcirculación
- Estricta corrección de factores de riesgo cardiovascular.
- Tratamiento citorreductor cuando:
 - Edad > 60 años
 - Plaquetas $> 1.500 \times 10^9/mm^3$
 - Esplenomegalia progresiva
 - Leucocitosis progresiva
 - Historia de trombosis
 - Severos síntomas relacionados a la enfermedad

HU o Hidroxicarbamida: (ya descrito)

Es el tratamiento de elección para pacientes con TE

Plaquetoféresis

- Para lograr un rápido descenso del recuento plaquetario, efecto revierte rápidamente. Habitualmente no se recomienda.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



- Es de utilidad en pacientes con situaciones críticas, como las complicaciones agudas hemorrágicas y tromboembólicas, cirugía o parto de urgencia y debe iniciarse en paralelo la terapia citoreductiva (Landolfi 2006).
- Ha sido utilizada en el embarazo pero es preferible la administración de alfa interferon (Gisslinger, 2006; Harrison, 2006; Landolfi, 2006)

AAS en dosis bajas:

- Eficaz en pacientes con alto riesgo de complicaciones trombóticas, pero la evidencia a favor de su uso en pacientes con bajo riesgo de trombosis no es tan convincente.
- También existe la posibilidad de que aumente el riesgo de sangrado en pacientes con recuentos de plaquetas extremadamente altos. Por estos motivos, el uso de aspirina debe ser individualizado.
- Las pacientes embarazadas pueden tratarse con dosis bajas de aspirina para reducir el riesgo de aborto espontáneo, el retraso del crecimiento fetal y el parto prematuro u otras complicaciones.

Anagrelide:

No disponible en Chile

Interferón:

Disminuye el recuento de plaquetas en pacientes con TE. No se utiliza en la mayoría de los pacientes porque su administración tiene efectos secundarios a veces poco tolerables.



CRITERIOS DE RESPUESTA A LA TERAPIA

Respuesta Completa (RC)	1.- Plaquetas $\leq 400 \times 10^9/L$ y 2.- Sin síntomas relacionados a la enfermedad (enfermedad microvascular, prurito, cefalea) 3.- Bazo de tamaño normal en imágenes 4.- Glóbulos blancos $\leq 10 \times 10^9/L$
Respuesta Parcial	Pacientes que no logran RC 1.- Plaquetas $\leq 600 \times 10^9/L$ o 2.- disminución $> 50\%$ del valor basal
Sin respuesta	Cualquier respuesta que no sea parcial



BIBLIOGRAFIA

1. Tefferi, A., Vardiman, J.W., Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms, *Leukemia*, 2008a, 22:14-22.
2. Vardiman J, Hyjek Elizabeth. World Health Organization Classification, Evaluation and Genetics of the Myeloproliferative Neoplasms Variants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011: 250-256.
3. Tefferi A. Mutational analysis in BCR-ABL-negative classic myeloproliferative neoplasms: impact on prognosis and therapeutic choices. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:576-82.
4. Barosi G, Lupo L, Rosti V. Management of Myeloproliferative Neoplasms: From Academic Guidelines to Clinical Practice. *Curr Hematol Malig Rep*.2012; 7:50-56.
5. Mischenko, E., Tefferi, A., *Treatment options for hidroxyurea-refractory disease complications in myeloproliferative neoplasms: JAK2 inhibitors, radiotherapy, splenectomy and transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, *Eur J Haematol*, 2010, DOI: 10.1111/j.1600-0609.2010.01480
6. Verstovsek, S., Passamonti, F., Rambaldi, A., Varosi, G. et al A Phase2 study of Roxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in patients with advanced Polycythemia Vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea, *Cancer*, 2014, 120:513-520
7. Barbui, T., Barosi, G., Birgegard, G., Cervantes, F., Finazzi, G., Griesshammer, M. et al., Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net, *JCO*, 2011,29(6):761-770
8. Passamonti, F., How I treat polycythemia vera, 2012, *Blood*, 275-284.
9. Tefferi, A., Rumi, E., Finazzi, G., Gisslinger, H., Vannucchi, A.M. et al.,Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study, *Leukemia*, 2013, 27:1874-1881
10. Harrison C. et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:787-98.
11. Cervantes F. et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*; 2013, 122: 4047-4053
12. Griesshammer, M., Struve, S., Harrison, C. Et al.- “Essential thrombocythemia/ polycythemia vera and pregnancy. The need for and observational study in Europe”. *Sem Thromb Hemost.*, 32: 422-429, 2006.
13. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29:3179-3184.
14. Cervantes F. Management of essential thrombocythemia. *Hematology American Society of* 2012. *Hematology Education Program*. 2011;2011:215-221.
15. Barbui T., Finazzi MC, Finazzi G. Review: Front line therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Reviews* 2012; 26: 205-211.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile

Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Sociedad Chilena de Hematología
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile
Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com
www.hematologia.org | www.sochihem.cl