

# MODELO DAMESHEK

*Modelo de atención para pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas filadelfia negativo*

-----  
OES ORGANIZACIÓN PARALAEXCELENCIADELASALUD



# TABLA DE CONTENIDO

---

...

1	Autores .....	1
2	Glosario .....	2
3	Introducción .....	3
4	Justificación .....	4
5	Estructura del modelo de atención .....	7
6	Fases del modelo .....	10
	<b>6.1 Fase 1.</b> Presentación y estudio inicial .....	10
	<b>6.2 Fase 2.</b> Diagnóstico de precisión, categorización y planeación .....	14
	<b>6.3 Fase 3.</b> Tratamiento, integralidad y trazabilidad del cuidado .....	31
7	Bibliografía .....	43

# 1. AUTORES

---

...

El Modelo de Atención presentado en este papel blanco o WHITE PAPER es el producto un trabajo colaborativo entre el equipo de la Organización para la Excelencia de la Salud (OES) y un grupo de médicos expertos a quienes agradecemos haber entregado su valioso tiempo para la creación de este.



## OES

### **Doctora Luisa Fernanda Pombo.**

Directora Línea Desempeño clínico.

### **Doctor Carlos Fernando Valencia.**

Asesor de Proyectos.

### **Doctora Natalia Castrillón Valencia.**

Asesora en Salud Pública del Cáncer.

### **Stefanie Molano.**

Asistente de Proyectos.

## MÉDICOS EXPERTOS

### **Doctora Virginia Abello Polo.**

Hematóloga.

Jefe UFC Leucemia Linfoma Mieloma. Fundación CTIC, Luis Carlos Sarmiento Ángulo.

Fundación Universitaria Ciencias de la Salud.

### **Doctora Claudia Agudelo López.**

Hematóloga.

Fundación Santafé de Bogotá y Clínica Colsanitas.

### **Doctora Rocío Orduz.**

Hematopatóloga.

Fundación CTIC, Luis Carlos Sarmiento Ángulo.

### **Doctor Jorge Ospina.**

Médico, magister en farmacología.

Consultor independiente en gestión farmacéutica.

## DISCLAIMER

Esta es una iniciativa del área médica de Novartis, no tiene fin promocional, y es un material dirigido a profesionales de la salud.

# 2. GLOSARIO

---

...

**CALR:** Calreticulin.

**CIE-10:** Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10.

**JAK:** Janus Kinase 2 (nombre del gen en inglés).

**LDH:** Deshidrogenasa Láctica (siglas en inglés).

**MF:** Mielofibrosis.

**MFP:** Mielofibrosis Primaria.

**MPL:** Myeloproliferative Leukemia (virus oncogen, nombre en inglés).

**NGS:** Secuenciación de Nueva Generación (siglas en inglés).

**NMPC Ph-:** Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativo.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PV:** Policitemia Vera.

**TE:** Trombocitemia Esencial.

# 3. INTRODUCCIÓN

---

El Modelo de Atención para pacientes con Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas cromosoma Filadelfia negativo (NMPC Ph -), que se describe en este documento, tiene la finalidad de socializar las directrices de un enfoque de excelencia, para que las instituciones de salud responsables de la atención, puedan estandarizar la atención que se entrega a pacientes y cuidadores, garantizando una atención oportuna, un diagnóstico correcto y preciso, indicaciones terapéuticas coherentes, basadas en la mejor evidencia científica disponible, la rehabilitación y/o los cuidados paliativos que de estos se deriven, promoviendo la disminución de tiempos de no valor, desperdicios de la atención integral y costos de no calidad, en pro de asegurar los resultados de salud y la satisfacción del paciente y su familia.

El propósito es que esta herramienta, como instrumento de mejoramiento, permita a las Instituciones Prestadoras de Servicios y otras entidades del Sistema de Salud, diseñar, ajustar y/o mejorar sus programas de atención, transformarlos en programas diferenciales, para que los resultados de desempeño clínicos y administrativos mejoren y agreguen valor al paciente, su familia, cuidadores y población que padece este tipo específico de enfermedades hematológicas.

Agregar valor y mejorar la calidad de los procesos de atención de los pacientes que padecen una Neoplasia Mieloproliferativa Crónica Filadelfia negativo, requiere estandarizar los procesos de atención en torno a la ruta del paciente, e inicia con vencer el gran reto de hacer un diagnóstico correcto y preciso, una estratificación adecuada del riesgo, definir el pronóstico, optimizar los tiempos de oportunidad, generar una derivación oportuna a una institución que garantice los diferentes componentes de una atención integral especializada, con altos estándares de calidad desde la idoneidad y multidisciplinariedad del recurso humano en salud, la estructura organizacional, los equipos y dispositivos médicos, tratamientos, rehabilitación, seguimiento del paciente y acompañamiento a las necesidades del paciente y cuidadores.

Un Modelo de Atención de excelencia incluye también las prácticas basadas en evidencia científica de respaldo internacional y en constante actualización, la aplicación de los principios de calidad de la atención en salud, como un imperativo de principio a fin y los nuevos procesos clave en tiempos de salud digital: Metodologías de registro de información completa y correcta que facilite la medición de los resultados en salud en tiempo real, tanto del pronóstico estimado como

del curso de la enfermedad y de la respuesta a los tratamientos instaurados; frecuencia, costo y severidad de reacciones adversas medicamentosas, impacto financiero derivado de estas decisiones terapéuticas, el resultado en supervivencia libre de progresión, supervivencia global y calidad de vida, entre otros indicadores de indispensable medición y seguimiento.

Los lineamientos de este Modelo referente generan valor para el paciente en términos del logro de los objetivos definidos en las recomendaciones de la mejor evidencia científica disponible, en el menor tiempo posible, y para las organizaciones, en términos de desempeño de alta calidad de resultados en salud clínicos, administrativos y financieros.

## 4. JUSTIFICACIÓN

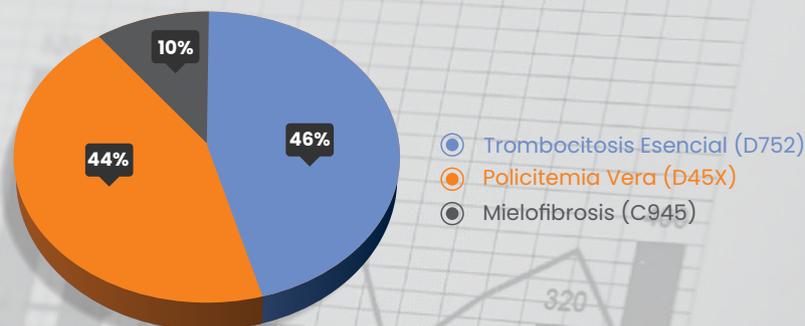
...

Las Neoplasias Mieloproliferativas crónicas, según las Guías de Práctica Clínica en Oncología NCCN,<sup>12</sup> son un grupo de desórdenes clonales heterogéneos del sistema hematopoyético. La Guía de práctica clínica ESMO, incluye en Neoplasias Mieloproliferativas crónicas BCR/ABL (Cromosoma Filadelfia) negativas clásicas, la Policitemia Vera, la Trombocitemia Esencial y la Mielofibrosis Primaria, que son las enfermedades objeto del presente modelo de atención.<sup>3</sup>

La mediana de edad de presentación de este grupo de enfermedades fluctúa entre los 65 y los 70 años y la incidencia varía entre 0,1 a 2,8/100.000 pacientes al año en Europa y alrededor de 0,44/100.000 pacientes año en Estados Unidos.<sup>4,5</sup>

En el quinquenio 2018 a 2022 en Colombia, según SISPRO<sup>6</sup>, se prestaron 97.887 atenciones por los códigos CIE10 D752 Trombocitosis Esencial, CIE10 D45X Policitemia Vera y CIE10 C945 Mielofibrosis Aguda con la siguiente distribución:

**Gráfica 1. Número de atenciones prestadas del año 2018 al 2022, por código CIE-10.**  
Atenciones en Colombia 2018 a 2022 por código CIE10 (n=97.887)



Fuente: Elaboración propia a partir de la bodega de datos, cubos SISPRO, 2018 a 2022<sup>4</sup>

La Policitemia Vera y la Trombocitemia Esencial se caracterizan por complicaciones trombo hemorrágicas significativas y un riesgo de progresión a Leucemia Mieloide Aguda del 3-5% a 10 años y transformación a mielofibrosis de 6% a 10 años. Dada la posibilidad del cambio de diagnóstico en el tiempo por estas complicaciones, un modelo de atención de excelencia exige rigurosidad y experticia en el proceso diagnóstico para que cada una de estas enfermedades, cumpla con las pruebas de biología molecular que demuestren las mutaciones implicadas en la patogénesis de cada una de ellas, así como un monitoreo estrecho y seguimiento periódico que permita minimizar el riesgo de complicaciones y detectar oportunamente cambios compatibles con transformaciones de la enfermedad de base.

Un reto que busca vencer este modelo de atención como generador de valor es unificar criterios y aclarar los diagnósticos correctos a registrar en la historia clínica respecto a la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10 (CIE10).

Es frecuente que se mezclen las enfermedades que hacen parte del Síndrome Mielodisplásico con las enfermedades del grupo de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia negativo por el personal de salud no experto y dificulta aún más este panorama la fluctuación entre estos diagnósticos en una misma persona, por las transformaciones malignas de una enfermedad de base, en otra. El diagnóstico de las neoplasias mieloproliferativas crónicas requiere la intervención de personal experto, por su complejidad. Una limitación importante en el diagnóstico en esta área es la variabilidad en la interpretación de los estudios iniciales, que puede terminar en demoras o confusión con otras neoplasias hematológicas como los síndromes mielodisplásicos. Esta dificultad se evidencia e impacta la calidad de los registros de información de las IPS primarias y la consolidación de información del orden nacional.

Debido a que no se encontraba disponible el dato, para estimar con menor grado de incertidumbre las estadísticas vitales de las defunciones en Colombia de los años 2020 y 2021 por neoplasias mieloproliferativas crónicas, fue necesario acudir a la sala de procesamiento especial de información del DANE para extraer de las bases de datos consolidados, los códigos CIE10 que fueron registrados en los certificados de defunción por NMPC, así:

Código CIE-10	Descripción código CIE-10 causa de muerte registrada	AÑO 2020		AÑO 2021		Total Defunciones 2020 y 2021
		Mujeres (n)	Hombres (n)	Mujeres (n)	Hombres (n)	
C944	Panmielosis aguda	0	4	6	9	19
D45X	Policitemia vera	2	3	4	1	10
D471	Enfermedad mieloproliferativa crónica	33	39	37	39	148
D474	Osteomielifibrosis	4	9	7	2	22
<b>Total Defunciones 2020 y 2021</b>		<b>39</b>	<b>55</b>	<b>54</b>	<b>51</b>	<b>199</b>

Tabla 1. Fuente: Elaboración propia, Sala de procesamiento especial de información, BD de estadísticas vitales DANE, defunciones, años 2020 y 2021. Colombia.

Al momento de registrar las causas subyacentes a la muerte por NMPC, de estas 199 personas fallecidas en los años 2020 y 2021 listadas en el cuadro anterior, el personal que certificó esas defunciones relacionó a la causa básica de muerte las siguientes enfermedades, lo que da cuenta de la baja especificidad, heterogeneidad y complejidad que enmarca el diagnóstico de NMPC:

CIE-10	Códigos CIE-10 relacionados en los certificados de defunción 2020 y 2021
<b>C959</b>	Leucemia, no especificada
<b>C969</b>	Tumor maligno del tejido linfático, hematopoyético y tejidos afines, sin otra especificación
<b>D649</b>	Anemia, tipo no especificado
<b>D686</b>	Otra trombofilia
<b>D849</b>	Inmunodeficiencia, no especificada

Tabla 2. Fuente: Elaboración propia, Sala de procesamiento especial de información, BD de estadísticas vitales DANE, defunciones, años 2020 y 2021. Colombia.

Se filtraron todos los certificados de defunción con registro CIE10 literal C9 y D de las bases de datos DANE años 2020 y 2021 y no se encontró registro de los códigos CIE10: **D473** Trombocitemia Esencial, **D752** Trombocitosis Esencial ni **C945** Mielofibrosis Aguda, como causa básica ni como causa relacionada con probable defunción por NMPC.

Este grupo de enfermedades hematológicas no están priorizadas en Colombia dentro del grupo de enfermedades malignas dada su baja frecuencia. Sin embargo, en el reporte: "Situación del Cáncer en la Población Adulta Atendida en el SGSSS de Colombia 2021" (periodo de corte 2 de enero de 2020 a 1 de enero de 2021), la Cuenta de Alto Costo incluyó la subcategoría de "Mieloproliferativo Crónico" (sin aclaración de los códigos CIE10 que agrupa), con 59 casos nuevos reportados para el año 2020 y 670 casos prevalentes.

Se resalta que en el reporte: "Situación del Cáncer en la Población Adulta Atendida en el SGSSS de Colombia 2022" (periodo de corte 2 de enero de 2021 a 1 de enero de 2022), la subcategoría "Mieloproliferativo Crónico" con 60 casos nuevos reportados para el año 2021 y 850 casos prevalentes, si desglosó los códigos CIE10 agrupados lo que permitió conocer que 22 personas fueron reportadas como fallecidas con el código **D45** (Policitemia Vera), información que contrasta con los hallazgos encontrados en las bases de datos del DANE, (estadísticas vitales, defunciones años 2020 y 2021).

Por lo anteriormente expuesto, se identifica la necesidad de buscar consenso respecto a los códigos CIE10 correctos para registrar la información de las personas con diagnóstico de NMPC, por lo que, dentro del alcance de este modelo se espera dar respuesta a esta problemática con la asesoría de los expertos y las recomendaciones internacionales.

La validación clínica de pruebas como JAK2, MPL, CALR que permitan hacer un diagnóstico correcto de neoplasias mieloproliferativas crónicas en términos de sensibilidad, especificidad, precisión y reproducibilidad, exige también altos estándares de calidad de las pruebas, madurez de los procesos organizacionales y experticia del personal de laboratorio a cargo de la correcta interpretación.

Esta rigurosidad en el diagnóstico molecular de precisión es consecuente con importantes diferencias en el abordaje terapéutico, la estratificación del riesgo, el pronóstico y la supervivencia que se establece en cada una de las neoplasias mieloproliferativas crónicas. El rápido desarrollo de nuevas herramientas tecnológicas diagnósticas en genética ha favorecido el descubrimiento de nuevas mutaciones implicadas en la patogénesis de las neoplasias mieloproliferativas crónicas filadelfia negativo clásicas. La información derivada de los estudios clínicos sobre el curso de estas enfermedades ha llevado a nuevas clasificaciones; por ejemplo, el descubrimiento de mutaciones CALR en Trombocitemia Esencial, Mielofibrosis Primaria y distintas mutaciones del gen JAK2 (exón 12 y JACK2V617F).

La identificación de marcadores clonales adicionales en Mielofibrosis Primaria con impacto en la supervivencia, el reconocimiento de la Mielofibrosis Primaria prefibrótica temprana (pre-MFP) y el papel del hematocrito en la predicción de eventos durante el seguimiento de pacientes con Policitemia Vera, han marcado un gran salto en el abordaje de las Neoplasias Mieloproliferativas crónicas.

## 5. ESTRUCTURA DEL MODELO DE ATENCIÓN

---

...

El Modelo de atención está concebido siguiendo la ruta de atención del paciente, considerando la historia natural de la enfermedad y las recomendaciones de la evidencia científica, que, como buenas prácticas, soportan la obtención de los mejores resultados de valor para el paciente.

El Modelo de atención, que hemos denominado DAMESHEK en homenaje al Doctor William Dameshek, hematólogo estadounidense, quien en 1951 apropió por primera vez el término de

“**síndromes mieloproliferativos crónicos**”, describiendo este grupo de patologías que mostraban semejanzas en la evolución clínica, traza la atención integral y de alto desempeño, que en un enfoque centrado en la persona deberán recibir los pacientes que padecen neoplasias mieloproliferativas crónicas filadelfia negativo, su familia y sus cuidadores.

Su construcción se basó en los principios de calidad que se muestran en la gráfica 1 y que describen los elementos fundamentales y necesarios para que, de manera transversal, integral y coordinada, se genere el máximo valor posible a los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas:

**Gráfica 2. Principios Modelo Dameshek.**



*Fuente: Elaboración propia equipo OES*

La construcción de los principios del **Modelo Dameshek** se estructuró considerando las guías de práctica clínica y la evidencia científica que se relaciona a continuación:

- NCCN New Guidelines for Myeloproliferative Neoplasms, version 1.2024, Dec 2023.
- British Journal of Hematology – Global Myeloproliferative neoplasms view.
- Guidance on Cancer Services – Improving Outcomes in Hematological Cancers. National Institute for Clinical Excellence (NICE).
- ESMO Guías de práctica clínica para diagnóstico, tratamiento y seguimiento de neoplasias mieloproliferativas crónicas BCR/ABL Negativa.
- Manual de recomendaciones, Neoplasias Mieloproliferativas crónicas filadelfia negativas. Grupo GEMFIN. 3ra edición 2020.

- European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms.
- WHO Myeloproliferative Neoplasms 2022 Classification (online version)
- IARC Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas (versión 3.2)

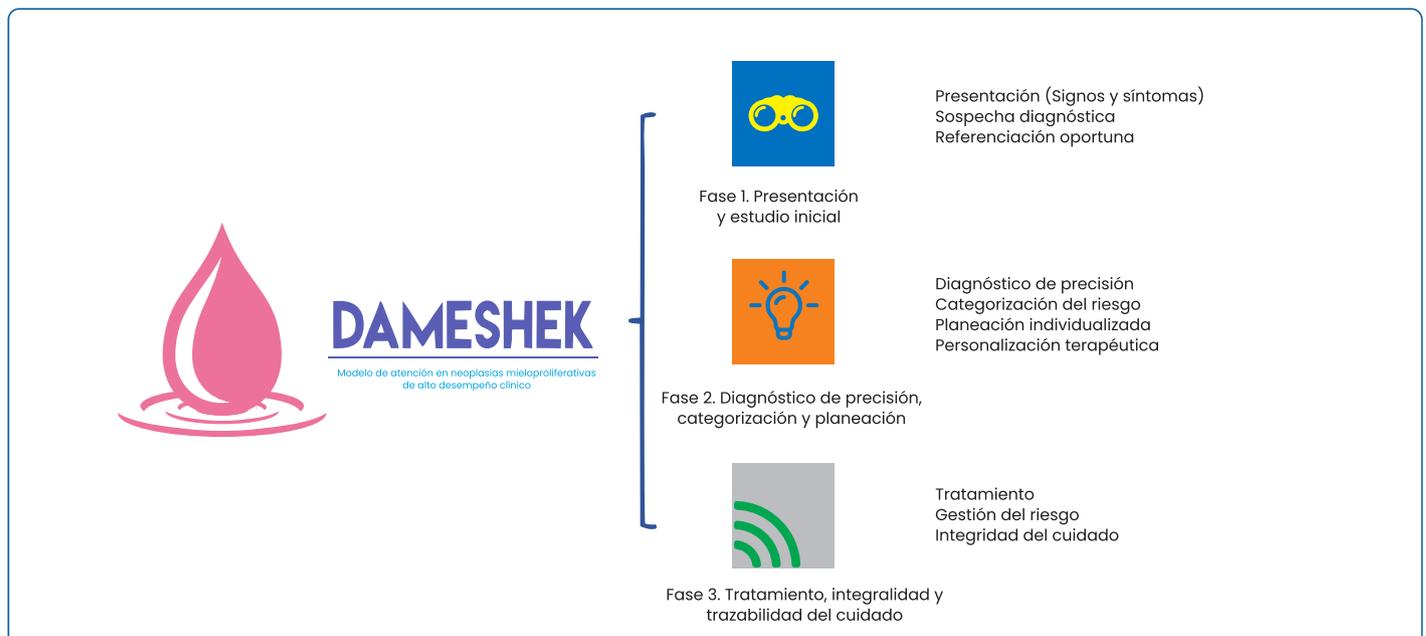
El Modelo de atención Dameshek se enmarca en las fases que se describen a continuación:

- + Presentación y estudio inicial.
- + Diagnóstico de precisión, categorización y planeación.
- + Tratamiento, integralidad y trazabilidad del cuidado.

La documentación de cada una de las fases del Modelo de Atención para NMPC se basa en las recomendaciones de evidencia científica, que fueron enriquecidas con una búsqueda específica para el propósito de la fase en la cadena de valor de la atención y con las recomendaciones de hematólogos y patólogos expertos y de amplia experiencia en el diagnóstico y manejo de pacientes con estas enfermedades.

En este enfoque cada fase tiene definido su propósito, los aspectos claves para el logro de este, el soporte de la evidencia científica disponible y en concordancia, una serie de recomendaciones a manera de estándares superiores de calidad, que permiten estructurar y estandarizar las acciones e intervenciones de los subprocesos que conforman cada fase, para facilitar el logro de los resultados en salud de las organizaciones que transforman la atención hacia procesos diferenciales de excelencia y desde la perspectiva del paciente y su familia, encaminado a superar sus expectativas y brindar acompañamiento continuo.

**Gráfica 3. Estructura del Modelo Dameshek.**



Fuente: Elaboración propia equipo OES

# 6. FASES DEL MODELO

...

## 6.1. FASE 1. PRESENTACIÓN Y ESTUDIO INICIAL

### Propósito

Promover la identificación temprana y la remisión oportuna de los pacientes con sospecha de NMPC a un nivel especializado de evaluación por Hematología, en pro de aportar valor a la calidad técnica del proceso, a la experticia que requiere la confirmación diagnóstica, y al inicio oportuno y efectivo de las intervenciones terapéuticas necesarias, en coherencia con las características individuales del paciente.



### Soporte de la evidencia.

Los pacientes con NMPC pueden estar asintomáticos al momento del diagnóstico y sólo tener esplenomegalia y/o alteraciones en el hemograma (eritrocitosis o trombocitosis aisladas). Sin embargo, cuando aumenta el hematocrito y/o el recuento de plaquetas, la mayoría de los pacientes desarrollan síntomas, que pueden ser inespecíficos y diferentes según el tipo de NMPC cromosoma filadelfia negativo que exprese cada paciente.

La Tabla resume los síntomas, signos de presentación inicial y los criterios de sospecha para las NMPC Ph (-) más comunes.<sup>3,7,8,9</sup>

Tabla 3. Presentación inicial NMPC Ph (-)

Presentación inicial NMPC Ph (-)	
NMPC Ph (-)	Presentación inicial
<b>Policitemia Vera (PV)</b>	<p><b>Síntomas:</b> El aumento de la masa de glóbulos rojos que caracteriza a la PV, contribuye a que se presente hiperviscosidad y trombosis. Las manifestaciones clínicas incluyen cefalea, mareos, alteraciones visuales, prurito acuagénico, malestar general, tinnitus, parestesia, dolor abdominal, pérdida de apetito, pérdida de peso, sangrado y síntomas relacionados con la trombosis que puede ser de localización atípica. (Un 15% de los pacientes con trombosis venosa portal y hasta un 50% de los pacientes con Budd-Chiari tienen la mutación de JAK2V617F).</p> <p><b>Hallazgos físicos:</b> pueden incluir hepatoesplenomegalia, plétora facial, tromboflebitis superficial, inyección conjuntival e hipertensión.</p> <p><b>Criterios de sospecha:</b> Está indicado confirmar/descartar PV cuando el hematocrito es &gt; 48% en mujeres y &gt; 49% en hombres, en ausencia de una patología pulmonar que lo explique. El incremento en el recuento eritrocitario y la coexistencia de leucocitosis y trombocitosis apoyan la sospecha. En pacientes con estos hallazgos e historia de trombosis el estudio debe realizarse de manera prioritaria.</p>

NMPC Ph (-)	Presentación inicial
<p><b>Trombocitemia Esencial (TE)</b></p>	<p><b>Síntomas:</b> varían desde una presentación asintomática hasta síntomas debidos a trombosis, sangrado y síntomas vasomotores. Los más comunes son cefalea, mareos, cambios visuales, parestesia y fatiga. La obstrucción microvascular que afecta los vasos de las extremidades distales puede causar eritromelalgia y gangrena. Pueden presentarse síntomas de accidente cerebrovascular debido a complicaciones tromboembólicas.</p> <p><b>Hallazgos físicos:</b> La mayoría de los pacientes no tendrán ningún hallazgo al examen físico, las organomegalias son raras en pacientes con TE.</p> <p><b>Criterios de sospecha:</b> la sospecha de ET, debe estar en el estudio de pacientes con evidencia de trombocitosis sostenida superior a <math>450 \times 10^9/L</math>, habiendo descartado trombocitosis secundarias.</p>
<p><b>Mielofibrosis (MF)</b></p>	<p><b>Síntomas:</b> La MF se caracteriza por hematopoyesis extramedular y fibrosis de la Médula ósea (MO). Los síntomas incluyen, síntomas constitucionales (pérdida de peso, sudoración, fiebre), plenitud postprandial o dolor abdominal, prurito, astenia, clínica hemorrágica o infecciosa.</p> <p><b>Hallazgos físicos:</b> El examen físico de un paciente con MFP suele ser normal, excepto por la presencia de esplenomegalia, que puede llegar a ser muy significativa. En casos diagnosticados en estadios avanzados, se puede evidenciar palidez mucocutánea y caquexia.</p> <p><b>Criterios de sospecha:</b> La sospecha de MF se da en el contexto de estudio de enfermedades hematológicas, ante la evidencia de signos, síntomas, esplenomegalia, anemia no atribuible a comorbilidades, leucocitosis <math>&gt; 11 \times 10^9/L</math> y aumento de los niveles de LDH sérica.</p>

Fuente: elaboración propia a partir de: Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas crónicas 3era edición 2020. Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas.

Thapa B, Fazal S, Parsi M, et al. Myeloproliferative Neoplasms. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.

Gerds AT, Gotlib J, Ali H, Bose P, Dunbar A, Elshoury A, George T<sup>1</sup>, Gundabolu K, Hexner E, Hobbs GS, Jain T, Jamieson C, Kaesberg PR, Kuykendall AT, Madanat Y, McMahon B, Mohan SR, Nadiminti KV, Oh S, Pardanani A, Podoltsev N, Rein L, Salit R, Stein BL, Talpaz M, Vachhani P, Wadleigh M, Wall S, Ward DC, Bergman MA, Hochstetler C. Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022.<sup>9</sup>

El estudio inicial, de las NMPC Ph (-) se da en el contexto del abordaje de enfermedades hematológicas y necesita el análisis de equipos especializados en esta disciplina.

No existe soporte de la evidencia sobre estrategias de prevención o tamización para las NMPC Ph (-), por lo que, la activación de la atención se da ante la presencia de signos síntomas o hallazgos paraclínicos de sospecha, según los criterios de la evidencia y que deben ser validados mediante revisión de extendido de sangre periférica.

Es un estándar de buena práctica la referenciación oportuna a un servicio de Hematología en pro de garantizar la calidad técnica en el proceso de diagnóstico, factor que favorece la obtención de los resultados de tratamiento esperados.

### **Aspectos Claves para el Modelo.**

En el enfoque de excelencia de un programa diferencial para los pacientes con NMPC Ph (-), el nivel directivo de las organizaciones de salud, responsable de la planeación estratégica del proceso integral de atención, debe orientar las acciones para definir, liderar y promover el diseño y despliegue de un modelo de atención que demuestre impacto en su oferta de valor, en la operación de los procesos de atención y en los resultados de salud y de satisfacción de pacientes, familia y cuidadores.

Este diseño debe considerar estrategias e intervenciones para estandarizar, organizar y optimizar los escenarios de puerta de entrada de los pacientes al programa, que permitan cumplir con el propósito de la Fase I del Modelo Dameshek (identificación y referenciación temprana y oportuna de los pacientes con sospecha de NMPC), lo cual se logra a través de:

- ⊕ Una adecuada definición, apropiación e identificación de los signos, síntomas y hallazgos paraclínicos que, según las guías de práctica clínica y la evidencia científica disponible, sugiera sospecha de NMPC.
- ⊕ Revisión en los laboratorios clínicos primarios de las muestras y resultados con hallazgos por fuera de los rangos de normalidad establecidos, según criterios por rangos de edad y puntos de corte definidos en la literatura para cada analito, que hagan sospechar anticipadamente una probable NMPC; además, dichos resultados deben ser entregados en tiempos óptimos de oportunidad.
- ⊕ Implementación de sistemas de alerta automáticos en los laboratorios, para notificar de manera directa al médico solicitante, cuando los resultados sugieran una sospecha significativa de NMPC.
- ⊕ Estandarización de los procesos de referencia, considerando las necesidades e individualidades de los pacientes con sospecha de NMPC garantizando para el paciente un acceso oportuno a evaluación y manejo por Hematología.
- ⊕ Brindar información al paciente y a su familia, que les de la orientación necesaria para garantizar el acceso a la evaluación por Hematología, lo que incluye información de documentación necesaria, asignación de cita, médico y/o equipo responsable, aspectos logísticos y administrativos, información sobre derechos, deberes e identificación y minimización de posibles barreras de acceso.

## Recomendaciones para el Modelo.

1. La organización debe contar con procesos de puerta de entrada estandarizados, en el marco de un programa de atención formalmente constituido, alineado a la estrategia y al gobierno clínico institucional.
2. Deben diseñarse y desplegarse estrategias de educación y entrenamiento a la comunidad médica y al resto de los profesionales de la salud relacionados con el proceso de atención, para reconocer los síntomas, signos potenciales, hallazgos paraclínicos que permiten activar la sospecha de NMPC, así como la adecuada codificación de estas enfermedades según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) vigente para el país.
3. La estrategia de educación al personal de laboratorios debe incluir los criterios definidos por la evidencia para la revisión de los resultados de laboratorio en pro de optimizar el proceso de alerta y priorizar la referenciación de los pacientes para el adecuado ejercicio diagnóstico que permita optimizar recursos y tiempo.
4. Deben diseñarse y desplegarse estrategias de educación y entrenamiento a la comunidad médica y al resto de los profesionales de la salud relacionados con el proceso de atención, incluyendo al personal de laboratorios, para reconocer los síntomas, signos potenciales y hallazgos paraclínicos, que permiten activar la sospecha de NMPC.
5. Incluir la socialización de los procesos, herramientas y canales definidos para el proceso de referenciación de pacientes con sospecha de malignidad hematológica.
6. Establecer un sistema de alerta, que permita activar desde los laboratorios clínicos o servicios de patología y biología molecular y genética, los procesos de atención, ante hallazgos compatibles con el diagnóstico de NMPC.
7. Conformación de una red especializada de atención para NMPC con sistemas de información y comunicación efectivos, que faciliten un proceso estandarizado de referenciación, en los tiempos óptimos de oportunidad definidos por la evidencia científica y que incluya intervenciones para minimizar las barreras de acceso al proceso de evaluación y diagnóstico por Hematología.
8. Estrategias de información, apoyo y acompañamiento al paciente, familia y cuidadores para minimizar las barreras de acceso, fomentar adherencia a los procesos de remisión, acceso y evaluación y mejorar la experiencia del paciente con el cuidado.

## Medición para el mejoramiento.

Para dar cumplimiento al propósito de mejoramiento del Modelo, se hace necesaria la articulación de los sistemas de información, para trazar la atención, generar indicadores para evaluar el desempeño de los procesos de educación, acceso y referenciación y documentar el impacto de las actividades y estrategias planteadas para la fase.

### Indicadores

- + Evaluación de los procesos de educación.
- + Proporción de cuadros hemáticos con resultados por fuera de los rangos de normalidad, direccionados a verificación y generación de alerta.
- + Proporción de ESP con resultados por fuera de los rangos de normalidad, direccionados a verificación y generación de alerta.
- + Oportunidad de referenciación (remisión a Hematología).
- + Oportunidad de la primera valoración por Hematología.
- + Porcentaje de pacientes con sospecha NMPC valorados por Hematología en los tiempos definidos por el Modelo.
- + Identificación de barreras de acceso al programa.
- + Evaluación de mejora de las intervenciones derivadas frente a las barreras identificadas.
- + Actualización periódica de los prestadores y servicios que conforman la red primaria de referencia y garantizan fluidez del proceso.

## 6.2. FASE 2. DIAGNÓSTICO DE PRECISIÓN, CATEGORIZACIÓN Y PLANEACIÓN

...

### Propósito

Estandarizar los procesos de individualización de la atención y de la evaluación por Hematología de los pacientes con sospecha de NMPC en torno al equipo interdisciplinario que debe participar y que permita realizar un diagnóstico completo, oportuno y de precisión. Confirmar el diagnóstico de NMPC cromosoma filadelfia negativo, con una correcta clasificación molecular de la enfermedad que favorezca la categorización de riesgo y la aplicación de escalas que correspondan y, en concordancia, hacer una planeación terapéutica personalizada que responda a las especificidades del paciente y su entorno, garantizando la efectividad, seguridad y también la eficiencia del proceso completo de atención.



La optimización de los procesos de diagnóstico debe permitir el ahorro de ineficiencias y desperdicios en salud por baja calidad o no rigurosidad en las pruebas confirmatorias a solicitar. Además, desde el punto de vista de registro de información, hacer una adecuada clasificación de este grupo de patologías de conformidad con la clasificación internacional de enfermedades vigente en Colombia, (Códigos CIE10), como valor diferencial de rigurosidad, especificidad, integralidad, que aporte valor a la calidad de la información y por ende a la mejor evaluación del impacto clínico y económico de las NMPC Ph (-) en la salud de la población del país.

### **Soporte de la evidencia.**

La actual clasificación de consenso internacional de Neoplasias Mieloides y Leucemias Agudas (2022 ICC Classification), agrupa las Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) dentro de las Neoplasias Mieloides, incluyendo la Leucemia Mieloide Crónica (BCR/ABL1+), la Leucemia neutrofílica crónica, Policitemia vera, Trombocitemia esencial, Mielofibrosis primaria, Leucemia eosinofílica crónica y otras no especificadas. Esta clasificación utiliza un enfoque multiparamétrico para definir con claridad cada una de las enfermedades, refinar los criterios de diagnóstico y facilitar la individualización, la definición de pronóstico y favorecer la construcción del mejor y más óptimo plan de tratamiento para los pacientes, eje central del propósito de esta fase del modelo. El consenso, actualiza la clasificación de la Organización mundial de la salud (OMS) e incorpora nuevos datos clínicos, pronósticos, morfológicos, inmunofenotípicos y genéticos, que deben ser considerados en la evaluación y que han surgido como resultado de los avances y conocimiento de las bases patogénicas de este grupo de enfermedades, de su relación con alteraciones moleculares y mutaciones específicas y cuyo perfil genómico tiene para el paciente implicaciones pronósticas.<sup>10</sup>

En este sentido, la evaluación de un paciente con sospecha de NMP debe permitir hacer un diagnóstico de precisión, que de manera holística englobe y considere las características clínicas y de carga de enfermedad, paraclínicas, morfológicas y moleculares con las que debuta cada paciente de manera individual, para confirmar con certeza el diagnóstico de NMPC Ph(-), la enfermedad específica (PV, TE, MFP), estratificar el riesgo, definir el pronóstico, las metas óptimas a alcanzar y el mejor abordaje de planeación terapéutica.

Los estudios iniciales deben incluir:<sup>3</sup>

- +** Examen físico, haciendo énfasis en búsqueda de visceromegalias.
- +** Antecedentes de eventos trombóticos y hemorrágicos, factores de riesgo cardiovascular, así como de transfusiones y uso de medicamentos.
- +** Carga de la enfermedad incluyendo alteraciones, compromiso funcional e impacto en la calidad de vida del paciente.

- + Pruebas de laboratorios con hemograma completo, examen microscópico diferencial del extendido de sangre periférica, panel metabólico completo con ácido úrico, deshidrogenasa láctica, pruebas de función hepática, nivel de eritropoyetina sérica (EPO) y estudios de hierro sérico.
- + Aspirado de médula ósea con tinción de hierro, la biopsia con tinciones de tricrómico y reticulina, y la citogenética de la médula ósea para distinguir con precisión las características morfológicas de los subtipos de enfermedad.

La tabla muestra las principales características morfológicas de la biopsia de médula ósea de las distintas NMPC cromosoma Filadelfia Negativo.

**Tabla 4. Características morfológicas en la BMO de las NMPC Ph (-)**

Características morfológicas en Biopsia de Médula Osea (BMO)	Policitemia Vera (inicial)	Trombocitemia Esencial	Mielofibrosis (prefibrótica)	Mielofibrosis (establecida)
Celularidad global	↑	N	↑↑	↑ / ↓
Granulopoyesis	↑	N	↑	↓
Eritropoyesis	↑	N	N / ↓	↓
Megacariocitos - Cantidad	↑	↑	↑	↑ / N
Megacariocitos - Paratrabeculares	Sí	No	Sí	Sí
Megacariocitos - Agregados	Laxos	Laxos	Densos	Densos
Megacariocitos - Tamaño	N / ↑	↑ / ↑↑	↑ y ↓	↑ y ↓
Megacariocitos - Relación N/C	N	N	↑	↑
Megacariocitos - Núcleos en "nube"	No	No	Sí	Sí
Megacariocitos - Núcleos en "asta de ciervo"	No	Sí	No	No
Megacariocitos - Núcleos hipercromáticos	No	No	Sí	Sí
Megacariocitos - Núcleos desnudos	No	No	Sí	Sí
Fibrosis	0-1	0-1	0-1	2-3

Fuente: Tomado y adaptado del Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas crónicas 3era edición 2020. Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas.

7

En el estudio de la biopsia de MO se debe establecer y documentar de forma detallada el grado de fibrosis, utilizando es el sistema de gradación propuesto por la OMS, como se describe en la siguiente tabla.

**Tabla 5. Sistema de gradación semicuantitativa de la Mielofibrosis (OMS\*)**

Grado	Descripción
MF-0	Reticulina lineal dispersa sin intersecciones (crossovers) que corresponde a la BMO normal
MF-1	Entramado laxo de reticulina con muchas intersecciones, especialmente en zonas perivasculares
MF-2	Aumento difuso y denso de la reticulina con amplias intersecciones, ocasionalmente con bandas focales de fibras gruesas principalmente consistentes con colágeno, y/o osteosclerosis focal.**
MF-3	Aumento difuso y denso de la reticulina con amplias intersecciones y haces gruesos de fibras gruesas consistentes con colágeno, por lo general asociado con osteosclerosis.**

\*La densidad de fibras debería determinarse sólo en áreas hematopoyéticas.

\*\*Se recomienda una tinción adicional de tricrómico en los grados MF-2 y MF-3.

Fuente: Tomado del Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas crónicas 3era edición 2020. Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas.

Los estudios moleculares son un pilar fundamental del diagnóstico de precisión de las NMP. Deben realizarse pruebas específicas que permitan detectar transcripciones BCR/ABL1 y excluir el diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica.

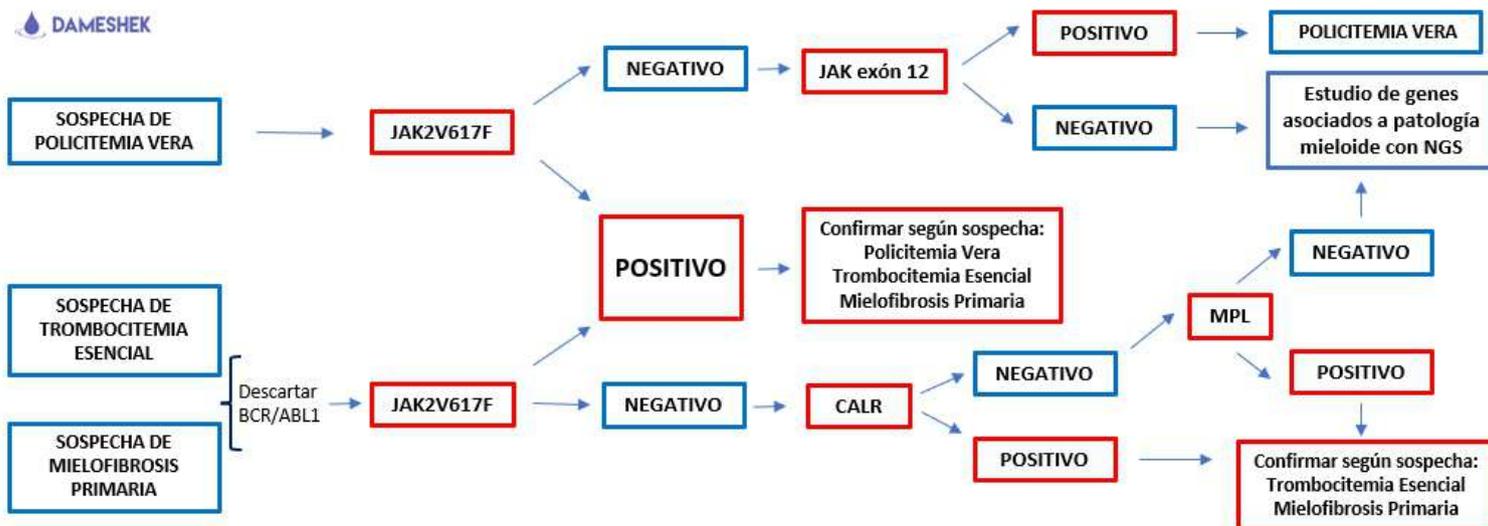
Dado que las alteraciones genéticas en las NMPC son, en general, excluyentes entre sí, la caracterización molecular se realiza de forma secuencial siguiendo el algoritmo para el diagnóstico molecular de las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativo que se muestra en la gráfica. Se deben realizar pruebas para detectar mutaciones JAK2 V617F, si esta prueba es negativa, se deben realizar pruebas moleculares para mutaciones CALR y MPL, especialmente en pacientes con sospecha de TE y MFP, y estudio de la mutación del exón 12 de JAK2 en aquellos con sospecha de PV y resultados negativos para la mutación JAK2 V617F.

Además de las mutaciones conductoras (drivers), en los genes JAK2, CALR y MPL, hay otras mutaciones que se están empezando a determinar gracias a la generalización de los estudios de secuenciación de nueva generación (NGS) que se denominan mutaciones cooperantes (passenger). En las NMPC estas mutaciones somáticas intervienen en los mecanismos de corte y empalme del ARN, en la transcripción, en la transducción de señales o en la reparación del ADN, pueden ocurrir en los mismos clones que las mutaciones conductoras o en otros diferentes y desempeñan un papel importante en el fenotipo de la enfermedad, pudiendo contribuir en la heterogeneidad que se muestra en el momento del diagnóstico, en la progresión de la enfermedad y en la variabilidad de la respuesta al tratamiento. Por este motivo, la introducción de las técnicas de NGS en la práctica clínica es fundamental para la correcta identificación de mutaciones genéticas clínicamente importantes en el diagnóstico, estratificación de riesgo, monitorización de enfermedad mínima residual (EMR) y desarrollo de terapias diana en las NMP.

La guía de la NCCN (versión 3.2022), propone como alternativa, utilizar como parte del estudio inicial en todos los pacientes el panel de secuenciación multigénica (NGS), que incluye JAK2, CALR y MPL y demás mutaciones cooperantes para establecer el perfil genómico y definir el pronóstico mutacional.<sup>9</sup>

El Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negativo<sup>7</sup>, propone el siguiente algoritmo diagnóstico, respecto a las pruebas de biología molecular necesarias para confirmar el diagnóstico de precisión de este grupo de neoplasias:

## Algoritmo 1. Técnicas de biología molecular en el diagnóstico de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativo



Fuente: Tomado y adaptado del Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas crónicas 3era edición 2020. Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas.<sup>7</sup>

Las Guías NCCN recomiendan el uso de pruebas JAK2 V617F altamente sensibles (nivel sensibilidad <1%), CALR y MPL (nivel de sensibilidad 1 a 3%) y en casos negativos considerar la búsqueda de mutaciones atípicas JAK2 o MPL.

Como lo enfatiza la Guía de práctica clínica para diagnóstico, tratamiento y seguimiento de neoplasias mieloproliferativas crónicas BCR/ABL negativas de ESMO<sup>3</sup>, no es aceptable utilizar la etiqueta de diagnóstico genérico de 'NMPC' (Código CIE-10 **D471** Enfermedad Mieloproliferativa Crónica), salvo durante la Fase uno del Modelo Dameshek, donde al paciente se le sospecha una NMPC, se ha realizado la prueba de reordenamiento molecular del gen BCR-ABL que confirmó cromosoma Filadelfia negativo y se encuentra en espera de estudios de patología para la adecuada clasificación del tipo específico de NMPC.

El diagnóstico debe ser específico y debe además reflejarse en la codificación del subtipo de la enfermedad, utilizando los códigos del sistema internacional de clasificación de enfermedades vigente en Colombia (CIE-10), o los códigos de la clasificación internacional de enfermedades oncológicas (versión 3.2) para determinar la rigurosidad que requiere el área de hematopatología, tal como se muestra en la siguiente tabla. No hay en la clasificación actual un código específico para MF, por lo cual hay una alta heterogeneidad en el registro y se recomienda utilizar de manera estandarizada el código **C944**.

Código CIE-O 3.2	Descripción código CIE- O 3.2	Código CIE-10	Descripción código CIE-10
9950/3	Policitemia Vera	D45X	Policitemia Vera
9962/3	Trombocitemia Esencial	D473	Trombocitemia Esencial
	Trombocitemia esencial (hemorrágica)		
	Trombocitemia hemorrágica idiopática		
	Trombocitosis esencial, Trombocitemia primaria		
9961/3	Mielofibrosis Primaria	C944	Panmielosis Aguda
	Metaplasia mieloide agnogénica		
	Mielofibrosis crónica idiopática		
	Mieloesclerosis megacariocítica		
	Mielofibrosis como resultado de enfermedad MP		
	Mielofibrosis con metaplasia mieloide		
	Mieloesclerosis con metaplasia mieloide		

Tabla 6. Fuente: Elaboración propia a partir de las recomendaciones del equipo de codificación en enfermedades hematológicas malignas de la IARC (International Agency for Research on Cancer) OMS, Nov 2023.

Con los resultados de la evaluación, la confirmación del subtipo de NMPC debe hacerse con base en los criterios actualizados de la OMS, que se muestran en las tablas.

### Tabla 7. Criterios Diagnósticos para Policitemia Vera OMS 2022

Criterios Mayores
1. Concentración de Hemoglobina elevada (>16,5g/dL en hombres y >16g/dL en mujeres), o hematocrito elevado (>49% en hombres y >48% en mujeres), o incremento de la masa de glóbulos rojos (>25% por encima de la media del valor normal estimado).
2. Hiper celularidad (ajustado por edad) en <b>*biopsia de médula ósea</b> con proliferación trilineal (panmielosis), incluye eritrocitosis y granulocitosis e incremento pleomórfico megacariocítico, sin atipia.
3. Presencia de mutación JAK2 V617F o JAK2 exon 12.
Criterio Menor
Niveles de eritropoyetina sérica subnormales.
<b>*Biopsia de médula ósea</b> puede no requerirse en pacientes con eritrocitosis absoluta sostenida (concentración de hemoglobina >18,5g/dL en hombres o >16,5g/dL en mujeres y valores de hematocrito >55,5% en hombres o >49,5% en mujeres) y la presencia de mutación JAK2 V617F o JAK 2 exon 12.

Fuente: Khoury JD, et al. *Leukemia* 2022;36:1703-1719.<sup>11</sup>

El diagnóstico de Policitemia Vera requiere la presencia de los 3 criterios mayores o 2 criterios mayores y el criterio menor.

## Tabla 8. Criterios Diagnósticos para Trombocitosis Esencial OMS 2022

Criterios Mayores
1. Conteo de Plaquetas >450.000/L .
2. Biopsia de médula ósea con proliferación principalmente del linaje megacariocítico, con un mayor número de megacariotitos agrandados, maduros, con núcleos hiperlobulados en forma de cuerno de ciervo, baja frecuencia de grupos densos de megacariocitos*; desviación a la izquierda de la granulopoyesis o eritropoyesis, sin fibrosis de médula ósea relevante.
3. No se cumplen criterios diagnósticos para BCR/ABL LMC, PV, MFP u otras neoplasias mieloides.
4. Mutaciones JAK2, CARL o MPL.
Criterio Menor
Presencia de marcadores clonales (evaluados por citogenética o técnica NGS), o ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva.
*El aumento de grupos densos (>6 células) acompañado de proliferación granulocítica es un signo morfológico de Pre-Mielofibrosis Primaria.

Fuente: Khoury JD, et al. *Leukemia* 2022;36:1703-1719.

Se confirma Trombocitemia esencial ante la presencia de los 4 criterios mayores o 3 criterios mayores y el criterio menor.

El diagnóstico de MFP requiere cumplir los tres criterios mayores y al menos un criterio menor, ver tablas. El diagnóstico de MF post-PV o MF post-ET se basa en los criterios de diagnóstico IWG-MRT de 2008 y requiere la documentación de un diagnóstico previo de PV o ET según lo definido por los criterios de la OMS y el desarrollo de MF con el grado de fibrosis de la médula ósea 2 a MF3 (o 3-4, dependiendo de la escala) y al menos 2 criterios menores.

## Tabla 9. Criterios Diagnósticos de la OMS para MFP Prefibrótica

CRITERIOS MAYORES (Se requiere la presencia de todos ellos)
1. Biopsia medular con proliferación de megacariocitos atípicos, sin fibrosis reticulínica >grado 1* con incremento en la celularidad medular ajustada según la edad, proliferación granulocítica y con disminución de la eritropoyesis en muchos casos.
2. No cumplir los criterios de la OMS para LMC BCR-ABL1+, PV, TE, síndromes mielodisplásicos u otras neoplasias mieloides
3. Demostración de mutación de JAK, CALR o MPL o, en ausencia de estas mutaciones, presencia de otro marcador clonal** o ausencia de leve fibrosis reticulínica medular reactiva***
CRITERIOS MENORES (Se requiere al menos 1 confirmado en 2 determinaciones consecutivas)
a. Anemia no atribuible a comorbilidad
b. Leucocitosis > 0 = 11 x 10 <sup>9</sup> /L
c. Esplenomegalia palpable
d. Aumento del nivel de LDH sérica por encima del valor superior normal de referencia para cada centro

\*Ver Tabla 5, \*\*En ausencia de cualquiera de las tres mutaciones clonales mayores, la búsqueda de otras mutaciones asociadas a neoplasias mieloides (Como ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1), ayuda a determinar la naturaleza clonal de la enfermedad. \*\*\*Fibrosis reticulínica leve (grado 1) secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otro trastorno inflamatorio crónico, tricoleucemia u otra neoplasia linfóide, cáncer metastásico o mielopatía tóxica (crónica).

Fuente: Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas crónicas 3era edición 2020. Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas.<sup>7</sup>

**Tabla 10. Criterios Diagnósticos de la OMS para MFP Fibrótica**

<b>CRITERIOS MAYORES (Se requiere la presencia de todos ellos)</b>
1. Biopsia medular con proliferación de megacariocitos atípicos, acompañada de fibrosis reticulínica y/o colágena grados 2 o 3*.
2. No cumplir los criterios de la OMS para LMC BCR-ABL1+, PV, TE, síndromes mielodisplásicos u otras neoplasias mieloides**
3. Demostración de mutación de JAK, CALR o MPL o presencia de otro marcador clonal*** o ausencia o leve fibrosis reticulínica medular reactiva****
<b>CRITERIOS MENORES (Se requiere al menos 1, confirmado en 2 determinaciones consecutivas)</b>
a. Anemia no atribuible a comorbilidad
b. Leucocitosis $> 11 \times 10^9/L$
c. Esplenomegalia palpable
d. Aumento del nivel de LDH sérica por encima del valor superior normal de referencia para cada centro
e. Síndrome leucoeritroblástico en sangre periférica

\*Ver Tabla 5, \*\*Algunas neoplasias mieloproliferativas crónicas pueden presentarse con monocitosis o desarrollarla durante el curso de la enfermedad, estos casos pueden simular una leucemia mielomonocítica crónica (LMMC); en estos raros casos una historia previa de NMPC excluye LMMC, mientras que la presencia de características típicas de NMPC en la médula ósea y/o las mutaciones clonales mayores (JAK2, CALR o MPL), van más a favor del diagnóstico de NMPC que de LMMC. \*\*\*En ausencia de cualquiera de las tres mutaciones clonales mayores, la búsqueda de otras mutaciones asociadas a neoplasias mieloides (Como ASXL1, EZH2, TET2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1), ayuda a determinar la naturaleza clonal de la enfermedad. \*\*\*\*Fibrosis reticulínica leve (grado 1) secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otro trastorno inflamatorio crónico, tricoleucemia u otra

Fuente: Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas crónicas 3era edición 2020.  
Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas.

Una vez confirmado el diagnóstico específico y la clasificación genómica, y en aras de planear un tratamiento que responda a las necesidades individuales del paciente, la evidencia científica recomienda categorizar al paciente de acuerdo con los riesgos asociados a la enfermedad, utilizando sistemas de puntuación pronóstica validados, que estratifican el riesgo según la probabilidad de que los pacientes desarrollen complicaciones trombóticas (énfasis en ET y PV) y la predicción de supervivencia general (IPSS, DIPSS, DPSS plus), este último de relevancia en MFP dado que la mediana de supervivencia es de 6 años, con un rango de 2 a 10 años.<sup>13,14,15</sup>

La tabla muestra los modelos de estratificación de riesgo para las NMPC Ph (-) clásicas.

**Tabla 11. Clasificación del riesgo NMPC Ph (-)**

<b>Policitemia Vera (PV)</b>	<b>Presentación inicial</b>
<b>Modelo Pronóstico</b>	<b>Grupos de riesgo y relevancia clínica.</b>
<p>Puntuación de trombosis convencional (recomendaciones europeas de LeukemiaNet).</p> <p>Al menos 1 de los siguientes factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Edad <math>\geq 60</math> años.</li> <li>➤ Trombosis previa.</li> </ul>	<p><b>Riesgo bajo:</b> edad <math>&lt; 60</math> años Y sin antecedentes de trombosis, es decir, sin factores de riesgo.</p> <p><b>Alto riesgo:</b> edad <math>\geq 60</math> años y/o antecedentes de trombosis, es decir, al menos 1 factor de riesgo.</p> <p>Los pacientes de bajo riesgo deben recibir dosis bajas de aspirina y se someterse a flebotomías periódicas para mantener el hematocrito <math>&lt; 45\%</math>. Los pacientes de alto riesgo deben recibir también un tratamiento citorreductor.</p>

**Tabla 11. Clasificación del riesgo NMPC Ph (-)**

Policitemia Vera (PV)	
Modelo Pronóstico	Grupos de riesgo y relevancia clínica.
<p><b>IPSS para la supervivencia general en PV.</b></p> <p>Factores de riesgo (peso):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Edad ≥67 años (5 puntos).</li> <li>➤ Edad 57-66 años (2 puntos).</li> <li>➤ Recuento de leucocitos ≥15 × 10<sup>9</sup>/L (1 punto).</li> <li>➤ Trombosis venosa previa (1 punto).</li> </ul>	<p><b>Riesgo bajo:</b> 0 (supervivencia media, 28 años).</p> <p><b>Riesgo intermedio:</b> 1-2 puntos (mediana de supervivencia, 19 años).</p> <p><b>Riesgo alto:</b> ≥3 puntos (mediana de supervivencia, 11 años).</p>
Trombocitemia Esencial (ET)	
Modelo Pronóstico	Grupos de riesgo y relevancia clínica.
<p>Puntuación convencional para la predicción de complicaciones vasculares (recomendaciones europeas de LeukemiaNet).</p> <p>Al menos 1 de los siguientes factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Edad ≥60 años.</li> <li>➤ Trombosis o hemorragia importante previa.</li> <li>➤ Recuento de PLT ≥1500 × 10<sup>9</sup>/L.</li> </ul>	<p><b>Riesgo bajo:</b> edad &lt;60 años y sin antecedentes de trombosis o hemorragia importante y recuento de PLT &lt;1500 × 10<sup>9</sup>/L, es decir, ninguno de los 3 factores de riesgo principales.</p> <p><b>Alto riesgo:</b> edad ≥60 años y/o antecedentes de trombosis o hemorragia importante y/o recuento de PLT ≥1500 × 10<sup>9</sup>/L, es decir, al menos 1 de los 3 factores de riesgo principales.</p> <p><i>Mientras que a los pacientes de bajo riesgo simplemente se les realiza un seguimiento (solo observación) o se les administra aspirina en dosis bajas, a los pacientes de alto riesgo se les administra un tratamiento citorreductor más aspirina en dosis bajas.</i></p>
<p><b>IPSET-trombosis</b> (Puntuación Internacional de Pronóstico para ET: estima el riesgo de trombosis).</p> <p>Factores de riesgo (peso):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Edad ≥60 años (1 punto).</li> <li>➤ Trombosis previa (2 puntos).</li> <li>➤ Factores de riesgo cardiovascular (1 punto).</li> <li>➤ Mutación JAK2 (V617F) (2 puntos).</li> </ul>	<p><b>Riesgo bajo:</b> 0-1 punto (probabilidad de eventos trombóticos: 1,03% de pacientes/año).</p> <p><b>Riesgo intermedio:</b> 2 puntos (2,35% de pacientes/año).</p> <p><b>Riesgo alto:</b> ≥3 puntos (3,56% de pacientes/año).</p> <p><i>Posibles implicaciones terapéuticas: (1) la observación sola puede ser adecuada en pacientes sin factores de riesgo; (2) se debe utilizar aspirina en dosis bajas en todos los pacientes con JAK2 (V617F) y/o factores de riesgo cardiovascular; (3) los pacientes mayores (≥60 años) sin factores de riesgo adicionales pueden no necesitar un tratamiento citorreductor; (4) por el contrario, se puede considerar un tratamiento citorreductor en pacientes más jóvenes (&lt;60 años) con ET con mutación JAK2 y factores de riesgo cardiovascular concomitantes, incluso en ausencia de trombosis previa.</i></p>
<p><b>IPSET</b> (Puntuación Internacional de Pronóstico para ET: predice la supervivencia).</p> <p>Factores de riesgo (peso):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Edad ≥60 años (2 puntos).</li> <li>➤ Trombosis previa (1 punto)</li> <li>➤ Recuento de leucocitos &gt;11 × 10<sup>9</sup>/L (1 punto).</li> </ul>	<p><b>Riesgo bajo:</b> 0 (no se alcanza la mediana de supervivencia).</p> <p><b>Riesgo intermedio:</b> 1-2 puntos (mediana de supervivencia, 24,5 años).</p> <p><b>Riesgo alto:</b> 3-4 puntos (mediana de supervivencia, 13,8 años).</p>

## Mielofibrosis Primaria (MFP)

### Modelo Pronóstico

### Grupos de riesgo y relevancia clínica.

<p><b>IPSS.</b></p> <p>Factores de riesgo (peso):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Edad &gt;65 años (1 punto).</li> <li>➤ Síntomas constitucionales (1 punto).</li> <li>➤ Hemoglobina &lt;10 g/dL (1 punto).</li> <li>➤ Recuento de leucocitos &gt;25 × 10<sup>9</sup>/L (1 punto).</li> <li>➤ Blastos circulantes ≥1% (1 punto).</li> </ul>	<p><b>Riesgo bajo:</b> 0 (mediana de supervivencia, 11,3 años).  <b>Riesgo intermedio-1:</b> 1 punto (7,9 años).  <b>Riesgo intermedio-2:</b> 2 puntos (4,0 años).  <b>Riesgo alto:</b> ≥3 puntos (2,3 años).</p> <p>IPSS estima la supervivencia en el momento del diagnóstico.</p>
<p><b>DIPS.</b></p> <p>Factores de riesgo (peso):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Edad &gt;65 años (1 punto).</li> <li>➤ Síntomas constitucionales (1 punto).</li> <li>➤ Hemoglobina &lt;10 g/dL (2 puntos).</li> <li>➤ Recuento de glóbulos blancos &gt;25 × 10<sup>9</sup>/L (1 punto).</li> <li>➤ Blastos circulantes ≥1% (1 punto).</li> </ul>	<p><b>Riesgo bajo:</b> 0 (supervivencia media, &gt;20 años).  <b>Riesgo intermedio-1:</b> 1-2 puntos (14,2 años).  <b>Riesgo intermedio-2:</b> 3-4 puntos (4,0 años).  <b>Riesgo alto:</b> 5-6 puntos (1,5 años).</p> <p>DIPSS se puede aplicar en cualquier momento durante el curso clínico.</p>
<p><b>DIPSS-plus.</b></p> <p>Factores de riesgo (peso):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Puntuación DIPSS (DIPSS bajo = 0, DIPSS int-1 = 1 punto, DIPSS int-2 = 2 puntos, DIPSS alto = 3 puntos).</li> <li>➤ Necesidad de transfusión de glóbulos rojos (1 punto).</li> <li>➤ Recuento de PLT &lt;100 × 10<sup>9</sup>/L (1 punto).</li> <li>➤ Cariotipo desfavorable* (1 punto).</li> </ul>	<p><b>Riesgo bajo:</b> 0 (supervivencia media, 15 años).  <b>Riesgo intermedio-1:</b> 1 punto (6,6 años).  <b>Riesgo intermedio-2:</b> 2-3 puntos (2,9 años).  <b>Riesgo alto:</b> 4-6 puntos (1,3 años).</p> <p>DIPSS-plus se puede aplicar en cualquier momento durante el curso clínico.</p>

Fuente: Tomado, traducido y adaptado de Rumi E; Cazzola M. Blood, Vol 129, number 6. Classical myeloproliferative Neoplasms, pag 680-692.<sup>15</sup>

Es importante considerar dentro de la evaluación inicial, la carga de la enfermedad y todos los factores que pueden afectar la calidad de vida del paciente incluyendo comorbilidades, antecedentes trombóticos o hemorrágicos previos, toxicidad medicamentosa, la carga de la atención médica, la carga financiera relacionada con la enfermedad, capacidad laboral o discapacidad médica y afectación o compromiso psicoemocional.

Es importante considerar el mayor riesgo que aportan las mutaciones adversas en la estratificación del riesgo pronóstico en TE, PV y MFP, que puede calcularse, según las Guías NCCN versión 1.2024 con el IPSS mejorado por mutación (MIPSS) tal como se resume en la tabla 12.

**Tabla 12. Estratificación de riesgo pronóstico con IPSS mejorado por mutación (MIPSS)**

<b>Policitemia Vera (PV)</b>	
<b>Variables Pronósticas</b>	<b>Puntos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Historia de Trombocitosis.</li> <li>➤ Recuento de leucocitos <math>\geq 15 \times 10^9/L</math>.</li> <li>➤ Edad <math>\geq 67</math> años.</li> <li>➤ Mutaciones adversas (SRSF2).</li> </ul>	<p>1 punto.</p> <p>1 punto.</p> <p>2 puntos.</p> <p>3 puntos.</p>
<p><b>MIPSS-PV</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Riesgo Bajo.</li> <li>➤ Riesgo Intermedio.</li> <li>➤ Riesgo Alto.</li> </ul>	<p>0-1 puntos.</p> <p>2-3 puntos.</p> <p><math>&gt;= 4</math> puntos.</p>
<b>Trombocitemia Esencial (ET)</b>	
<b>Variables Pronósticas</b>	<b>Puntos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Sexo masculino.</li> <li>➤ Recuento de leucocitos <math>\geq 11 \times 10^9/L</math>.</li> <li>➤ Mutaciones adversas (SRSF2, SF3B1, U2AF1, TP53).</li> <li>➤ Edad <math>\geq 60</math> años.</li> </ul>	<p>1 punto.</p> <p>1 punto.</p> <p>2 puntos.</p> <p>4 puntos.</p>
<p><b>MIPSS-ET</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Riesgo Bajo.</li> <li>➤ Riesgo Intermedio.</li> <li>➤ Riesgo Alto.</li> </ul>	<p>0-1 punto.</p> <p>2-4 puntos.</p> <p><math>&gt;= 6</math> puntos.</p>
<b>Mielofibrosis Primaria (MFP)</b>	
<b>Variables Pronósticas</b>	<b>Puntaje</b>
<p><b>MIPSS-70 para pacientes con MFP <math>\leq 70</math> años</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hemoglobina <math>&lt; 10</math> g/dL (1 punto).</li> <li>➤ Leucocitos <math>&gt; 25 \times 10^9/L</math> (2 puntos).</li> <li>➤ Plaquetas <math>&lt; 100 \times 10^9/L</math> (2 puntos).</li> <li>➤ Blastos circulantes <math>\geq 2\%</math> (1 punto).</li> <li>➤ Fibrosis médula ósea grado <math>\geq 2</math> (1 punto).</li> <li>➤ Síntomas constitucionales (1 punto).</li> <li>➤ CALR tipo1 no mutado (1 punto).</li> <li>➤ Mutación de alto riesgo molecular* (1 punto).</li> <li>➤ <math>\geq 2</math> Mutaciones de alto riesgo molecular* (2 puntos).</li> </ul>	<p><b>Grupos de Riesgo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo Bajo 0-2 puntos.</li> <li>• Intermedio 2-4 puntos.</li> <li>• Riesgo Alto <math>\geq 5</math> puntos.</li> </ul>
<p><b>MIPSS-70+ para pacientes con MFP <math>&gt; 70</math> años</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Anemia severa (Hb <math>&lt; 8</math> g/dL en mujeres y <math>&lt; 9</math> g/dL en hombres) (2 puntos).</li> <li>➤ Anemia moderada (Hb 8 a 9.9 g/dL en mujeres y</li> </ul>	<p><b>Grupos de Riesgo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Muy Bajo 0 puntos.</li> <li>• Bajo 1-2 puntos.</li> <li>• Intermedio 3-4 puntos.</li> </ul>

- 9 a 10.9 g/dL en hombres) (1 punto).
- Blastos circulantes  $\geq 2\%$  (1 punto).
- Síntomas constitucionales (2 puntos).
- Ausencia CALR tipo1 no mutado (2 puntos).
- Mutación de alto riesgo molecular\* (2 puntos).
- $\geq 2$  Mutaciones de alto riesgo molecular\* (3 puntos).
- Cariotipo desfavorable (3 puntos).
- Cariotipo de muy alto riesgo (4 puntos).

- Alto 5-8 puntos
- Muy Alto  $\geq 9$  puntos

*Fuente: Tomado, adaptado y traducido de NCCN New Guidelines for Myeloproliferative Neoplasms, version 1.2024, December 21, 2023. \*Mutaciones de alto riesgo molecular: Presencia de mutación en cualquiera de los siguientes genes: ASXL1, EZH2, SRSF2 ó IDH1 / 2.*

### Aspectos Claves para el Modelo.

El Modelo de atención Dameshek en su fase de confirmación diagnóstica de precisión, de categorización del riesgo individual y del pronóstico de complicaciones según esa clasificación, debe tener un enfoque de excelencia para los pacientes y sus familias, que exige el compromiso con la alta calidad del nivel estratégico de las instituciones de alta complejidad que ofertan servicios de hematología, patología y biología molecular entre otros.

Teniendo como soporte las recomendaciones de la evidencia científica, un programa diferencial para la atención de pacientes con NMPC Ph (-) debe considerar estrategias e intervenciones que estandaricen el proceso de diagnóstico en el marco de una evaluación holística multidimensional, en torno a un equipo interdisciplinario que articule los diferentes actores, servicios, escenarios y disciplinas de atención para garantizar un diagnóstico de precisión que permita confirmar el diagnóstico, hacer una correcta clasificación de la enfermedad (subtipos), categorizar o estratificar el riesgo, individualizar la atención y generar en concordancia un plan de tratamiento que responda a las necesidades y pronóstico del paciente, familia y cuidadores. Lo anterior requiere:

- ➕ Apropriación y revisión periódica de las recomendaciones y algoritmos para el adecuado diagnóstico clínico, paraclínico, morfológico, citogenético y molecular.
- ➕ Integrar un equipo multidisciplinario que incluya, como equipo "core" al Hematólogo, hematopatólogo, al equipo especializado del laboratorio de citogenética y biología molecular y servicios complementarios para la atención integral como trabajo social, psicología, nutrición, enfermería y equipo de cuidado paliativo.

- ⊕ La planeación estratégica del proceso integral de diagnóstico completo y correcto debe incluir todo el equipamiento del laboratorio, de patología y biología molecular con pruebas de alta sensibilidad y protocolos estandarizados de procesamiento (preanalítica y analítica), lectura, confirmación y emisión de resultados precisos, sin variabilidad y oportunos que garanticen la aplicación de los algoritmos y criterios de diagnóstico y la adecuada toma de decisiones.
- ⊕ La oferta de valor agregado debe contar con la suficiencia de recursos tecnológicos e informáticos que permitan llevar la traza de los tiempos de toma y procesamiento de muestras y emisión de resultados; la experticia del recurso humano en salud como otro insumo indispensable para acortar tiempo y costos asociados a la no calidad o a los reprocesos por diagnóstico incorrecto, incompleto o impreciso, también debe ser un factor diferencial del Modelo de atención.
- ⊕ Evaluar al paciente siguiendo las recomendaciones de la evidencia científica en un enfoque holístico que permita individualizar las condiciones específicas del paciente, garantizando un diagnóstico preciso en el menor tiempo posible y una categorización correcta del riesgo de los pacientes que son captados por el programa en la fase uno, para lo cual se debe:
  - Aplicar con rigurosidad los criterios diagnósticos que proporciona la evidencia científica más reciente disponible, y que permita clasificar correctamente las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas, cromosoma Filadelfia (BCR/ABL) negativo, en Policitemia Vera, Trombocitemia Esencial y Mielofibrosis Primaria (variantes pre fibrótica o fibrótica).
  - Apropiar y adoptar las herramientas dadas por la evidencia científica para estratificar el riesgo, evaluar la carga de enfermedad, la calidad de vida e identificar las necesidades del paciente de manera sistemática y estandarizada.
  - Integrar al sistema de información, las diferentes fuentes procedentes de laboratorio de patología, de biología molecular e historia clínica electrónica que permita al médico tratante reunir toda la documentación necesaria para diagnosticar, estratificar, estimar el pronóstico correcto a cada caso, en tiempos de oportunidad óptimos y hacer una adecuada codificación de la enfermedad, utilizando códigos definidos por la codificación CIE vigente, que permita trazar la atención y llevar registros de manera adecuada.

- ⊕ Documentar y socializar cada subproceso de la fase diagnóstica que permita dar celeridad a la toma de decisiones (asignación de citas, generación de nuevas órdenes, etc), que propendan por concretar el diagnóstico correcto y la categorización del riesgo en el menor tiempo posible, garantizando un acceso oportuno a evaluación y planeación terapéutica por Hematología.
- ⊕ Semaforizar los puntos críticos del proceso de atención para cada enfermedad del grupo de NMPC Ph (-), que permita alertar y, en consecuencia, actuar con mayor rapidez cuando el caso clínico así lo requiera.
- ⊕ Sensibilizar, capacitar y evaluar permanentemente al talento humano en salud en la calidad de registro de la información clínica, que permita asegurar que los datos registrados son confiables, correctos y completos y por ende permiten tomar decisiones con menor grado de incertidumbre.
- ⊕ Mantener informado al paciente, cuidador y familiares sobre el diagnóstico realizado, los cuidados y recomendaciones generales, aclara las dudas, brindar calidez en el trato, y resaltar en sus deberes desde el autocuidado y el seguimiento a las recomendaciones dadas, para mejorar la adherencia al manejo integral que se defina y garantizar un seguimiento regular.

## Recomendaciones para el Modelo

1. Establecer procesos estandarizados en torno a un abordaje interdisciplinario articulado para la evaluación y diagnóstico de los pacientes con sospecha de NMPC en el marco de un programa estructurado, integral y centrado en el paciente, que incluya un plan protocolizado de diagnóstico, soportado en la mejor evidencia científica, que permita implementar los algoritmos de confirmación diagnóstica, la individualización y evaluación de todas las dimensiones del paciente, definición de pronóstico y metas de tratamiento, garantizando para el paciente los tiempos de oportunidad y minimizando las barreras de acceso al proceso de atención.
2. Definición, conformación y gestión de un equipo interdisciplinario responsable de la operación de los procesos de diagnóstico, que cuenta con el equipo “core” Hematólogo, hematopatólogo, personal del laboratorio de biología molecular, así como otras disciplinas, necesarias para abordar todas las necesidades del paciente, e involucrando los equipos administrativos institucionales para garantizar la integralidad y recursos que exige la estructuración de un programa diferenciado para la atención de estos pacientes.  
Debe incluir:

- ✓ Perfiles, competencias, roles y responsabilidades claramente definidos para la operación de los procesos de diagnóstico.
  - ✓ Programas de capacitación, entrenamiento y educación para soportar, mantener las competencias, fomentar el trabajo en equipo y el desarrollo de equipos de alto desempeño.
  - ✓ Sistemas de comunicación efectiva.
  - ✓ Evaluación sistemática y periódica del desempeño del equipo Interdisciplinario.
3. Adoptar y hacer evaluación de adherencia a guías y algoritmos protocolizados para el diagnóstico, estratificación de riesgo, evaluación de la carga de enfermedad y de la calidad de vida del paciente, así como los procedimientos para la toma de muestras (laboratorio, aspirado y biopsia de médula ósea y estudios moleculares), referencia a laboratorios especializados, procesamiento y reporte adecuado y estandarizado de resultados definiendo las metas de oportunidad, de acuerdo a la línea base institucional.
  4. Estrategias para articular e integrar los equipos clínicos, los laboratorios especializados para diagnóstico y demás escenarios necesarios en el proceso de atención, con sistemas de información y comunicación efectiva. El personal de laboratorio de patología y biología molecular debe garantizar la aplicación rigurosa de los criterios definidos por la evidencia científica para confirmar el diagnóstico correcto haciendo uso eficiente de los insumos requeridos para optimizar los recursos disponibles y disminuir los desperdicios y el tiempo de atención de la fase diagnóstica en NMPC.
  5. Proceso de información y educación para el paciente y su familia, que permitan compartir resultados, discutir los riesgos relacionados con la enfermedad (trombosis o sangrado posibilidades de transformación, sobrevida, afectación de la calidad de vida, pronóstico y metas terapéuticas propuestas según los resultados de la evaluación).
  6. Favorecer el alfabetismo digital y resaltar la importancia que tiene la calidad de la información en la generación y análisis de indicadores, así como la adecuada codificación de las NMPC, una vez se haya confirmado el diagnóstico para registrar el código CIE10 correcto.
  7. Las organizaciones deben garantizar la integralidad de los servicios requeridos para diagnosticar, categorizar y planear la atención de los pacientes con NMPC, de preferencia en la misma planta física, asegurando que toda la atención se brinde en el marco de un Modelo de un solo techo, regido por lineamientos uniformes.

8. Las organizaciones deben garantizar la implementación de un sistema de información que les permita tomar decisiones basadas en datos de alta calidad; en este sentido, deben buscar estrategias que permitan demostrar la trazabilidad del modelo de atención (trazabilidad de la información que limite, en la mejor medida posible, las ineficiencias, reprocesos y tiempos muertos del proceso de atención).
9. Todas las personas involucradas en el proceso de atención deben conocer la ruta de atención, según cada fase del Modelo Dameshek y de acuerdo con la enfermedad que haya sido diagnosticada orientar correctamente a pacientes y cuidadores.
10. Cuando las organizaciones asumen el reto de rediseñar sus procesos a un Modelo de atención integral de alta calidad, deben ser exhaustivos y metódicos en la inclusión de todo el personal y recursos requeridos, teniendo en cuenta las particularidades de cada puesto de trabajo y área institucional, para lograr los cambios y resultados esperados con mayor asertividad.
11. Se recomienda la incorporación de estrategias innovadoras de educación y comunicación que faciliten el contacto bidireccional permanente con el paciente, familia y cuidadores; todo lo anterior enfocado en la construcción y consolidación de un modelo de atención centrado realmente en el paciente y sus resultados clínicos.
12. El diseño e implementación de modelos de telemedicina que permitan hacer seguimiento a pacientes en localizaciones apartadas para favorecer la adherencia al tratamiento una vez se ha hecho el diagnóstico y se ha establecido un plan de tratamiento y la construcción de estrategias que permitan el acompañamiento sistemático del paciente y que estén concebidas en la omisión de tiempos muertos, ineficiencias y ausencia de acompañamiento clínico deberán ser consideradas como elementos diferenciales en el Modelo de atención.
13. Dado que el grupo de NPMC Ph(-) exige un rigor de alto nivel no solo en la precisión diagnóstica clínica, patológica y molecular, sino en la automatización que los sistemas de información de alta calidad puedan brindar como apoyo en términos de eficiencia; previo a la implementación del Modelo Dameshek, se recomienda que las instituciones tengan ya un camino recorrido en gestión y limpieza de datos, administración de bases de datos y calidad de la información en el marco de acción y herramientas de análisis promovidas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), como punto clave en el posicionamiento de las Instituciones de Salud. En este marco, la evaluación previa del análisis de madurez de los sistemas de información que operarán el Modelo Dameshek, debe estar como mínimo en el

área estratégica de definición, cuya característica principal es la posibilidad de tomar decisiones basadas en información de alta calidad e idealmente en el grado de madurez integrado (Gobernanza e integración) y avanzar hacia la innovación.

## Medición para el mejoramiento

Para dar cumplimiento al proceso de realizar un diagnóstico completo, oportuno y de precisión de NMPC y consecuentemente, una categorización del riesgo y planeación de cada caso, se plantean los siguientes indicadores:

### Indicadores

- Evaluación de la adherencia a guías, protocolos y procedimientos del proceso de diagnóstico. (clínico, patológico y molecular).
- Proporción de pacientes valorados por el equipo core y personal complementario o de apoyo.
- Proporción de pacientes a quienes se les aplicaron los algoritmos de confirmación de diagnóstico completos.
- Proporción de pacientes a quienes se les aplicó los criterios de estratificación de riesgo, según corresponda a cada tipo de NMPC clásica.
- Oportunidad de toma, reporte e interpretación de biopsia de médula ósea (establecer metas de acuerdo con línea de base institucional).
- Proporción de pacientes a quienes se les descartó LMC (reordenamiento molecular del gen BCR/ABL1).
- Oportunidad de toma, reporte e interpretación de pruebas moleculares (JAK2 V617F, JAK2 exón 12, CALR y MPL).
- Identificación de barreras para el diagnóstico de precisión.
- Evaluación de mejora de las intervenciones derivadas frente a las barreras identificadas.
- Evaluación de los procesos de educación al equipo interdisciplinario y al paciente.
- Proporción de personas a quienes se les dio entrenamiento en calidad del registro de información.
- Proporción de personas entrenadas y evaluadas en calidad de la información.

## 6.3. FASE 3. TRATAMIENTO, INTEGRALIDAD Y TRAZABILIDAD DEL CUIDADO

...

### Propósito

Garantizar la integralidad y continuidad de los procesos de atención que permita dar soporte continuo a todas las necesidades del paciente; esto incluye evaluar la respuesta al tratamiento prescrito e identificar durante el seguimiento periódico que cada caso amerite, de manera precoz, signos de transformación de la enfermedad de base, falla terapéutica o reacciones adversas que deterioran la calidad de vida, para favorecer una intervención oportuna y evitar desenlaces fatales, cuando esto sea previsible y/o prevenible.

La trazabilidad del cuidado es un aspecto clave del Modelo Dameshek como insignia del proceso de atención integral y de alta calidad, que entrega como valor agregado los ahorros al sistema por la fragmentación de la atención y por los reprocesos que evita una valoración completa por un equipo experto. Además, la integración de cada subproceso de atención, para cada una de las NMPC que hacen parte de este modelo (PV, TE, MFP), en el sistema de información que garantice calidad del dato, mejora la gestión del riesgo integral en términos de oportunidad, al acortar los tiempos de medición y sistematizar las alertas clave, disminuyendo considerablemente ineficiencias y desperdicios.

### Soporte de la Evidencia.

La medicina individualizada es importante para los pacientes con Trombocitosis esencial, Policitemia vera y Mielofibrosis, porque son enfermedades heterogéneas en términos de perfil de mutación genética, pronóstico, carga de enfermedad y síntomas.

Según el estado de las mutaciones que promueven el desarrollo de NMPC en JAK2, CALR y MPL (o la ausencia de una de estas mutaciones) y otras mutaciones mieloides (ASXL1, SRSF2, CBL e IDH1/2, entre otras), se afecta el diagnóstico y el pronóstico de manera significativa y por ende precisa individualización de la planeación terapéutica según corresponda a cada caso y la trazabilidad de los cuidados instaurados.

La estimación del pronóstico, la carga de enfermedad, los síntomas de estas NMPC y la estratificación del riesgo determinados en las fases 1 y 2 del Modelo Dameshek, darán la pauta a los especialistas en hematología y su equipo complementario para la personalización de un tratamiento integral que responda a las necesidades del paciente.

La rigurosidad en el cumplimiento de los criterios establecidos en las guías de práctica clínica internacionales deben orientar las indicaciones terapéuticas que procedan, por ejemplo el trasplante de células madre es la terapia definitiva en un subconjunto específico de pacientes con Mielofibrosis; quienes reciben terapia de inhibición de JAK con ruxolitinib para aliviar los síntomas a causa de la esplenomegalia y para prolongar la supervivencia tienen esas características específicas que difieren por ejemplo de los criterios que deben cumplir pacientes con PV para recibir el mismo el ruxolitinib como terapia de segunda línea.

El panorama terapéutico es complejo y cada vez más amplio dada la generación continua y acelerada de nueva evidencia científica que descubre nuevos mecanismos moleculares o nuevas mutaciones como causas de este grupo poco frecuente de neoplasias mieloproliferativas y, por ende, el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a inhibir esas vías, como los nuevos inhibidores de JAK, que pueden afectar citopenias (pacritinib y momelotinib) u otras terapias en investigación como el Luspatercept para el tratamiento de pacientes con MF y anemia.

Evaluar la eficacia terapéutica incluido el impacto sobre los síntomas, la toxicidad clínica de esas nuevas tecnologías y la toxicidad financiera para los sistemas de salud, especialmente en países en vías de desarrollo como Colombia, es un factor necesario por considerar a la hora de establecer la planeación terapéutica de los pacientes con NMPC en la práctica clínica y es un componente clave de la “individualización” del abordaje terapéutico según riesgo/beneficio para este grupo de pacientes.

### **Consideraciones terapéuticas y de trazabilidad del cuidado en pacientes con TE.**

Los objetivos del tratamiento propuestos por el Grupo español de NMPC Filadelfia negativo, en pacientes en quienes se ha confirmado el diagnóstico de TE son:

1. Prevenir la aparición de complicaciones tromboticas y hemorrágicas.
2. Controlar los síntomas asociados a la enfermedad.
3. Minimizar el riesgo de transformación a leucemia aguda o mielofibrosis.
4. Manejar situaciones de riesgo, como el embarazo o la cirugía.

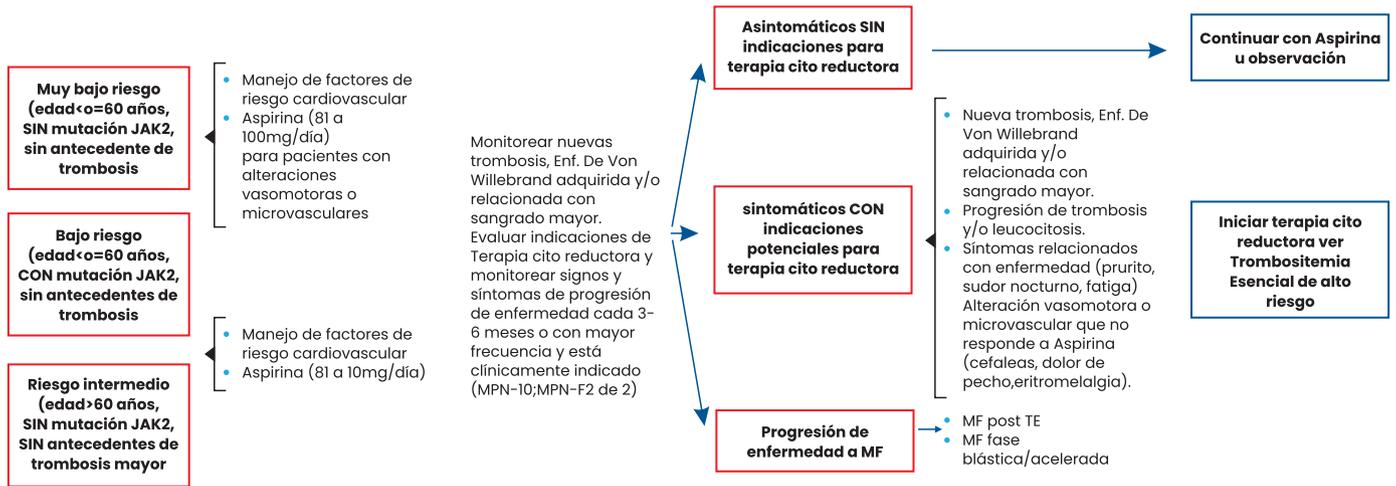
Como se mencionó en la fase dos, según las últimas recomendaciones de la European Leukemia Net, el uso del IPSET-Trombosis implica considerar la presencia de factores de riesgo cardiovascular y el genotipo para estratificar a los pacientes con TE y decidir el tratamiento.

En relación con el riesgo de sangrado, la trombocitosis extrema puede asociarse a una enfermedad de Von Willebrand adquirida y, por ende, mayor predisposición al sangrado. Además, el antecedente de hemorragia previa y el uso de aspirina y anticoagulantes son factores de riesgo de hemorragia.

## Algoritmos 2 y 3. Tratamiento según Clasificación de Riesgo para TE

Fuente: Tomado, adaptado y traducido de NCCN  
New Guidelines for Myeloproliferative Neoplasms, version 1.2024, December 21, 2023

### Tratamiento en Trombocitemia Esencial de riesgo muy bajo, bajo e intermedio



### Tratamiento en Trombocitemia Esencial de Alto Riesgo



Respecto a la elección del tratamiento ajustada a riesgos individuales el grupo español de NMPC recomienda que los pacientes menores de 60 años sin historia de trombosis o hemorragia y con plaquetas  $<1500 \times 10^9$  por ser de bajo riesgo, no son candidatos a citorreducción ya que, la incidencia de trombosis es similar a la de la población general. Además, la administración de antiagregantes en pacientes que no reciben tratamiento citorreductor puede incrementar el riesgo de hemorragia; sin embargo, está indicada la citorreducción en los pacientes de bajo riesgo con persistencia de sintomatología microvascular a pesar de Acido Acetil Salicílico. Pacientes mayores de 60 años y/o con antecedentes de trombosis o hemorragia y/o con recuento de plaquetas  $>1500 \times 10^9$  son considerados de alto riesgo y tienen indicación para iniciar citorreducción cuando presentan cualquiera de estos factores durante el seguimiento de la enfermedad. La modalidad de citorreducción se escogerá en función de la edad del paciente (<50 años, 50 a 60 años o >60 años).

Las variables para tener en cuenta al momento de tomar la decisión terapéutica individual en TE son: la edad, la presencia de sintomatología microvascular, factores de riesgo cardiovascular, la cifra de plaquetas y el genotipo.

Dada la precisión y especificidad diagnóstica contemplada en la fase dos del Modelo Dameshek, se deben considerar las características moleculares de cada NMPC por sus implicaciones previstas durante el curso de la enfermedad, como el caso de pacientes con mutación en CALR; estos pacientes con diagnóstico de TE CALR-mutada tienen unas características singulares que los diferencian claramente de la TE JAK2V617F-positiva: recuentos plaquetarios más elevados con mayor frecuencia de trombocitosis  $>1.000 \times 10^9 /L$ , leucocitos normales, Hemoglobina más baja, mayor frecuencia de anemización al iniciar terapia citorreductora, menor riesgo de trombosis y una tendencia a la transformación mielo fibrótica. Por el menor riesgo de trombosis, los objetivos del tratamiento en este subgrupo de pacientes estarán encaminados fundamentalmente a controlar los síntomas y el recuento plaquetario.

Las Guías NCCN 2023 plantean los siguientes criterios para determinar si el paciente con TE está en remisión completa, si tiene respuesta parcial, si no tiene respuesta o si está en progresión:

Criterios de Respuesta en Trombocitemia Esencial	
<b>Remisión Completa</b>	
<b>A</b>	Mejoría duradera (al menos en las últimas 12 semanas), de signos relacionados con la enfermedad, incluido hepatoesplenomegalia palpable y mejoría sostenida de los síntomas (>10 puntos de descenso en la Escala MPN-SAF TSS) <b>Y</b>
<b>B</b>	Remisión de conteos en sangre periférica, definido como conteo de plaquetas <400.000, conteo de glóbulos blancos <10.000, ausencia de leucoeritroblastosis <b>Y</b>
<b>C</b>	Sin signos de progresión de la enfermedad y ausencia de eventos hemorrágicos o trombóticos <b>Y</b>
<b>D</b>	Remisión histológica en médula osea, definida como desaparición de hiperplasia megacariocítica y ausencia de >grado 1 fibrosis reticular.
<b>Remisión Parcial</b>	
<b>A</b>	Mejoría duradera (al menos en las últimas 12 semanas), de signos relacionados con la enfermedad, incluido hepatoesplenomegalia palpable y mejoría sostenida de los síntomas (>10 puntos de descenso en la Escala MPN-SAF TSS) <b>Y</b>
<b>B</b>	Remisión de conteos en sangre periférica, definido como conteo de plaquetas <400.000, conteo de glóbulos blancos <10.000, ausencia de leucoeritroblastosis <b>Y</b>
<b>C</b>	Sin signos de progresión de la enfermedad y ausencia de eventos hemorrágicos o trombóticos <b>Y</b>
<b>D</b>	Sin remisión histológica en médula osea, definida como la persistencia de hiperplasia megacariocítica.
<b>Sin Respuesta</b>	No hay respuestas que satisfacen los criterios de remisión parcial.
<b>Enfermedad en Progresión</b>	Progresión Transformación a Policitemia Vera, Mielofibrosis post-TE, Síndrome mielodisplásico o Leucemia Aguda.

Tabla 13. Fuente: Tomado y traducido de NCCN Clinical Practice Guidelines in Myeloproliferative Neoplasms, Versión 1.2024 – Diciembre 21, 2023. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood 2013;122:1395-1398.

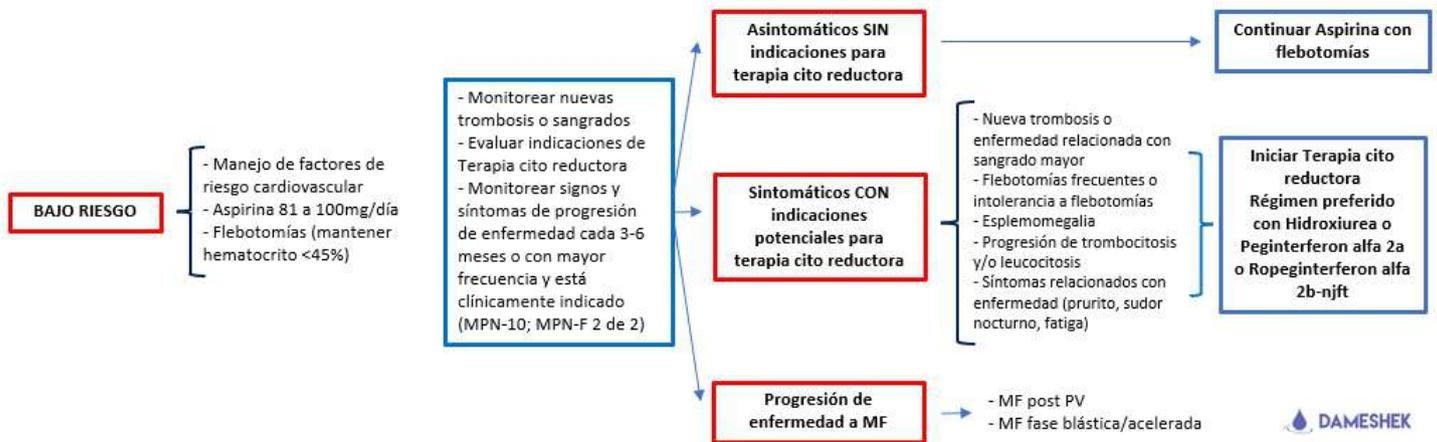
## Consideraciones terapéuticas y de trazabilidad del cuidado en pacientes con PV

Los principios generales del tratamiento en pacientes con PV están basados en reducir la masa eritrocitaria mediante sangrías, administración de antiagregantes a dosis bajas y controlar rigurosamente factores de riesgo cardiovascular asociados como la diabetes, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia y el tabaquismo. Independiente de la elección terapéutica que se elija, la evidencia científica ha demostrado que en pacientes con diagnóstico de PV la incidencia de trombosis es más baja cuando se mantiene un hematocrito por debajo de 45% por lo que éste debe ser el objetivo de tratamiento.

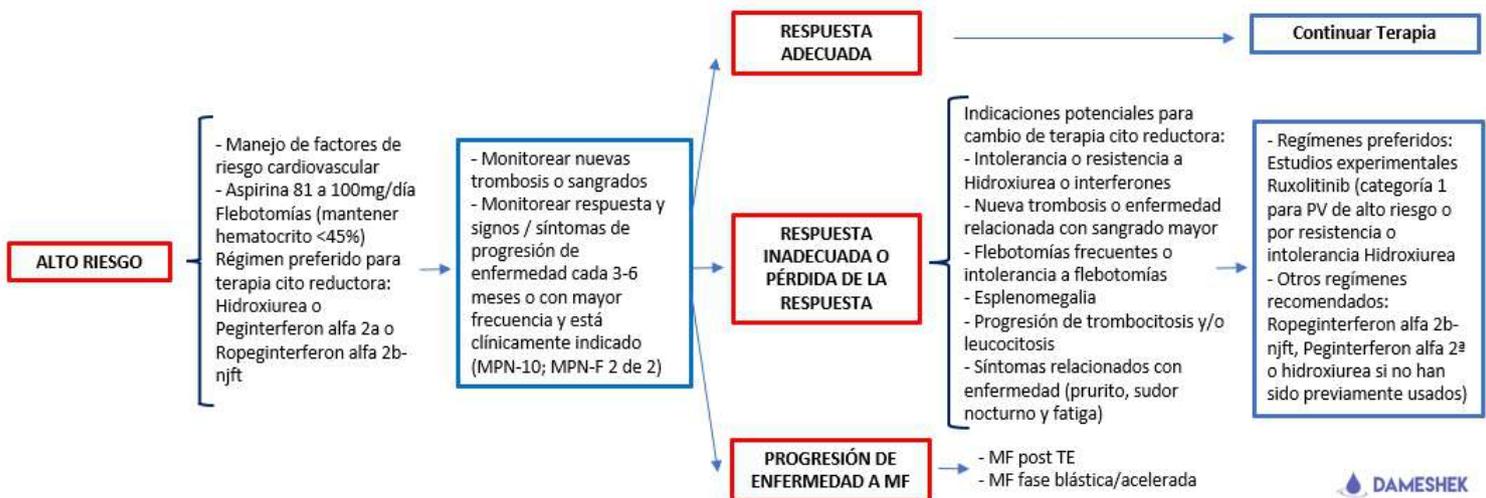
### Algoritmos 4 y 5. Tratamiento según Clasificación de Riesgo para PV

Fuente: Tomado, adaptado y traducido de NCCN  
New Guidelines for Myeloproliferative Neoplasms, version 1.2024, December 21, 2023

#### Tratamiento en Policitemia Vera de Bajo Riesgo



#### Tratamiento en Policitemia Vera de Alto Riesgo



Una vez se haya instaurado el tratamiento ajustado a las características individuales del paciente y la enfermedad que expresa, la trazabilidad del cuidado debe garantizar la vigilancia continua de respuesta favorable o desfavorable al tratamiento y evaluando el curso de la enfermedad, teniendo en cuenta las características del paciente (edad, comorbilidades y factores de riesgo).

Las Guías NCCN 2023 plantean los siguientes criterios para establecer si el paciente con PV está en remisión completa, parcial, si no tiene respuesta o está en progresión:

Criterios de Respuesta en Policitemia Vera	
<b>Remisión Completa</b>	
<b>A</b>	Mejoría duradera (al menos en las últimas 12 semanas), de signos relacionados con la enfermedad, incluido hepatoesplenomegalia palpable y mejoría sostenida de los síntomas (>10 puntos de descenso en la Escala MPN-SAF TSS) <b>Y</b>
<b>B</b>	Remisión duradera (al menos en las últimas 12 semanas), de conteos en sangre periférica, definido como hematocrito menor del 45% sin flebotomías, conteo de plaquetas <400.000, conteo de glóbulos blancos <10.000 <b>Y</b>
<b>C</b>	Sin signos de progresión de la enfermedad y ausencia de eventos hemorrágicos o trombóticos <b>Y</b>
<b>D</b>	Remisión histológica en médula osea, definida como presencia de normocelularidad, ajustado por edad y desaparición de hiperplasia trilineaje y ausencia de > grado 1 fibrosis reticular.
<b>Remisión Parcial</b>	
<b>A</b>	Mejoría duradera (al menos en las últimas 12 semanas), de signos relacionados con la enfermedad, incluido hepatoesplenomegalia palpable y mejoría sostenida de los síntomas (>10 puntos de descenso en la Escala MPN-SAF TSS) <b>Y</b>
<b>B</b>	Remisión duradera (al menos en las últimas 12 semanas), de conteos en sangre periférica, definido como hematocrito menor del 45% sin flebotomías, conteo de plaquetas <400.000, conteo de glóbulos blancos <10.000 <b>Y</b>
<b>C</b>	Sin signos de progresión de la enfermedad y ausencia de eventos hemorrágicos o trombóticos <b>Y</b>
<b>D</b>	Sin remisión histológica en médula osea, definida como la persistencia de hiperplasia trilineaje.
<b>Sin Respuesta</b>	No hay respuestas que satisfacen los criterios de remisión parcial.
<b>Enfermedad en Progresión</b>	Transformación a Mielofibrosis post-PV, Síndrome mielodisplásico o Leucemia Aguda.

Tabla 14. Fuente: Tomado y traducido de NCCN Clinical Practice Guidelines in Myeloproliferative Neoplasms, Versión 1.2024 – Diciembre 21, 2023. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood 2013;122:1395-1398.

En pacientes con PV, la resistencia a la hidroxiurea se ha asociado a una supervivencia acortada y a un mayor riesgo de transformación a mielofibrosis y/o leucemia aguda por lo que es importante conocer y aplicar los criterios de resistencia a este medicamento y si el paciente cumple alguno de ellos el experto tomará la conducta de modificación terapéutica que mejor se ajuste a cada caso clínico.

## Criterios de resistencia a Hidroxiurea

- ✓ Necesidad de flebotomías para mantener el hematócrito  $< 0,45$  L/L a pesar de 3 meses de tratamiento con 2g/día de hidroxiurea o a la dosis máxima tolerada.
- ✓ Mieloproliferación incontrolada definida como leucocitosis  $> 10 \times 10^9/L$  y trombocitosis  $> 400 \times 10^9/L$  a pesar de 3 meses de tratamiento con 2g/día de hidroxiurea o a la dosis máxima tolerada.
- ✓ Esplenomegalia masiva a pesar de 3 meses de tratamiento con 2g/día de hidroxiurea o a la dosis máxima tolerada.
- ✓ Desarrollo de citopenias (Hemoglobina  $< 100g/L$ , neutropenia  $< 1 \times 10^9/L$ , trombocitopenia  $< 100 \times 10^9/L$ ) a la dosis mínima de hidroxiurea para mantener la respuesta.
- ✓ Úlceras cutáneas o toxicidad extra-hematológica inaceptable a cualquier dosis de hidroxiurea.

## Consideraciones terapéuticas y trazabilidad del cuidado en pacientes con MF

El manual de recomendaciones del grupo español de expertos en NMPC Ph (-) indica, como primera decisión con relación al manejo de un paciente con MF, valorar si el paciente necesita tratamiento puesto que hasta un 30% de los pacientes se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico de MF. En este caso, y si no presenta datos analíticos que supongan un riesgo potencial como sería leucocitosis marcada, trombocitosis o trombocitopenia intensa, el grupo recomienda mantener una conducta expectante y según los controles periódicos que se hagan, determinar si es necesario instaurar tratamiento. En caso contrario, recomiendan determinar si el paciente es candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, teniendo en cuenta su edad, estado general, comorbilidades y previsible supervivencia según los índices pronósticos de la MF. El trasplante suele reservarse para pacientes menores de 65 a 70 años con adecuado estado funcional, con expectativa de vida inferior a 5 años (según resultado de estratificación pronóstica con riesgo intermedio y alto).

La MF tiene una amplia gama de manifestaciones clínicas por lo que el equipo de expertos del grupo español para NMPC Ph Neg recomienda que el abordaje terapéutico integral se haga considerando que el tratamiento es en principio paliativo teniendo en cuenta las limitaciones derivadas de la edad, porque la mayoría de los pacientes son de edad avanzada (no candidatos para terapias intensivas). En la práctica clínica, aproximadamente el 90% de los pacientes con MF no serán candidatos a trasplante y su tratamiento estará dirigido a controlar los síntomas y a prevenir complicaciones de la enfermedad como el deterioro funcional orgánico, la trombosis o hemorragia; en ellos se propone dos estrategias terapéuticas:

- + Tratamiento dirigido a mejorar la anemia.
- + Tratamiento para las manifestaciones hiperproliferativas de la MF (esplenomegalia, síntomas constitucionales, leucocitosis, trombocitosis).

Otra consideración para el abordaje se dará teniendo en cuenta si es un cuadro de MF primaria o secundaria a TE o PV; no existe un tratamiento estándar para la MF, dependerá de la valoración integral que haga el experto en hematología a las particularidades de cada caso para planear el mejor abordaje terapéutico.

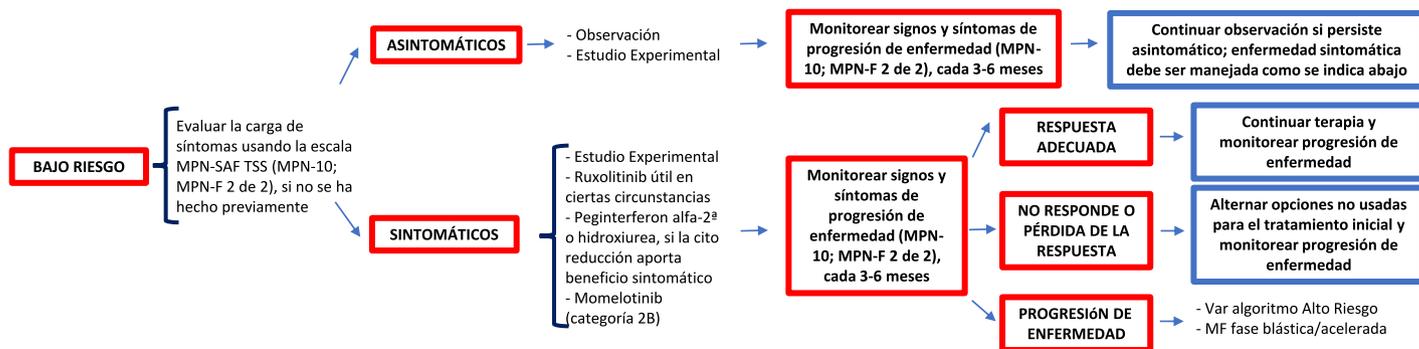
Respecto a pacientes de riesgo intermedio-1 se recomienda valorar la posible existencia de factores desfavorables adicionales:

- ✓ Anemia con dependencia transfusional refractaria al tratamiento.
- ✓ Porcentaje elevado de blastos circulantes (>2%).
- ✓ Alteraciones citogenéticas o moleculares de alto riesgo (triple negatividad, mutación de los genes ASXL1, EZH2, SRSF2, U2AF1 Q157, IDH1 o IDH2).

## Algoritmos 6 y 7. Tratamiento según clasificación del riesgo para MF

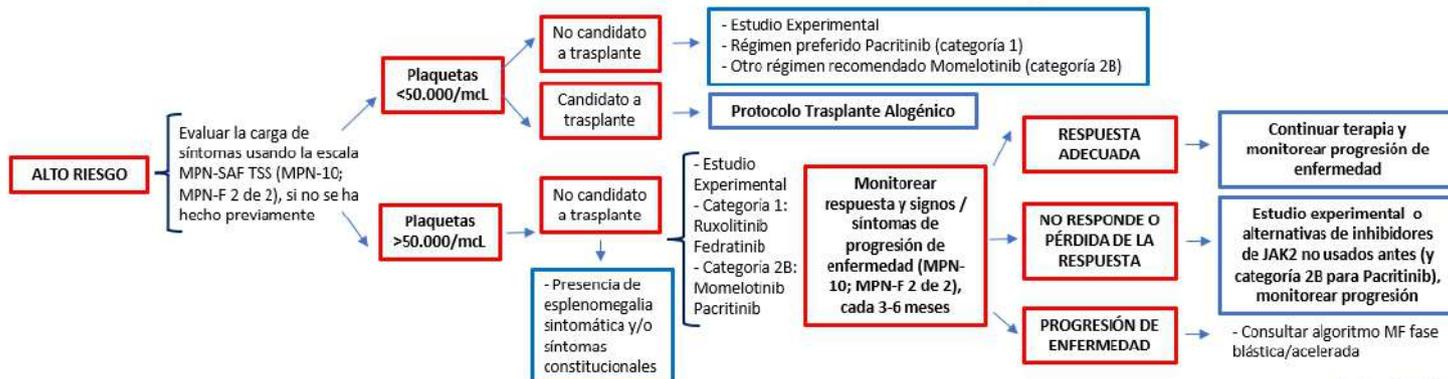
Fuente: Tomado, adaptado y traducido de NCCN  
New Guidelines for Myeloproliferative Neoplasms, version 1.2024, December 21, 2023

### Tratamiento en Mielofibrosis de Bajo Riesgo



DAMESHEK

### Tratamiento en Mielofibrosis de Alto Riesgo



DAMESHEK

Las Guías NCCN 2023 plantean los siguientes criterios para establecer si el paciente con MF tiene respuesta completa o respuesta parcial al tratamiento:

Criterios de Respuesta en Mielofibrosis	
<b>Categorías de Respuesta</b>	Criterios Requeridos (para todas las categorías de respuesta el beneficio debe permanecer al menos las últimas 12 semanas para ser calificado como respuesta).
<b>RESPUESTA COMPLETA</b>	
<b>Médula Ósea Y Sangre Periférica</b>	Normocelularidad ajustado por edad. <5% de blastos. < o = Grado 1 de mielofibrosis. Hemoglobina >10g/dL y < al límite superior normal. Cuento de neutrófilos > o = $1 \times 10^9$ /L y < al límite superior normal. Cuento de plaquetas > o = $100 \times 10^9$ /L y < al límite superior normal. <2% de células mieloides inmaduras Síntomas.
<b>Clínica</b>	Síntomas de enfermedad resueltos. Hígado y bazo no palpables. Sin evidencia de hematopoyesis extramedular
<b>RESPUESTA PARCIAL</b>	
<b>Sangre Periférica</b>	Hemoglobina >10g/dL y < al límite superior normal. Cuento de neutrófilos > o = $1 \times 10^9$ /L y < al límite superior normal. Cuento de plaquetas > o = $100 \times 10^9$ /L y < al límite superior normal. <2% de células mieloides inmaduras.
<b>Médula Ósea Y Sangre Periférica</b>	Normocelularidad ajustado por edad. <5% de blastos. < o = Grado 1 de mielofibrosis. Hemoglobina >8,5g/dL pero < 10g/dL y < al límite superior normal. Cuento de neutrófilos > o = $1 \times 10^9$ /L y < al límite superior normal. Cuento de plaquetas > 50.000 pero <100.000 y < al límite superior normal. <2% de células mieloides inmaduras.
<b>Clínica</b>	Síntomas de enfermedad resueltos. Hígado y bazo no palpables. Sin evidencia de hematopoyesis extramedular.
<b>PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD</b>	
Apariencia de nueva esplenomegalia palpable a 5cm por debajo del borde costal izquierdo, ó >100% de aumento en la línea base (por debajo del borde costal izq) de distancia para esplenomegalia palpable (5-10cm), ó >50% de aumento en la línea base (por debajo del borde costal izq) de distancia para esplenomegalia palpable (>10cm), ó Transformación leucémica confirmada por conteo de blastos en médula ósea >20%, ó Contenido de blastos en sangre periférica >20% asociado co un conteo absoluto de blastos de $>1 \times 10^9$ /L (en las últimas dos semanas).	
<b>ENFERMEDAD ESTABLE</b>	
No pertenece a ninguna de las categorías de respuesta listadas arriba.	
<b>RECAÍDA</b>	
Ya no cumple con criterios de al menos, mejoría clínica después de lograr Respuesta Completa, Respuesta Parcial o Mejora Clínica. Pérdida de la respuesta persistente en anemia, por al menos un mes. Pérdida de la respuesta persistente en esplenomegalia, por al menos un mes.	
<b>MEJORÍA CLÍNICA</b>	
El logro de respuesta en anemia, esplenomegalia, o síntomas de respuesta sin progresión de enfermedad o incremento en la severidad de la anemia, trombocitopenia o neutropenia.	
<b>RESPUESTA EN ANEMIA</b>	
Independencia transfusional: >2g/dL incremento en nivel de hemoglobina. Pacientes dependientes de transfusiones se vuelven independientes de requerimiento transfusional.	
<b>RESPUESTA EN BAZO</b>	
Línea base de esplenomegalia palpable a 5-10cm, por debajo del borde costal izq se vuelve no palpable. Línea base de esplenomegalia palpable a >10cm, por debajo del borde costal decrece en >50%. Línea base de esplenomegalia palpable a <5cm, por debajo del borde costal izq no son elegibles para evaluar respuesta en bazo. La confirmación de respuesta en bazo requiere RMN o TAC que demuestre >35% de reducción en el volumen del bazo.	
<b>RESPUESTA SINTOMÁTICA</b>	
> o = 50% reducción en la escala MPN-SAF TSS	

Tabla 15. Fuente: Tomado y traducido de NCCN Clinical Practice Guidelines in Myeloproliferative Neoplasms, Versión 3.2023 – Octubre 25, 2023. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. Blood 2013;122:1395-1398.

## Integralidad y trazabilidad del cuidado en pacientes con NMPC Ph Neg.

La carga de enfermedad y los síntomas de pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas, afecta la calidad de vida por lo que un modelo de excelencia en salud debe medir la afectación que este grupo de enfermedades le genera a los pacientes tal como lo recomienda la evidencia científica y, en consecuencia, incluir los resultados dentro de la planeación terapéutica integral que permita mejorar este aspecto clave.<sup>20</sup>

La escala MPN-SAF-10 consta de dos apartados:

- + Puntaje Global de Calidad de Vida: se compone de una única pregunta sobre la calidad de vida global (“¿Cuál es su calidad de vida general?”) y se solicita la calificación de 0-10 (siendo 0 “tan buena como podría ser” y 10 “tan mala como podría ser”). Se considera una calificación inferior a 4 como “sin deficiencia en la calidad de vida” y calificaciones de 4-6 como “moderadamente deficiente” y 7-10 “severamente deficiente”.
- + Contiene los 10 síntomas más relevantes del MPN-SAF, dentro de los cuales la fatiga es el más importante, y se pregunta por el grado de este síntoma en las últimas 24 horas, en una escala de 0-10 (siendo el 0 ausente y el 10 el más intenso).

Se indaga además por la intensidad de 9 síntomas adicionales durante la última semana (saciedad temprana, malestar abdominal, inactividad, desconcentración, diaforesis nocturna, prurito, dolor óseo, fiebre y pérdida de peso), evaluados con la misma metodología mencionada. Se promedia el puntaje y se multiplica por 10 para obtener un puntaje definitivo de la evaluación global de Calidad de vida en un rango absoluto de 0-100.<sup>21</sup>

La trazabilidad e integralidad del cuidado debe verse reflejada en la calidad de datos del sistema de información para obtener los beneficios deseados como:

- ✓ Toma de decisiones informadas basadas en datos del mundo real.
- ✓ Posibilidad de explicar variaciones de los comportamientos esperados (clínicos y financieros), de manera lógica y detallada.
- ✓ Sustrato para los ajustes a que haya lugar, según riesgos y desempeño de cada cohorte de pacientes (TE, PV y MF primaria y secundaria).
- ✓ Para comparar los resultados en salud medidos en diferentes periodos de tiempo, entre cohortes y entre otras instituciones que adopten el Modelo Dameshek.

## Otras consideraciones especiales en pacientes con NMPC Ph (-).

Se consideran de alto riesgo cardiovascular pacientes con historia de trombosis arterial (cardiopatía isquémica, AVC, vasculopatía periférica), diabetes mellitus (objetivo del tratamiento es mantener la Hb A1c < 7%), insuficiencia renal crónica, hipercolesterolemia, insuficiencia renal crónica e hipertensión arterial (el objetivo del control es mantener PAS/PAD <130/80 mmHg si el riesgo cardiovascular a 10 años > 5%). En adultos de 40 a 75 años con riesgo cardiovascular igual a la población general, se debe calcular el riesgo cardiovascular al momento del diagnóstico de NMPC y posteriormente cada 5 años.

El grupo español de expertos en este grupo de enfermedades, respecto al embarazo en mujeres con neoplasias mieloproliferativas crónicas, indican que la evidencia proviene mayoritariamente de pacientes con TE y, en menor grado, con PV y que el embarazo no afecta la historia natural de las pacientes con TE y PV, por lo que no lo contraindican y mencionan que alrededor del 70% de los embarazos en pacientes con NMP llegan a término; sin embargo, advierten que hay un aumento de complicaciones obstétricas en este grupo de mujeres como complicaciones fetales que se deben al aborto espontáneo del primer trimestre en el 80% de los casos (26-28% de los embarazos en mujeres con NMPC frente al 11% en mujeres sanas).

Por este motivo, el embarazo en este contexto y según la clasificación del riesgo, debe ser llevado con estrictos controles prenatales, del parto y puerperio por las especialidades y equipos multidisciplinarios que amerite cada caso.

Los procedimientos quirúrgicos son un factor de riesgo conocido de trombosis y/o hemorragias motivo por el cual, en pacientes con NMPC la rigurosa valoración prequirúrgica, el manejo intraoperatorio, perioperatorio y postoperatorio debe ser multidisciplinaria.

### Aspectos Claves para el Modelo.

Para cumplir con el propósito que plantea la fase 3 del Modelo Dameshek, las organizaciones deben garantizar la integración del cuidado que se brinda a los pacientes con NMPC Ph(-), con procesos estandarizados para la formulación y despliegue del mejor plan de tratamiento posible, para el monitoreo, seguimiento y acompañamiento, que permitan recoger los resultados de desempeño clínico, de satisfacción, la experiencia del

paciente y evaluar de manera sistemática el grado en que se logran los objetivos terapéuticos y de valor para el paciente, que por demás deben ser comparables a los reportados por los mejores referentes en la atención de NMPC Ph (-). En este sentido, la estructuración de un modelo diferencial debe considerar los siguientes elementos:

- + Tratamiento:** Establecer el mejor esquema de tratamiento, soportado en la mejor y más actualizada evidencia científica, guías de práctica clínica y algoritmos para la toma de decisiones, que sea coherente con las características individuales del paciente en términos de subtipo de la enfermedad, riesgo, pronóstico y demás necesidades identificadas en el proceso de evaluación holística y de precisión, garantizando para el paciente el logro de los objetivos de tratamiento.
- + Gestión del riesgo:** El plan de tratamiento debe enfocar los procesos de atención hacia una efectiva gestión de los riesgos y complicaciones inherentes a la enfermedad y/o relacionados con la atención, teniendo en cuenta que la aparición de eventos de trombosis o hemorragias en las NMPC Ph (-) impactan negativamente la morbilidad, mortalidad y la experiencia percibida por el paciente en términos de valor.
- + Integralidad del cuidado:** Garantizar la integralidad (equipos interdisciplinarios), integración (articulación de actores, escenarios y servicios) y la continuidad de la atención (Secuencia lógica y sin interrupciones de intervenciones necesarias, basadas en el conocimiento científico), que se brinda a los pacientes con NMPC Ph (-), para lograr el mejor desempeño posible en términos de efectividad, seguridad y satisfacción, que debe darse en torno a procesos estandarizados de monitoreo y seguimiento que incluyan estrategias de comunicación y de orientación efectivas, para garantizar el acceso a controles, tratamientos, educación, apoyo al autocuidado, aspectos logísticos y administrativos.
- + Seguimiento y trazabilidad:** El seguimiento debe trazar la atención y recoger los resultados entregados al paciente, familia y cuidadores en el continuo del ciclo de la enfermedad. Debe permitir:
  - Evaluar sistemáticamente la respuesta al tratamiento de acuerdo con las individualidades del paciente, subtipo de la enfermedad y condiciones especiales a abordar, haciendo los ajustes necesarios al plan de tratamiento.
  - Evaluar y gestionar la aparición de complicaciones, eventos secundarios y/o toxicidad medicamentosa en el continuo de la atención.
  - Evaluar la calidad de vida y la experiencia percibida por el paciente con los procesos de atención.
  - Promover y evaluar la adherencia del paciente al tratamiento, factor determinante para lograr el control y las respuestas esperadas.

- + Sistematizar la Trazabilidad del cuidado:** El Modelo debe, idealmente recopilar los datos y resultados procedentes de las fases uno y dos y utilizarlos como evidencia del mundo real (Real World Data), no solo para el establecimiento de líneas base sino para el aprendizaje organizacional donde la generación de conocimiento (Real World Evidence), permita disponer de información georreferenciada y correlacionar los resultados en salud obtenidos de los procesos de atención para cada cohorte (TE, PV, MF), con los resultados esperados según la evidencia científica, los referentes internacionales y/o haciendo uso de modelos de predicción.
- + Gestión de datos para el análisis y la mejora continua:** La implementación del Modelo Dameshek se apoya en el marco de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para la transformación digital donde, deben garantizarse los Principios rectores (Datos primarios, íntegros, oportunos, accesibles, procesados por máquina y no discriminatorios) y los principios técnicos (Calidad, interoperabilidad, cumplimiento de normas internacionales, ciberseguridad y apertura), para la gestión de los datos. Una vez las instituciones garanticen el cumplimiento de estos principios para la gestión de datos, la tríada: Sistemas de Información para la Salud, la Salud Digital y la Gestión de datos podrá aportar a la mejora continua de los resultados en salud clínicos y financieros sistematizados.

## Recomendaciones para el Modelo.

1. Contar con estrategias para la adopción, revisión y actualización de guías de práctica clínica que permita la estandarización de los algoritmos terapéuticos y de toma de decisiones en el manejo de los pacientes con NMPC Ph (-), con programas de capacitación, entrenamiento y educación al equipo interdisciplinario responsable de la atención para hacer un despliegue armónico, con mecanismos de evaluación de la adherencia, la variabilidad en la toma de decisiones y la coherencia de las intervenciones con la evidencia científica y con las características individuales de cada paciente que es atendido en el marco del programa diferencial de excelencia.
2. La estandarización de los procesos terapéuticos debe mostrar para cada paciente la formulación un plan integral e individualizado de cuidado, que responda a las necesidades identificadas en el proceso de evaluación y diagnóstico y que incluya intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para el control de la enfermedad y la gestión de los riesgos inherentes, plan de seguimiento, valoración y manejo de los

equipos de apoyo necesarios para el abordaje de comorbilidades y factores del ecosistema psicosocial, intervenciones de apoyo para fomentar la adherencia del paciente y promover el autocuidado, así como intervenciones para garantizar el acompañamiento, la comunicación, información y educación al paciente y su familia.

3. El despliegue de la atención debe darse en torno a programas estructurados, con procesos de monitoreo y seguimiento estandarizados que articulen los escenarios, servicios y disciplinas de atención necesarias con la implementación armónica y coordinada del plan integral de manejo, garantizando la continuidad de la atención, el acompañamiento permanente para el paciente, la evaluación del grado en que se logran los objetivos multidimensionales y metas de tratamiento (respuestas, gestión de riesgos, control de síntomas, calidad de vida y experiencia percibida) y, recoger los resultados de desempeño clínico y el valor que se entrega a pacientes, familia y cuidadores.
  
4. Todo el proceso de atención de pacientes con NMPC Ph (-), debe contar con la definición y estandarización de indicadores de estructura, proceso, resultado y definición de metas, que tracen la ruta de atención del paciente y muestren el impacto en los resultados de salud esperados en relación con el costo, en el objetivo de transformar la atención hacia programas de alto desempeño, lo cual incluye:
  - Los indicadores para la evaluación del desempeño están basados y son validados con la evidencia científica actualizada disponible.
  - Estandarización de datos, fuentes, definiciones, códigos, clasificaciones y terminología necesarios para la evaluación la atención que se brinda en el marco del programa, fichas técnicas de indicadores y herramientas de recolección de datos y su implementación en los registros asistenciales de la organización, incluyendo la historia clínica de los pacientes.
  - Mecanismos para garantizar que la recolección de datos estructurados en forma oportuna, precisa, completa y discriminada según los requisitos de precisión que exige un programa de atención integral, diferenciado.
  - Herramientas que garanticen la limpieza de datos dado que solo a partir de datos de alta calidad se podrán entrenar algoritmos congruentes con la realidad del paciente y predecir con menor grado de incertidumbre un desenlace en salud clínico, administrativo o financiero.

- Sistemas de información que soporten la medición y utilización de los resultados de manera sistemática, para mejorar y validar la toma de decisiones clínicas y de mejoramiento de los procesos de atención y del programa.
- Utilizar los resultados de la experiencia del mundo real, para generar conocimiento que apoye el desarrollo de programas de atención diferencial en el país para el abordaje, manejo y gestión de las NMPC Ph (-).
- Hacer ejercicios de referenciación, que permitan correlacionar los resultados de desempeño con los procesos de atención y los resultados de la evidencia y referentes internacionales.

## Medición para el mejoramiento.

Para dar cumplimiento al proceso de realizar un tratamiento integral, una planeación terapéutica ajustada a las comorbilidades y riesgos de cada caso y una medición que facilite la trazabilidad del cuidado, se plantean los siguientes indicadores:

### Indicadores.

- ✓ Evaluación de la adherencia a guías y algoritmos terapéuticos específicos para cada una de las NMPC Ph (-).
- ✓ Evaluación de la adherencia a estándares de actualización regular (preventivos) del sistema de información del programa de NMPC Ph (-).
- ✓ Aplicación de criterios clínicos para prescripción de terapia citorrreductora.
- ✓ Aplicación de criterios clínicos para suspensión de terapia citorrreductora.
- ✓ Aplicación de criterios clínicos para escalar líneas de terapia Target en cada NMPC Ph (-).
- ✓ Aplicación y seguimiento a criterios de respuesta terapéutica para cada una de las NMPC Ph (-).
- ✓ Evaluación y seguimiento integral del paciente (control de comorbilidades).
- ✓ Evaluación y seguimiento integral del paciente (riesgo de complicaciones).
- ✓ Evaluación y seguimiento a eventos vasculares (trombóticos y/o hemorrágicos).
- ✓ Evaluación de toxicidad medicamentosa.
- ✓ Medición de tiempo libre de hospitalizaciones.
- ✓ Proporción de pacientes en control de la enfermedad según criterios definidos para evaluación de respuestas completas o parciales (síntomas, recuentos celulares).
- ✓ Evaluación y seguimiento a progresión clínica.
- ✓ Medición de oportunidad para seguimiento por el equipo core del programa (establecer línea base y fijar metas organizacionales).
- ✓ Proporción de pacientes a quienes se les evalúa calidad de vida con la aplicación de la escala MPN-SAF-10.
- ✓ Evaluación de la experiencia del paciente (satisfacción).
- ✓ Medición de Supervivencia para cada cohorte de NMPC Ph (-), global e idealmente ajustada a calidad de vida.

# 7. BIBLIOGRAFÍA

---

...

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Myeloproliferative Neoplasms Version 1.2024 – December 21, 2023. available at [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
2. Nuevas Guías NCCN Neoplasias Mieloproliferativas. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(5.5):720–722.
3. Neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma Filadelfia negative: ESMO Guías de práctica clínica para diagnóstico, tratamiento y seguimiento. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5):v85–v99, 2015.
4. Shallis RM, Wang R, Davidof A, Ma X, Podoltsev NA, Zeidan AM. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: the four corners of an expansive and complex map. *Blood Rev.* 2020;42:100706.
5. Verstovsek S, Yu J, Scherber RM, Verma S, Dieyi C, Chen CC, et al. Changes in the incidence and overall survival of patients with myeloproliferative neoplasms between 2002 and 2016 in the United States. *Leuk Lymphoma.* 2022;63(3):694–702.
6. Sistema Integrado de la Información de la Protección Social (SISPRO) [www.sispro.gov.co/consultascubos](http://www.sispro.gov.co/consultascubos).
7. Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas crónicas 3era edición 2020. Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas.
8. Thapa B, Fazal S, Parsi M, et al. Myeloproliferative Neoplasms. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.
9. Gerds AT, Gotlib J, Ali H, Bose P, Dunbar A, Elshoury A, George TI, Gundabolu K, Hexner E, Hobbs GS, Jain T, Jamieson C, Kaesberg PR, Kuykendall AT, Madanat Y, McMahan B, Mohan SR, Nadiminti KV, Oh S, Pardanani A, Podoltsev N, Rein L, Salit R, Stein BL, Talpaz M, Vachhani P, Wadleigh M, Wall S, Ward DC, Bergman MA, Hochstetler C. Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Sep;20(9):1033–1062. doi:10.6004/jnccn.2022.0046. PMID: 36075392.
10. Arber et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022 Sep 15;140(11):1200–1228.
11. Houry, Joseph & Solary, Eric & Abla, Oussama & Akkari, Yasmine & Alaggio, Rita & Apperley, Jane & Bejar, Rafael & Berti, Emilio & Busque, Lambert & Chan, John & Chen, Weina & Chen, Xueyan & Chng, Wee-Joo & Choi, John & Colmenero, Isabel & Coupland, Sarah & Cross, Nicholas & Dejong, Daphne & Elghetany, Mohamed & Hochhaus, Andreas. (2022). The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours:

# 7. BIBLIOGRAFÍA

---

...

- Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 36.1-17.10.1038/s41375-022-01613-1.
12. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113: 2895–2901.
  13. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood* 2010; 115: 1703–1708.
  14. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R et al. DIPSS Plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 392–397.
  15. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and response evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017 Feb 9;129(6):680-692. doi: 10.1182/blood-2016-10-695957. Epub 2016 Dec 27. PMID: 28028026; PMCID: PMC5335805.
  16. Abello-Polo V; Rosales-Oliveros C; Gálvez-Cárdenas K et al. Cytoreductive treatment for essential thrombocythemia in Colombia. Panoramic review of the evidence. *Rev.Col.Hematol.Oncol* 2021 – Vol 8 (1) 76–89
  17. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D et al. CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):22-33. doi: 10.1056/NEJMoa1208500. Epub 2012 Dec 8. PMID: 23216616.
  18. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Grieshammer M, et al. European LeukemiaNet. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):761-70. doi: 10.1200/JCO.2010.31.8436. Epub 2011 Jan 4. PMID: 21205761; PMCID: PMC4979120.
  19. Nangalia J, Green AR. Myeloproliferative neoplasms: from origins to outcomes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):470-479. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.470. PMID: 29222295; PMCID: PMC6142568.
  20. Basantes, G. L., Abello Polo, V., Casas-Patarroyo, C. P., Espinosa-Redondo, D., & Solano-Trujillo, M. H. (2019). Evaluación de calidad de vida en pacientes con Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. *Acta Médica Colombiana*, 44(2), 82–90.
  21. Emanuel RM et al 2012. Prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098-103).

# 7. BIBLIOGRAFÍA

---

...

22. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC): Situación del Cáncer en la Población Adulta Atendida en el SGSSS de Colombia, 2021. Bogotá D.C.
23. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC): Situación del Cáncer en la Población Adulta Atendida en el SGSSS de Colombia, 2022. Bogotá D.C.
24. Organización Panamericana de la Salud, 8 Principios rectores de la transformación digital del sector salud. Caja de herramientas de transformación digital, OPS/EIH/IS/23-0017 © 2023. Obra disponible con la licencia CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

