



ENFERMEDADES MIELOPROLIFERATIVAS: RECOMENDACIONES DE LA SC DE SUBCOMISIÓN DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PHILADELPHIA NEGATIVAS (NMP)

El objetivo de estas recomendaciones es intentar reducir la exposición al virus Sars-cov 2 de la población derivada por sospecha de NMP, de los pacientes con diagnóstico confirmado de dichas entidades que se encuentran bajo seguimiento y/o tratamiento, y estar mejor preparados ante las futuras infecciones en dichos pacientes.

No se contemplarán aquí las recomendaciones ya conocidas delineadas por el Ministerio de Salud de la nación (www.msal.gob.ar), OMS (www.who.int) y la SADI (www.sadi.org.ar), debiendo seguirse las medidas de higiene y aislamiento social contempladas en dichas guías, e incentivar el cumplimiento de las mismas por los pacientes/familiares que concurren a nuestra consulta.

Los eventos tromboembólicos (ET) se describen con mayor frecuencia en pacientes que cursan infección severa por COVID-19, especialmente en etapas avanzadas de la enfermedad. El mayor riesgo de ET genera preocupación para los pacientes con NMP que ya son propensos a complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas asociadas con la enfermedad. Aunque todavía no hay evidencia de un aumento de ET relacionado con COVID-19 en pacientes con NMP específicamente, el siguiente enfoque es nuestro consenso actual mientras esperamos información más relevante de pacientes con NMP.

La primera recomendación general es intentar realizar, dentro de lo posible, consultas a distancia, vía telefónica y/o medios electrónicos (telemedicina/email /WhatsApp). Se recomienda organizar la estructura asistencial a fin de poder disponer de dichos medios, organizar retiro de recetas, y actualizarse acerca de las medidas que se vayan tomando con respecto al uso de recetas digitales o enviadas por medios electrónicos.

A continuación, se detallan recomendaciones formuladas por la subcomisión, basándonos en nuestro criterio, desarrollado de acuerdo a evidencia de riesgo/beneficio de las conductas diagnóstico/terapéuticas, para ser utilizadas en el contexto de esta pandemia. La subcomisión NMP prioriza el criterio de cada médico que evalúa cada situación en particular.

Pacientes derivados por sospecha de NMP y con dx de NMP sin infección o síntomas documentados de Covid-19

- Se recomienda postergar estudios diagnósticos anátomo-patológicos y moleculares en pacientes con sospecha de NMP o reciente diagnóstico, asintomáticos y con valores no extremos, sin leucocitosis, en quienes no cambiaría en forma inmediata la conducta terapéutica.
- Dado el aumento del riesgo basal de trombosis en pacientes con diagnóstico de NMP y la posibilidad real de infección por COVID-19 asintomática, sugerimos el cumplimiento de los objetivos actuales de tratamiento dirigidos a disminuir el riesgo de trombosis.
- En Policitemia Vera (PV) y Trombocitemia Esencial (TE) debe indicarse terapia antiplaquetaria en todos los pacientes y citorreducción en quienes lo requieran. En los pacientes en control de Hto con flebotomías, valorar riesgo/beneficio de realizar el procedimiento con la opción de omitirlo o disminuir la frecuencia durante el período crítico de la pandemia. En estos casos se recomienda una mayor ingesta de líquidos si se tolera para reducir la viscosidad de la sangre.
- Conociendo la disminución del riesgo de evento trombótico con el control de hematocrito (HCT <45%) se recomienda priorizar este parámetro de control de enfermedad.



- Para los pacientes con TE, se evaluarán de manera similar los riesgos y beneficios de iniciar la terapia citorreductora. En pacientes que se inicie tratamiento será por indicaciones claras como eventos trombo-hemorrágicos activos o previos, valorando retrasar el inicio si la indicación es únicamente por edad o el riesgo cardiovascular.
- En pacientes con sospecha/diagnóstico reciente de mielofibrosis (MF) se sugiere priorizar el tratamiento sintomático de la anemia mediante el uso de eritropoyetina/danazol/corticoides. En el caso que se considere iniciar tratamiento con ruxolitinib, valorar la necesidad de controles frecuentes y el riesgo de aumento de requerimiento transfusional al inicio del tratamiento.
- El cese abrupto de ruxolitinib en pacientes con NMP controlados, puede provocar reaparición de síntomas constitucionales, esplenomegalia progresiva o incluso deterioro agudo del estado general del paciente por la llamada “tormenta de citoquinas”, que podría empeorar el curso clínico de infección por COVID-19. Por lo tanto, recomendamos no interrumpir el tratamiento en pacientes con NMP.
- También se recomienda NO discontinuar los tratamientos citorreductores con hidroxiurea o interferón e intentar aumentar el lapso entre los controles de hemograma en pacientes que se encuentren estables con su tratamiento.

Pacientes con NMP y con infección o síntomas documentados de Covid-19

- Dentro del manejo de los pacientes graves o críticos de COVID-19 la prevención de eventos tromboembólicos (ETE) con dosis profilácticas de Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM) es un pilar fundamental. Algunos centros están administrando regímenes de dosificación intermedias de HBPM en pacientes con COVID-19 de alto riesgo sin ETE conocidos, ya sea empíricamente o en el contexto de un ensayo clínico. Sugerimos considerar lo mismo para pacientes similares con NMP y COVID-19, con una estrecha monitorización del sangrado.
- El riesgo de sangrado por anticoagulación es mayor en pacientes con NMP, particularmente en aquellos con hemorragias previas, trombocitopenia o trombocitosis extrema. El riesgo es aún mayor en pacientes con NMP con insuficiencia hepática o insuficiencia renal grave.
- Los pacientes que toman aspirina deben continuar el tratamiento, en particular, si se administró aspirina para la prevención secundaria de isquemia cardíaca o cerebrovascular.
- En el caso de usarse ritonavir/lopinavir u otros inhibidores de la enzima CYP3A4, se puede considerar disminución de la dosis de ruxolitinib y monitoreo cercano de los valores hemáticos.
- Se debe evitar el cese abrupto de ruxolitinib; de lo contrario, existe un riesgo del empeoramiento repentino de la reacción inflamatoria, tanto por MF como por Covid-19. De ser necesaria la interrupción los pacientes que reciben 5 mg cada 12 hs o más deben realizar descenso paulatino de la dosis para disminuir la probabilidad de esta complicación.
- La terapia citorreductora (hidroxiurea, anagrelide, interferón) no necesita ser ajustada empíricamente en alguien con COVID-19.
- Dadas las interacciones de los DOACs y antagonistas de la vitamina K con los tratamientos antivirales, se recomienda rotar dichos tratamientos antitrombóticos a HBPM en pacientes internados con diagnóstico de COVID-19 que puedan requerir terapia específica.



Pacientes con NMP sin infección o síntomas documentados de Covid-19 que requieran anticoagulación

Estas recomendaciones son realizadas por expertos en contexto de pandemia y se reevaluarán en base a futuros ensayos randomizados. Actualmente no existen trabajos que avalen el uso de DOACS en primera línea de tratamiento en este contexto.

- En pacientes bajo tratamiento estable con dicumarínicos (últimos 3 valores de RIN en rango) y enfermedad de base controlada, se recomienda dilatar los controles cada 6 semanas. Es importante remarcar que no hagan cambios en la dieta, no agreguen ninguna medicación por indicación propia (antibióticos) y no olvidarse de la toma diaria y a horario.
- En pacientes que requieran internación para manejo de anticoagulación:
 - Trombosis venosa esplénica con signos de hipertensión portal y/ o antecedente de sangrado digestivo se sugiere manejo inicial con heparina de bajo peso molecular (HBPM), por tiempo indefinido, dependiendo del contexto clínico del paciente.
 - Trombosis venosa en sitios inusuales (senos venosos cerebrales, esplénica sin HTP); extensa de miembros inferiores; tromboembolismo pulmonar de riesgo intermedio, siempre dependiendo de las condiciones clínicas del paciente, se sugiere tratamiento con HBPM por 7 días y luego evaluar el uso de DOACS respetando dosis y las contraindicaciones en cada caso.
- Pacientes con TVP /TEP de bajo riesgo con manejo ambulatorio: Iniciar DOACS respetando dosis y contraindicaciones en cada caso, exceptuando aquellos pacientes bajo tratamiento con ruxolitinib, por interacción con incremento potencialmente relevante de la concentración sanguínea del anticoagulante. En este caso, se recomienda manejo con HBPM y antagonistas de la vitamina K.
- Trombosis arterial: tratamiento estándar con HPBM/dicumarínicos dependiendo de cada caso en particular.

Otras recomendaciones generales:

- Indicar inhibidores de la bomba de protones para disminuir riesgo de sangrado digestivo.
- Se recomienda el inicio de citorreducción ante evento trombótico acorde a guías de tratamiento en el caso de no haberla iniciado anteriormente.

Bibliografía

1. Ueda M. et al. Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020; Mar 20:1-4
2. Burki TK. Cancer care in the time of COVID-19. *Br J Haematol.* 2020; Mar 15: S1470-2045(20)30201-1
3. Cortiula F., Pettke A., Bartoletti M., Puglisi F., Helleday T., Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect, *Annals of Oncology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.286>
4. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European Leukemia Net. *Leukemia.* 2018 May;32(5):1057-1069



5. Tefferi A., Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation

in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86:1188–91

6. Willan J., King AJ., Hayes S., Collins GP., Peniket A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. *Br J Haematol.* 2020 Mar 15; doi: 10.1111/bjh.16620

7. Sorigue M., Cañamero E., Siguenza P. et al. Recent developments and persisting challenges in the prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with hematological

malignancies, *Leukemia&Lymphoma.* 2020; doi: 10.1080/10428194.2020.1713321

8. Ianotto, J.C., Couturier, M.A., Galinat, H., Mottier, D., Berthou, C., Guillerm, G., Lippert, E. & Delluc, A. Administration of direct oral anticoagulants in patients with myeloproliferative neoplasms. *International Journal Hematology*, 2017;106, 517–521.

9. Curto-Garcia N., Andrew J. Doyle K., Breen D. et al. Outcomes of patients receiving direct oral anticoagulants for myeloproliferative neoplasm-associated venous thromboembolism in a

large tertiary centre in the UK. *British Journal Haematology.* 2020; doi: 10.1111/bjh.16485

10. De Stefano, V., Finazzi, G., & Barbui, T. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism

in myeloproliferative neoplasms. *Blood cancer journal.* 2018; 8 (7), 65.

11. Steffen Koschmieder. How I Manage Thrombotic/Thromboembolic Complications in Myeloproliferative Neoplasms. *Hämostaseologie.* 2020; 40:47–53.

12. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020; 14(1):58-60

13. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb*

Haemost. 2020 Mar 27; doi: 10.1111/jth.14817

14. Prof Beverley Hunt OBE et al. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected

with COVID-19. *Thrombosis UK Guidance.* March, 25. 2020 (<https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php>)