



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DE NEOPLASIAS

MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS

CLÁSICAS BCR-ABL NEGATIVAS

Mielofibrosis primaria

Policitemia vera

Trombocitemia esencial

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología (SOCHIHEM) 2017

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 correcto 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 agosto 2016.

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 para ser posteriormente discutida en forma periódica en la Sociedad Chilena de Hematología y que deberá ser aprobada para su inclusión.

Autores

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

- Dra. Patricia Fardella Bello
- Dr. Sergio Portiño Roa
- Dra. María Soledad Undurraga Sutton

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas:

- Dra. Carmen Cao Pochintesta
- Dra. Mónica Torrens Parraguez



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 (NMP-PhiNeg.)

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con NMP-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 NMP-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. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

4. ALTERACIONES MOLECULARES

5. ALTERACIONES EN LA MÉDULA ÓSEA

6. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

- **MIELOFIBROSIS PRIMARIA**
- **POLICITEMIA VERA**
- **TROMBOCITEMIA ESENCIAL**

7. RECOMENDACIONES EN EMBARAZO

8. BIBLIOGRAFÍA

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



1.INTRODUCCIÓN

Las NMP-PhiNeg son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células precursoras hematopoyéticas (CH) o progenitores hematopoyéticos (PH), caracterizadas por el aumento de la proliferación de las líneas eritrocítica, granulocítica y megacariocítica en médula ósea (MO) 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.

2.EPIDEMIOLOGÍA

Esta patología afecta a ambos géneros de la igual manera, con una incidencia aproximada de 0.22 a 0.5/100.000 personas por año y con una prevalencia estimada de 2.7/100.000 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 1/100.000 individuos por año.
- Esto representaría en Chile unos 85 pacientes nuevos al año.

Estos datos caracterizan a estas enfermedades como “huérfanas” 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 7.5/100.000 individuos dependiendo del país.

La edad media de presentación es: 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



3. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Las NMP-PhiNeg comprenden a la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP), incluidas dentro de la clasificación de neoplasias 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 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 mielocíticas y linfocíticas asociadas con eosinofilia y anormalidades de PDGFRA, PDGFRB O FGFR1

- Neoplasia mielocítica y linfocítica asociadas con el rearreglo PDGFRA
- Neoplasia mielocítica asociada al rearreglo PDGFRB
- Neoplasia mielocítica y linfocítica asociadas 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

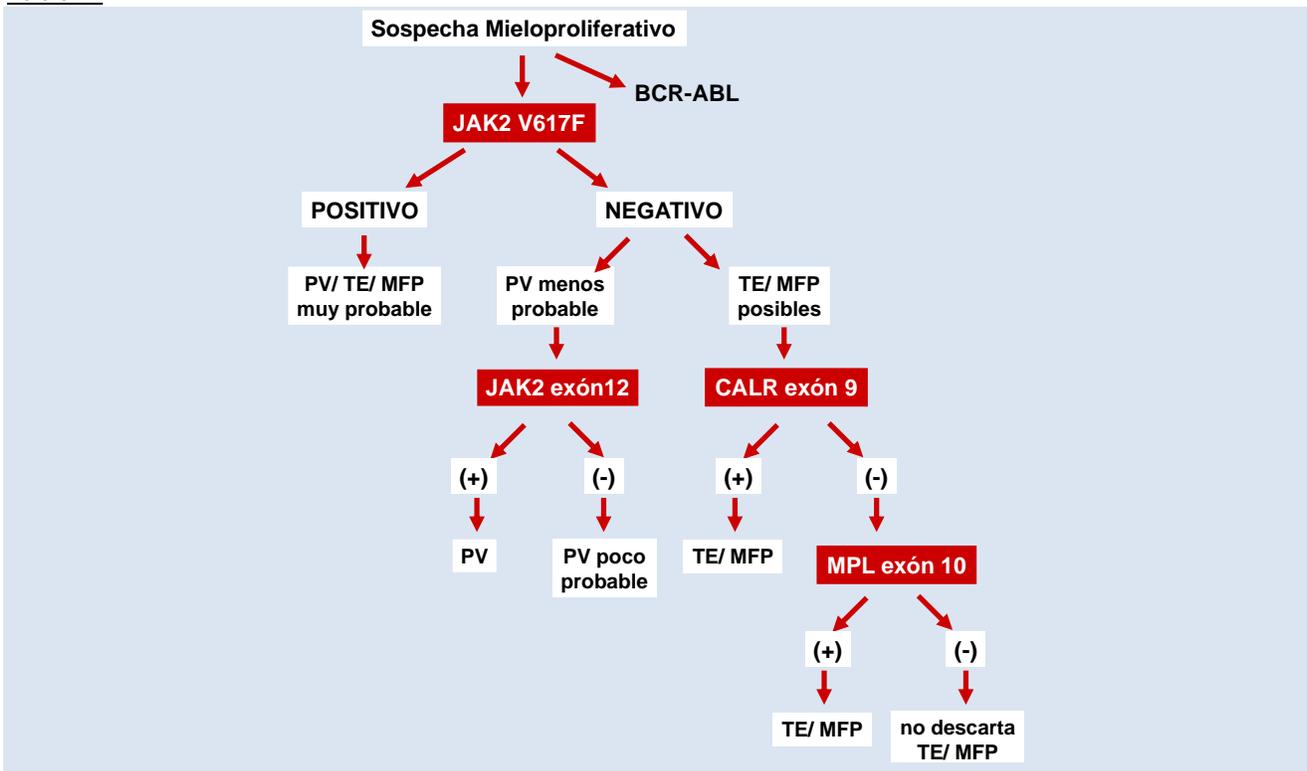
www.hematologia.org | www.sochihem.cl



La nueva clasificación de las NMP-PhiNeg se basó en el hallazgo de anomalías moleculares recurrentes, en el gen **JAK2**, como la mutación JAK2V617F en el *exón 14* o deleción e 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 reclasifica a la NMP-PhiNeg en:

1. JAK2 positivas
2. JAK2 negativas.(Tabla 2).

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 NMP-PhiNeg.

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

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 mutación JAK2V617F no permite discriminar entre las distintas NPM-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.

4. ALTERACIONES MOLECULARES DE LAS NMP-PhiNeg

MUTACIÓN JAK2

- La mutación JAK2V617F constituye la alteración molecular más frecuente en pacientes con NMP-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 de JAK2 y de las vías de transducción de la señal intracelular gatilladas por el mismo.
- Alrededor del 30% de los pacientes con PV, del 15% a 30% de aquellos con MFP y <5% con TE son homocigotos para esta mutación.

MUTACIONES EN EL GEN CALR

- Recientemente se han detectado mutaciones en el **exón 9** del gen calreticulina (*CALR*) en el 25% a 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% al 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 el 4% de las PV y representan del 60% al 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 aisladas, aunque su evolución no difiere de aquella de pacientes JAK2V617F-**positivos**.
- Mutaciones en el **exón 10** del receptor de trombopoyetina **MPL** se detectan en el 1% al 4% de pacientes con TE y en el 5% al 11% de las MFP.

Mutaciones en reguladores epigenéticos (TET2, IDH1/2, ASXL1, EZH2, DNMT3) son más frecuentes en MFP ó MF post-PV/TE y algunas de ellas se asocian con un peor pronóstico. (Figura 1).

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

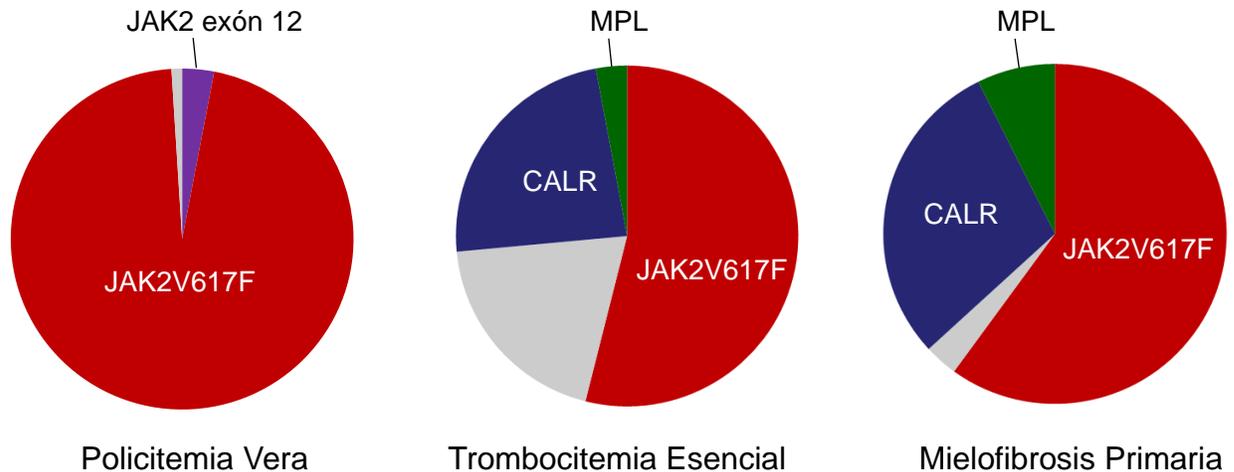


Figura 1. Frecuencia de las mutaciones JAK2V617F, exón 12 del JAK2, exón 10 del MPL y CALR en NMP-PhiNeg.

5.ALTERACIONES ANATOMOPATOLÓGICAS EN LA MÉDULA ÓSEA (MO)

El estudio anatomopatológico en la MO es fundamental para un correcto diagnóstico de las NMP-PhiNeg. Se recomienda colocar la muestra en solución de Bouin.

Tinciones que se deben realizar:

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

La técnica de inmunohistoquímica que debe efectuarse es la inmunomarcación para detectar el antígeno CD34 y determinar si hay aumento de células precursoras (blastos).

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



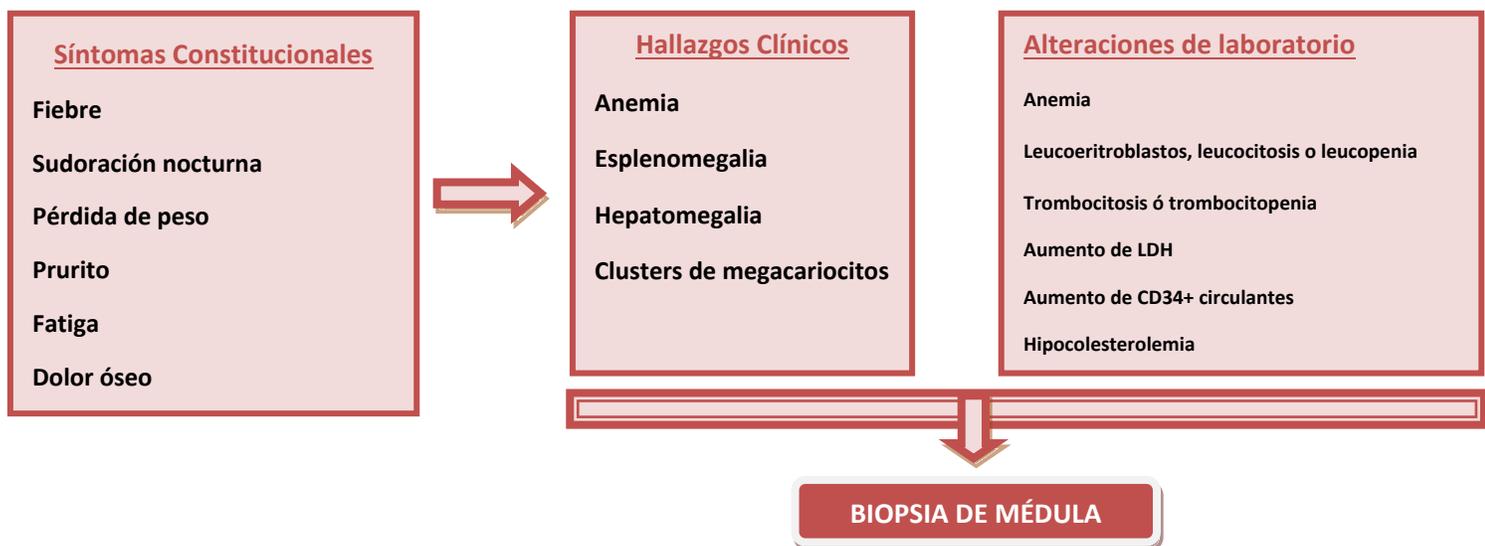
6. CARACTERÍSTICAS PARTICULARES DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS NMP-PhiNeg.

MIELOFIBROSIS PRIMARIA

La MFP es una enfermedad clonal de la célula madre precursora hematopoyética caracterizada por aparición progresiva de fibrosis en la médula ósea (MO). Existen varios estudios que apoyan la idea de que la fibrosis de la médula representa una reacción no neoplásica secundaria de las células estromales contenidas en la MO. La megacariocitopoyesis inefectiva consiste en la liberación de cantidades excesivas de **factores de crecimiento fibroblástico** como: el **factor de crecimiento derivado de plaquetas**, el **factor de crecimiento transformante b**, el **factor de crecimiento epidérmico**, contenidos en los gránulos de las plaquetas y megacariocitos, lo cual conlleva al desarrollo de hematopoyesis extramedular (**HEM**).

Evoluciona en etapas iniciándose con una etapa **proliferativa**, que conduce al cuadro característico de:

- a) anemia progresiva caracterizada por la aparición de glóbulos rojos en lágrima o **dacriocitos**
- b) elementos inmaduros mieloides y eritroides (leucoeritroblastosis) en sangre periférica (SP).



Sociedad Chilena de Hematología

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

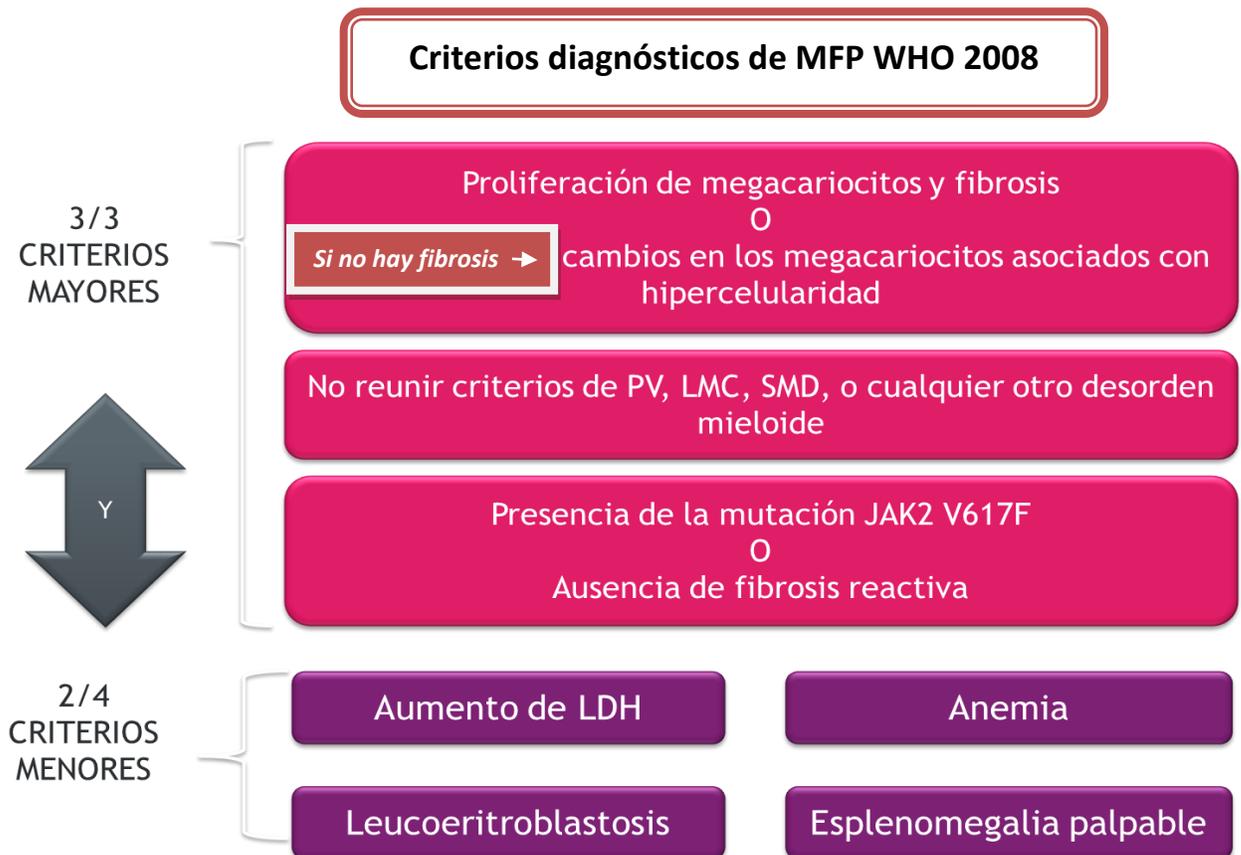
Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com

www.hematologia.org | www.sochihem.cl



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

- FSP: Imagen leucoeritroblástica, anisopoiquilocitosis con presencia de dacriocitos y eliptocitos
- Biopsia de MO
- Inmunofenotipificación por Citometría de Flujo (evaluar blastos leucémicos)
- 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 más LDH (algunos incluyen esta última)



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



PRONÓSTICO: De las NMP-PhiNeg, la MFP 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**, útiles para identificar 4 grupos de riesgo con supervivencias globales estimadas en: 185, 78, 35 y 16 meses.
- Los pacientes con monosomía en cariotipo, invCr.3, i(17q) ó 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 PRONÓSTICO EN MFP

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.			✓
Requerimiento transfusional de Glóbulos Rojos			✓
Cariotipo desfavorable (+8,-7/7q, i(17q), inv(3), -5/5q-12p-, rearrreglos 11q23 o cariotipo complejo)			✓
Cálculo del Score Pronóstico FR: factor de Riesgo p.: punto	1 p. cada FR	1 p. cada FR + Hb <10 g/dL: 2p.	1 p. 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	
	Factor de riesgo (n)	Mediana SV (años)	Factor de riesgo (n)	Mediana SV (años)	Factor de riesgo (n)	Mediana SV (años)
Bajo	0	11,3	0	No alcanzada	0	15,4
Intermedio-1	1	7,9	1 ó 2	14,2	1	6,5
Intermedio-2	2	4,0	3 ó 4	4	2 o 3	2,9
Alto	>3	2,3	5 ó 6	1,5	≥ 4	1,3

OPCIONES TERAPÉUTICAS: Las decisiones terapéuticas en MFP, especialmente en la indicación de alotrasplante de MO, deberían estar basadas 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 supervivencia global.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA MIELOFIBROSIS PRIMARIA

ANEMIA

➤ **ERITROPOYETINA**

- Eficacia demostrada en pacientes con anemia moderada
- Respuesta en un 30% al 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: 10.000 UI 3 veces por semana ó
 - Darbepoetin 150 µg 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 objetivar esplenomegalia 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



➤ **ANDRÓGENOS**

- Los más utilizados son:
 - Testosterona: 400-600 mg i.m. 1 vez por semana
 - Fluoximesterona: 10 mg v.o. 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 en la 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: retención de líquidos, hirsutismo, aumento de la libido, alteración de la función hepática y tumores hepáticos. Monitorear la función hepática a los 10 días de inicio, luego cada mes y ecografía hepática cada 6-12 meses. Hacer 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/kg/d. (15-30mg/día): respuesta del 29% en hombres y del 52% en mujeres.

➤ **AGENTES INMUNOMODULADORES:**

- **Talidomida asociada a prednisona :**
 - ✓ Droga inmunomoduladora con propiedades antiangiogénicas.
 - ✓ En bajas dosis (50mg/d/v.o.) asociada a prednisona (15-30 mg/d/v.o.) la respuesta clínica es el 62% observándose mejoría en: la anemia, esplenomegalia y trombocitopenia.
- **Lenalidomida asociada a prednisona :**
 - ✓ Asociada con prednisona las respuestas globales reportadas son del 30% para la anemia y 42% para la esplenomegalia, con un tiempo medio de respuesta de 12 semanas y una importante tasa de inmunosupresión.

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



- ✓ Dosis: 10 mg/d/v.o, días 1º al 21 en ciclos de 28 días, por 6 ciclos.
- ✓ Dosis: 5 mg/d/v.o si las plaquetas son $<100.000/\text{mm}^3$, en combinación con prednisona: 15-30 mg/d/v.o. con descenso en los demás ciclos.

➤ **TRANSFUSIONES**

- Terapia fundamental en pacientes con MFP y anemia sintomática; su eficacia no ha sido evaluada en estudios aleatorizados.
- Los pacientes dependientes de transfusiones tienen una supervivencia global (SG) disminuida, influenciada por el número de unidades de **glóbulos rojos** recibidas. Sin embargo 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 usar **quelantes de hierro** en esta población; su uso sólo estaría justificado en pacientes sometidos a trasplante alogénico (AloTPH) 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, que provocan saciedad precoz, dolor abdominal y citopenias por secuestro, que pueden ocurrir al diagnóstico (10%) y dentro de los 4 años (50%).

➤ **HIDROXIUREA (HU) o Hidroxicarbamida**

- Es aconsejable el empleo de citoreductores en los pacientes con “alto riesgo” trombótico, que persisten con: eritrocitosis elevada, leucocitosis, trombocitosis, y en aquellos con aumento de la esplenomegalia ó evidencias de aumento de fibrosis en la MO.
- HU es la droga de 1ª línea, ya que posee un amplio rango de dosis-respuesta, leves efectos colaterales 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/v.o. (dosis inicial) regulando luego la dosis de mantenimiento según el hemograma (0.5-1 g/d/v.o.)

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



- Será ajustada de acuerdo al descenso plaquetario, controlado con hemogramas y recuentos plaquetarios cada 2 semanas en los primeros 2 meses, luego mensualmente 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 en piel con úlceras en miembros inferiores.
- 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 pacientes con contraindicación de esplenectomía. La duración de la respuesta es de 6 meses. Un 25% de los pacientes tienen citopenias prolongadas, siendo causa de muerte un 13%.

➤ **ESPLENECTOMÍA**

- Tiene una mortalidad perioperatoria del 9% debido 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**

- Está indicado en pacientes con MFP , MF post-PV, y MF post-TE.
- Varios estudios clínicos demostraron que Ruxolitinib proporciona beneficios clínicos significativos: a) mejoría de los síntomas constitucionales debido a la disminución de los niveles elevados de citoquinas y b) 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 basal de plaquetas:
Dosis: 15 mg c/12h. (con plaquetas $>150.000/\text{mm}^3$),
10 mg c/12h. (con plaquetas entre 100.000 y $150.000/\text{mm}^3$)
Se puede aumentar la dosis con recuentos de plaquetas mayores ó reducirla con plaquetas $< 100.000 \times \text{mm}^3$.

➤ Otros medicamentos:

➤ **Alquilantes orales:**

- El melfalán puede producir mejorías clínicas en algunos pacientes, pero incrementa las citopenias y el riesgo de transformación blástica.

➤ **Análogos de purinas:**

- La 2-clorodeoxiadenosina (2-CDA), administrada por 4 a 6 ciclos mensuales a dosis de 0.1 mg/kg por día i.v en infusión continua por 7 días ó 5mg/m² i.v. 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 Tecnecio (Tc) 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 MFP, capaz de lograr un implante duradero del injerto, revertir la fibrosis y proporcionar respuestas hematológicas y moleculares completas.
- No hay estudios aleatorizados 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%.
- Los mejores resultados se han logrado con regímenes de intensidad reducida, con una MRT de 16% y 25% a un año y supervivencia global de 67% y 58% a 5 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

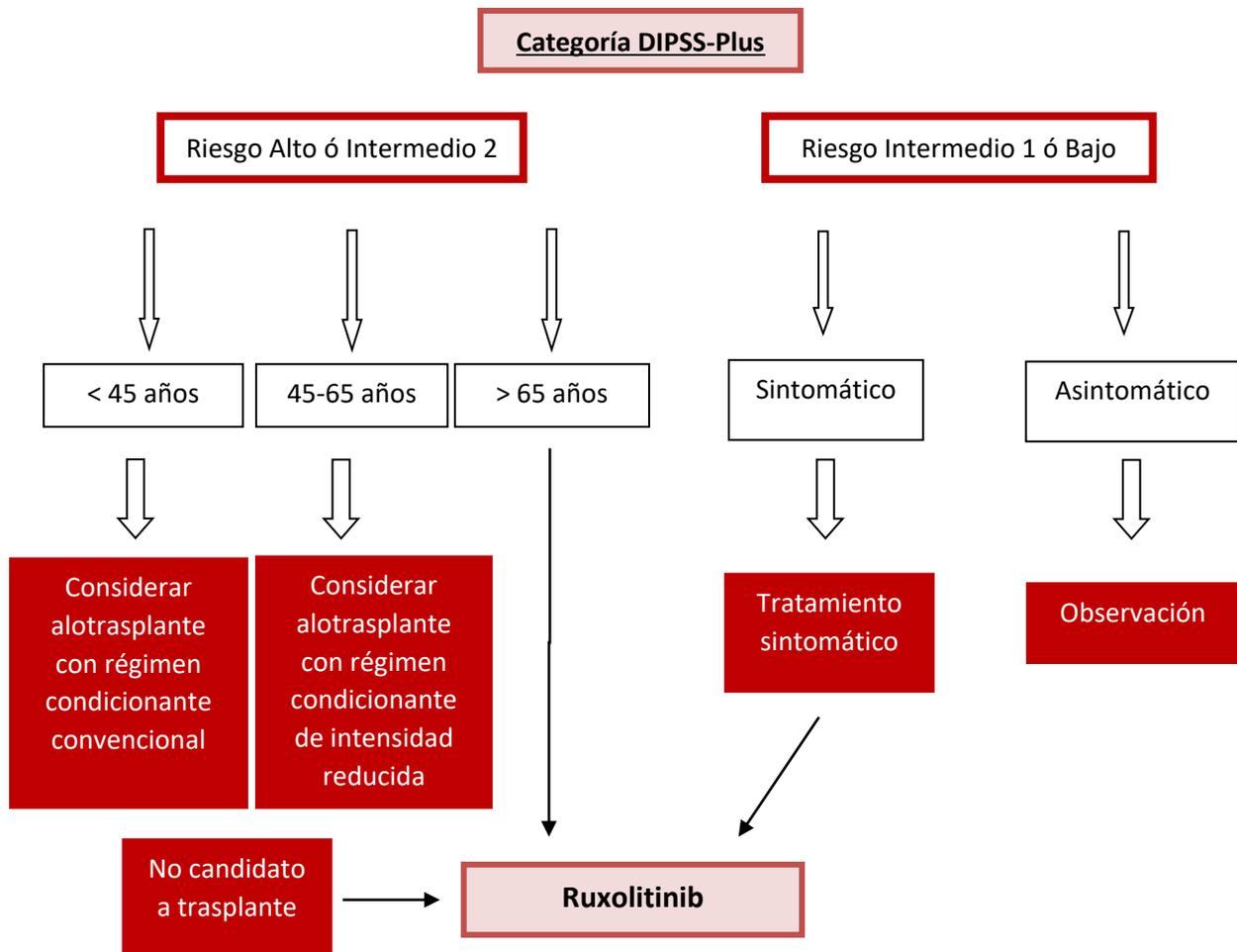
www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Se consideran **candidatos a AloTPH**:

- DIPSS Plus Intermedio 2 ó Alto Riesgo
- Comorbilidades manejables (CIRS) (Índice de comorbilidad <3)
- Donante HLA compatible relacionado
- Régimen de Acondicionamiento Convencional para < 50 años, sin comorbilidades
- Régimen de Intensidad Reducida para > 50 años ó con comorbilidades
- No se recomienda la splenectomía pretrasplante

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

La Policitemia Vera (PV) es una enfermedad clonal de células progenitoras hematopoyéticas, caracterizada por la proliferación celular **trilineal**, predominantemente de células progenitoras eritrocíticas, con aumento de eritrocitos circulantes fenotípicamente normales, hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) elevados en forma persistente. Con menor frecuencia cursa con leucocitosis, trombocitosis, esplenomegalia, hepatomegalia y otros focos de hematopoyesis extramedular (HEM). La edad de presentación es 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% de los casos y la del exón 12 en el 4% de los pacientes.

Fase Preclínica de PV

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

Su evolución **típica o clásica** se expresa en 2 fases:

1- Fase Policitémica

2- Fase de Mielofibrosis (MF) post PV (“fase gastada”):

- presencia de precursores inmaduros mielocíticos y/o dacriocitos en sangre periférica
- disminución de la Hb no relacionada al tratamiento
- aumento de LDH
- disminución de las plaquetas
- aumento del número de leucocitos
- esplenomegalia

Estudio diagnóstico para PV

Anamnesis	En búsqueda de síntomas secundarios a la hiperviscosidad
Examen físico	Esplenomegalia (50% de pacientes) palpable ó visión ecográfica
Hemograma	Hipocromía, leucocitosis, trombocitosis, eosinofilia, basofilia, microcitosis postflebotomía
Saturación arterial de O ₂	≥ de 92% descarta poliglobulia secundaria
Niveles de eritropoyetina sérica (EPO)	Baja: altamente sugerente de PV (sensibilidad y especificidad 90-95%). Excluye poliglobulia Elevada: hace poco probable en el diagnóstico de PV
Estudio molecular	Mutación JAK2V617F en sangre periférica
Biopsia de MO	Opcional: Realizar si el diagnóstico inicial es incierto (descartar la policitemia enmascarada, ó Trombocitemia Esencial - TE)
Ácido úrico	Aumentado
LDH	Aumentada, especialmente si hay progresión a MF
Ferritina	Disminuida en ocasiones

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



Otros estudios, como la formación in vitro de Colonias Eritrocitarias Endógenas (CEE) y la determinación de la masa eritrocitaria (de alta sensibilidad), se han dejado de realizar ya que por la baja incidencia de PV, no son rentables para un laboratorio de rutina.

Criterios Diagnósticos WHO 2008

Criterios Mayores

1. Hb.: > 18.5 g/dL (hombre) y > 16.5 g/dL (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. Biopsia de MO: hiper celularidad, panmielosis, con importante proliferación eritrocítica, granulocítica y megacariocítica. Proliferación y agrupamiento (clustering) de megacariocitos pequeños y grandes (pleomórficos). Ausencia de hierro. Poca ó ninguna reacción inflamatoria (plasmocitosis, restos celulares)
2. Niveles de Eritropoyetina bajo los rangos de referencia
3. Formación de colonias eritrocitarias espontáneas in vitro (CEE)

*** Hb. ó Hto. con percentil >99% del rango referente para el método utilizado según edad, sexo, altitud de residencia ó 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: 2 criterios mayores + 1 criterio menor ó 1 criterio mayor + 2 menores

Revisión de Criterios Diagnósticos (Tefferi A. *Leukemia*. 2014;28(7):1407-13)

Criterios Mayores

1. Hb. > 16.5 g/dL y Hto. > 49% (hombre) y > 16 g/dL y Hto > 48% (mujer)
2. Presencia de JAK2V617 u otra mutación, como la del JAK2 en el exón 12
3. Biopsia de MO: hiper celularidad, panmielosis, con importante proliferación trilineal. Proliferación y agrupamiento de megacariocitos pleomórficos. Ausencia de hierro.

Criterio Menor

1. Niveles de Eritropoyetina bajo los rangos de referencia

DIAGNÓSTICO: 3 criterios mayores ó 2 criterios mayores + 1 menor

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 histopatológico

Fase Policitémica	
Celularidad	35-100% (media 80%), usualmente hiper celular para la edad del paciente; frecuente obliteración de los espacios paratrabeculares
Panmielosis	Incremento de las tres series, predominio de series eritrocítica y megacariocítica
Eritropoyesis	Normoblástica, con tendencia a la confluencia de nidos eritrocitarios
Granulopoyesis	Morfología normal y frecuente desviación a izquierda
Megacariocitopoyesis	Aumento cuantitativo, de aspecto pleomórfico (tamaño variado) e hiperlobulaciones, con disposición aislada o en pequeños agregados.
Hierro	Depósito en siderófagos disminuido
Fibrosis	De inicio (habitualmente perisinusoidal), 10-20% de los casos

Fase de Mielofibrosis	post PV Fase gastada – metaplasia mieloide postpolicitémica
Nidos eritrocitarios	Reducción de número y volumen
Granulocitos	Desviación a izquierda
Megacariocitos	Anómalos en pequeños agregados
Fibrosis	Reticulínica perisinusoidal inicial que se extiende al resto de la médula ósea
Fibrosis	Colagenótica y evolución a mioesclerosis
Celularidad	Disminuida
Hemosiderina	Presente

Factores de riesgo

Factores de riesgo de trombosis	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Trombosis previa • Tabaquismo • Leucocitosis > 15.000/mm³ • Carga alélica de JAK 2 > 50% de gen anormal (en general no se mide)
Factores de riesgo de transformación a mielofibrosis	<ul style="list-style-type: none"> • Carga alélica de JAK 2 > 50% de gen anormal (en general no se mide) • Presencia de fibrosis al diagnóstico: 2,2% pacientes/año
Factores de riesgo de transformación leucémica	<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 70 años • Enfermedad con más de 10 años de evolución

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 DE LA POLICITEMIA VERA

Objetivos del tratamiento:

- Disminuir la incidencia y recurrencia de trombosis y hemorragias
- Disminuir la incidencia de leucemia y MF post- PV.
- Controlar los síntomas sistémicos
- Manejar situaciones de riesgo: cirugía, embarazo

Recordar que la prevención de complicaciones y el tratamiento de la PV necesitan de un manejo multidisciplinario donde intervienen clínicos, hematólogos, gastroenterólogos, hepatólogos, neurólogos e intensivistas.

Estratificación del riesgo para orientar el tratamiento

Riesgo	Características
Riesgo Bajo	< 60 años Sin antecedentes de trombosis Recuento plaquetario = <1.000.000 x mm ³ - 1.500.000 x mm ³ Ausencia de factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, HTA, diabetes, obesidad, hipercolesterolemia)
Riesgo Intermedio	Sin criterios de bajo ni de alto riesgo
Riesgo Alto	> 60 años ó antecedentes de trombosis ó hemorragia asociada a la enfermedad

Tratamiento según estratificación del riesgo

Riesgo	Tratamiento
Riesgo bajo	Acido acetil salicílico (aspirina) AAS 100 mg/día v.o. + Flebotomía
Riesgo intermedio	AAS 100 mg/día v.o. + Flebotomía
Riesgo Alto	Hidroxiurea (HU) con ó sin AAS y Flebotomía (según necesidad)
Tratamiento del prurito	Antihistamínicos

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



FLEBOTOMÍA

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

ANTIAGREGACIÓN

Antiagregación con aspirina para prevención y tratamiento trombosis arterial:

- Bajas dosis de aspirina (AAS): 50-100 mg/día v.o.
- El uso de otros antiagregantes como las tienopiridinas (clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) sólo en alergia o intolerancia a la aspirina.
- En caso de efectos adversos gastrointestinales por el AAS, se demostró que es mejor su uso combinado con inhibidores de bomba de protones que cambiar a clopidogrel.
- Para las trombosis activas 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 citorreducción plaquetaria o por plaquetoféresis en situaciones muy particulares.

HIDROXIUREA ó Hidroxicarbamida (HU)

- 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 usada con precaución dado por potencial efecto leucemogénico, que no ha sido totalmente descartado.
- La dosis de inicio 1 a 3 g/d.v.o. (dosis inicial); se debe regular la dosis de mantenimiento (1 a 1,5 g/d) según hemograma.

Indicaciones:

- ✓ Mala tolerancia ó alta frecuencia de flebotomías
- ✓ Alto 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



- ✓ Esplenomegalia progresiva ó sintomática
- ✓ Trombocitosis progresiva
- ✓ Leucocitosis progresiva
- ✓ Síntomas relacionados a la enfermedad

RESISTENCIA Ó INTOLERANCIA A HIDROXIUREA

1 Luego de 2 meses de usar 2 gr/día v.o. de HU:

- ✓ Requiere flebotomía para mantener Hto. en rango (< 45% en hombre y < 42% en mujer)
- ✓ Mantiene plaquetas > 400.000 x mm³ y leucocitos > 10.000 x mm³
- ✓ Disminución de esplenomegalia < 50% y presencia de síntomas relacionados

2 Toxicidad

- ✓ Citopenias con dosis menor que la requerida para lograr RC ó parcial (ELN)
- ✓ Úlceras en extremidades, trastornos gastrointestinales, fiebre, neumonitis.

En presencia de esta condición aumenta el riesgo de mortalidad 5,6 veces.

INTERFERON (INF)

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

- El uso del interferón- α pegilado (peg-IFN- α -2a ó 2b) disminuye la frecuencia de las inyecciones, tiene menos efectos secundarios y es mejor tolerado y efectivo.
 - Algunos estudios aconsejan usar peg IFN- α 2a en primera línea por su mayor efectividad.
- En PV y TE:
 - ✓ Induce remisión hematológica completa : 76-60% de los casos
 - ✓ Mejora los recuentos de plaquetas y leucocitos
 - ✓ Disminuye la esplenomegalia (77%)
 - ✓ Mejora los depósitos de hierro
 - ✓ Interviene en la resolución de eventos trombo-hemorrágicos
 - ✓ Disminuye el prurito refractario (75%)

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



- ✓ 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 45mU a 90 mU por semana, con muchos efectos colaterales (cuadro gripal, fatiga y mielosupresión), y no es tolerado en un número significativo de pacientes, 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.
- 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
- Estudios recientes comparan 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.

CRITERIOS DE RESPUESTA A LA TERAPIA

Respuesta Completa (RC)	<ul style="list-style-type: none">✓ Hto. 45% con flebotomía✓ Plaquetas $\leq 400.000 \text{ x mm}^3$✓ Glóbulos blancos $\leq 10.000 / \text{mm}^3$✓ Bazo de tamaño normal en imágenes✓ Sin síntomas relacionados a la enfermedad (enfermedad microvascular, prurito, cefalea)
Respuesta Parcial (RP)	<ul style="list-style-type: none">✓ Hto. 45% con flebotomía✓ Respuesta en 3 ó más de los otros criterios
Sin respuesta (SR)	<ul style="list-style-type: none">✓ Cualquier respuesta que no sea parcial

INHIBIDORES DE JAK 2

En pacientes refractarios, intolerantes ó con toxicidad a HU se logra RC en 50% de los pacientes y RP en 47%. Controlan los síntomas, la esplenomegalia, eritrocitosis y disminuyen los eventos vasculares.



TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA en PV

- ❖ pacientes refractarios o intolerantes a la Hidroxiurea
 - Interferón alfa
 - Busulfán

RECOMENDACIONES EN EVENTOS QUIRÚRGICOS

Si bien existe un aumento de la morbimortalidad, no existen recomendaciones basadas en niveles de evidencia que avalen determinadas conductas a seguir, pero se deben establecer algunas recomendaciones:

- Cirugía programada ó de urgencia: control apropiado de la eritrocitosis y trombocitosis con flebotomía y/ó mielosupresión. Mantener Hto. < 45% y plaquetas < 400.000 x mm³.
- Suspender aspirina (AAS) 1 semana previa a la cirugía con ***alto riesgo de sangrado***, con compromiso de la vida del paciente ó cuando requiere profilaxis con heparina. En este último caso la aspirina se puede recomenzar a las 24 horas de suspensión de la heparina.
- Profilaxis con HBPM está indicada en todos los pacientes con NMP 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



TROMBOCITEMIA ESENCIAL

La patogenia de la Trombocitemia Esencial (TE) se relaciona con uno ó 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 ó tratar las complicaciones. La presencia de la mutación del gen *JAK2* no la cambia la sobrevida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La mayoría de los pacientes son asintomáticos.

Signos y síntomas

Eritromelalgia	Ardor o dolor punzante en los pies o las manos: empeora con el calor y el ejercicio y en posición sentado
Accidente isquémico transitorio (AIT)	Cefaleas, mareos, parestesias de hemicuerpo, disartria
Trombosis arterial o venosa	Dolor en extremidades inferiores
Sangrado sin motivo aparente	Sangrado excesivo
Esplenomegalia	30 % de los pacientes
Fiebre baja	Fatiga, sudoración, debilidad

La trombosis es la complicación más común en TE. Puede ser muy seria ya que puede provocar un accidente cerebrovascular ó derrame cerebral, ó infarto agudo al miocardio (IAM). Los pacientes con una enfermedad vascular tienen mayor riesgo de presentar trombosis, pero no existe una forma precisa de predecirlo. 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

Exámenes de laboratorio

Recuento de plaquetas > 450.000/ μ L, persistente por varios meses, que pueden ir “in crescendo”

Presencia de Receptor de trombopoyetina (TPO) (MPL)

Ausencia de Cromosoma Ph1 ó reordenamiento BCR-ABL

Presencia del Gen Calreticulina (CALR)

Mutación del gen *JAK2 V617F* (50% de los casos)

Masa eritrocitaria normal

Hematocrito normal

Depósitos de hierro normales

Ausencia de mielofibrosis y de otros cuadros que induzcan aumento reactivo de las plaquetas

Factores de riesgo de trombosis

Factores de riesgo de transformación a mielofibrosis

Edad	Carga alélica de JAK 2
Trombosis previa	Presencia de fibrosis al diagnóstico
Factores de riesgo Cardiovascular	Factores que influyen en la supervivencia:
Leucocitosis > 11.000 x mm ³	Edad > 60 años
Carga alélica de JAK 2	Leucocitosis > 11.000 x mm ³
	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



TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL

- ✓ **MANEJO DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**
- ✓ **ANTIAGREGANTES**
 - 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.
 - Puede aumentar el riesgo de sangrado en pacientes con recuentos de plaquetas extremadamente altos ($> 1.000.000 \text{ x mm}^3$). Por este motivo 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.
 - Usar cuando hay trastornos de la microcirculación.
 - Disminuye trombosis arteriales en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.
 - Disminuye trombosis venosas en pacientes con JAK2 mutado.

- ✓ **TRATAMIENTO CITORREDUCTOR CON HIDROXIUREA:**

Es el tratamiento de elección para pacientes con TE.

Indicaciones de uso:

- Edad > 60 años
- Plaquetas $> 1.500.000 \text{ x mm}^3$
- Esplenomegalia progresiva
- Leucocitosis progresiva
- Antecedentes de trombosis
- Síntomas severos relacionados a la enfermedad

- ✓ **ANAGRELIDE:** No disponible en Chile.

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



✓ 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.

✓ PLAQUETOFÉRESIS

- Para lograr un rápido descenso del recuento plaquetario, efecto revierte rápidamente. Habitualmente no se recomienda.
- Es de utilidad en pacientes con situaciones críticas, como las complicaciones agudas hemorrágicas y tromboembólicas, cirugía ó parto de urgencia y debe iniciarse en paralelo la terapia citoreductiva.
- Ha sido utilizada en el embarazo, pero es preferible la administración de alfa interferón.

CRITERIOS DE RESPUESTA A LA TERAPIA

Respuesta Completa (RC)	<ul style="list-style-type: none">• Plaquetas $\leq 400.000 \text{ x mm}^3$ y• Sin síntomas relacionados a la enfermedad (enfermedad microvascular, prurito, cefalea)• Bazo de tamaño normal en imágenes• Glóbulos blancos $\leq 10.000 \text{ x mm}^3$
Respuesta Parcial (RP)	<ul style="list-style-type: none">• Plaquetas $\leq 600.000 \text{ x mm}^3$• Disminución $> 50\%$ del valor basal
Sin respuesta	<ul style="list-style-type: none">• Cualquier respuesta que no sea parcial

TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA

- ✓ Anagrelide
- ✓ Interferón alfa
- ✓ Busulfan



RESISTENCIA O INTOLERANCIA A HIDROXIUREA

- ✓ Luego de 2 meses de usar 2 gr/día de Hidroxiurea:
 - Mantiene plaquetas $> 600.000 \text{ x mm}^3$
- ✓ A cualquier dosis de Hidroxiurea:
 - Mantiene plaquetas $> 400.000 \text{ x mm}^3$ y leucocitos 2.500 x mm^3
 - Mantiene plaquetas $> 400.000 \text{ x mm}^3$ y hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$
- ✓ Toxicidad:
 - Úlceras en extremidades u otra toxicidad mucocutánea severa
 - Fiebre

RECOMENDACIONES EN EMBARAZO EN NPM

EMBARAZO

- Suspender drogas potencialmente teratogénicas previo al embarazo
- Aspirina en dosis bajas en embarazos de alto riesgo (JAK 2 positivo, abortos previos)
- Asociar Interferón y Heparina de bajo peso molecular (HBPM) en embarazos de alto riesgo
- Suspender aspirina 10 días antes del parto y cambiar a HBPM

PARTO

- Suspender heparina al iniciar trabajo de parto
- En cesárea electiva suspender HBPM 12 horas antes

POST PARTO

- Mantener Heparina de bajo peso molecular por 6 semanas

LACTANCIA

- Contraindicada si está usando terapia citorreductora, incluso interferón.

SITUACIONES DE ALTO RIESGO:

- Embarazo y policitemia vera
- Antecedentes de evento tromboembólico o hemorrágico previo
- Presencia de JAK 2 positivo

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



- Complicaciones en embarazo previo
- Recuento de plaquetas $> 1.500.000 \times \text{mm}^3$

CONSIDERACIONES EN POLICITEMIA VERA

- ✓ Aspirina en dosis bajas es beneficiosa
- ✓ Asociar HBPM a aspirina en pacientes de riesgo alto
- ✓ Flebotomía para mantener Hto alrededor de 40%
- ✓ Uso cuidadoso de suplementos de hierro
- ✓ Uso de interferón si es necesaria terapia citorreductora

CONSIDERACIONES EN TROMBOCITEMIA ESENCIAL

- ✓ Rol beneficioso de aspirina y HBPM
- ✓ Aspirina no modifica el resultado obstétrico
- ✓ Uso de interferón si es necesaria terapia citoreductora

BIBLIOGRAFÍA

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 hidroxurea-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.

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



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.
16. Barosi G et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *BJH* 2010; 148:961-63.
17. Alvarez- Larran A et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood* 2010; 116: 1205-10
18. Barosi G et al. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia* 2007; 21:277-80
19. Mahmoud H, Samra H, Fathy G. Hematologic malignancies during pregnancy. A review. *Journal of Advanced Research*; 2016, 7:589-96

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