



Guías Prácticas Clínicas

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

**Mielofibrosis primaria
Policitemia vera
Trombocitemia esencial**

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2025

Declaración

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

Las guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible hasta enero del 2025

Conflicto de intereses

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

Actualización periódica

En caso de existir nueva información científica disponible, se revisará en la Sociedad Chilena de Hematología y si es aprobada se incluirá en un nuevo documento.

Autores

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

- Dra. Patricia Fardella Bello
- Dra. Paola Aravena Rodríguez
- Dra. María de Los Ángeles Rodríguez Siclari
- Dr. José R. Valbuena

Revisores: Dra. Rocío Osorio Paredes, Dr. Ignacio Corvalán Valenzuela

ALCANCE DE LA GUÍA

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

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

Usuarios a los que está dirigida la guía:

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

OBJETIVOS:

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

Sus objetivos son:

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

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN
2. EPIDEMIOLOGÍA
3. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN
4. ALTERACIONES MOLECULARES
5. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA
6. CUADRO CLÍNICO
7. MIELOFIBROIS PRE FIBRÓTICA
 - A.-Criterios diagnósticos
 - B.- Características anatomopatológicas
 - C.- Modelos de riesgo pronóstico
 - D.- Tratamiento
8. MIELOFIBROSIS PRIMARIA
 - A.- Criterios Diagnósticos
 - B.- Características Anatomopatológicas
 - C.- Estudio diagnóstico.
 - D.- Características clínicas
 - E.- Síntomas y Tabla de evaluación de síntomas: MPN-10 Total Symptom Score
 - F.- Modelos de riesgo pronóstico de Mielofibrosis Primaria y Secundaria
 - G.- Tratamiento:
 - Trasplante
 - Inhibidores de JAK 2 primera línea.
 - Inhibidores de JAK 2 segunda línea.
 - Manejo de la anemia.
 - Manejo de esplenomegalia
 - Hematopoyesis ineficaz.
 - Otras terapias.
 - Tratamiento en fase leucémica.
9. POLICITEMIA VERA
 - A. Criterios diagnósticos
 - B. Características anatomopatológicas
 - C. Características clínicas
 - D. Factores de riesgo
 - E. Tratamiento.
 - F. PV y enfermedad cardiovascular.
 - G. Recomendaciones en cirugías.
10. TROMBOCITEMIA ESENCIAL
 - A. Criterios diagnósticos
 - B. Características anatomopatológicas
 - C. Características clínicas
 - D. Factores de riesgo
 - E. Tratamiento
- 11.- RECOMENDACIONES EN EMBARAZO
- 12.- BIBLIOGRAFÍA

1.- INTRODUCCIÓN:

Las MPN-PhiNeg son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética, caracterizadas por aumento de la proliferación de las líneas eritroides, mieloides y megacariocíticas y de células maduras en sangre periférica (SP). Esta proliferación celular puede llevar a fibrosis progresiva de la médula ósea, con presencia de hematopoyesis extramedular y síntomas asociados, que comprometen la calidad de vida de los pacientes.

2.- EPIDEMIOLOGÍA:

Esta patología afecta a los dos géneros de la misma manera, con una incidencia anual en Europa de 0.1 a 1 por 100.000 personas por año, lo que en Chile correspondería a unos 85 pacientes nuevos al año. (1,2)

Tabla N°1: SEER data, 2001-2016 (1)

	Incidencia (100.00 personas-años)	Edad media al diagnóstico	Sobrevida media post diagnóstico
Policitemia Vera	1.18	65 años	12.4 años
Trombocitemia esencial	1.14	67 años	12.9 años
Mielofibrosis Primaria	0.33	69 años	3.6 años

20% de los pacientes son menores de 55 años

3.- DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

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

La Tabla N° 2 muestra la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2022, basada en criterios anatomopatológicos de médula ósea (MO) y criterios moleculares. (3,4,5)

La clasificación se basa en la presencia de anormalidades moleculares recurrentes en el gen JAK2 que demuestran clonalidad (mutación JAK2V617F en el exón 14 y delección, inserción y mutación en el exón 12).

Tabla N°2. Clasificación OMS 2022 Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) y Síndromes Mielodisplásicos/Mieloproliferativos (SMD/MP)

NPM
Leucemia mieloide crónica BCR::ABL positivo
Policitemia Vera (PV)
Trombocitemia esencial (TE)
Mielofibrosis primaria (MFP)
Leucemia neutrofilica crónica
Leucemia eosinofílica crónica
Mastocitosis
Neoplasias mieloproliferativas no clasificables
SMD/MP
Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)
LMC atípica (aLMC)
Leucemia mielomonocítica juvenil
MDS/NMP inclasificables
RARS-T (entidad provisional)
Neoplasias mieloides y linfoides asociadas con eosinofilia y anormalidades de PDGFRA, PDGFRB o FGFR1
Neoplasia mieloide y linfoide asociada con rearreglo PDGFRA
Neoplasia mieloide asociada a rearreglo PDGFRB
Neoplasia mieloide y linfoide asociada con rearreglo FGFR1

Estas alteraciones moleculares son uno de los criterios principales de diagnóstico, que las reclasifica en JAK2 positivas y negativas. Tabla 2.

En el año 2022 hubo una actualización en la clasificación (OMS 5ta edición), y la clasificación del consenso internacional (ICC) las modificaciones fueron mínimas, enfatizando el rol del diagnóstico molecular. (6)

Tabla N°3: Criterios diagnósticos de MPN-PhiNeg. (3,4,5). La Clasificación ICC mantiene los mismos criterios (6).

PV	TE	Pre MFP	MFP
Criterios Mayores Hb \geq 16,5 g/dL /Hto \geq 49% en hombre y Hb \geq 16 g/dL/ Hto \geq 48% en mujer	Criterios Mayores Plaquetas > 450 10^9 /L	Criterios Mayores	Criterios Mayores
Biopsia MO hipercelular (tres series). Proliferación de megacariocitos maduros, pleomórficos	Proliferación de megacariocitos maduros, grandes y con núcleo hiperlobulado. Serie neutrófila sin desviación a izquierda. Poco frecuente fibrosis reticulina grado1	Proliferación y atipia de megacariocitos sin fibrosis reticulina > grado 1. Celularidad aumentada, aumento de granulocitos y a veces disminución de eritropoyesis	Proliferación y atipia de megacariocitos + fibrosis reticulina y/o colágeno, grado 2 - 3
	Sin criterios WHO de otras neoplasias mieloproliferativas	Sin criterios WHO de otras neoplasias mieloproliferativas	Sin criterios WHO de otras neoplasias mieloproliferativas
Mutación JAK2 o exón 12	Mutación JAK2, CALR o MPL	Mutación JAK2, CALR o MPL. En su ausencia, presencia de otro marcador clonal: ASXL1, TET2, EZH2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1 <input type="radio"/> ausencia de fibrosis reactiva.	Mutación JAK2, CALR o MPL. En su ausencia, presencia de otro marcador clonal: ASXL1, TET2, EZH2, IDH1/IDH2, SRSF2, SF3B1 <input type="radio"/> ausencia de fibrosis reactiva.
Criterios Menores Niveles bajos de Eritropoyetina	Criterios Menores Presencia de un marcador clonal o ausencia de trombocitosis reactiva	Criterios Menores Anemia no atribuible a otra causa	Criterios Menores Anemia no atribuible a otra causa
		Leucocitosis > 11 x 10^9 /L	Leucocitosis > 11 x 10^9 /L
		Esplenomegalia palpable	Esplenomegalia palpable
		Aumento de LDH	Aumento de LDH
			Imagen leucoeritoblástica
3 criterios mayores o los 2 primeros mayores y 1 menor.	4 criterios mayores o los 3 primeros mayores y 1 menor.	3 criterios mayores + 1 o más menores.	3 criterios mayores + 1 o más menores.

La mutación JAK2 es una de las responsables del aumento de la proliferación y maduración de los progenitores hematopoyéticos, además de aumentar los niveles de citoquinas, por lo que su confirmación junto a la anatomía patológica en MO, son esenciales para el diagnóstico, clasificación y seguimiento; además de constituir un blanco terapéutico.

La mutación JAK2 no permite discriminar entre las distintas MPN-PhiNeg y su ausencia no excluye el diagnóstico. En el caso de la PV la negatividad la hace muy poco probable.

4.- ALTERACIONES MOLECULARES DE LAS MPN-PhiNeg (7)

- Mutación de JAK2: La mutación JAK2V617F, descubierta el año 2004, es la alteración molecular más frecuente, detectándose en más del >95% de los pacientes con PV y en 50 a 60% de TE y MFP. Induce la activación de la actividad kinasa del JAK2 y de las vías de transducción intracelular. El 30% de los pacientes con PV, 15 a 30% de MFP y menos de 5% de TE, tienen la mutación en estado homocigoto.
- Mutaciones en el exón 12 del gen JAK2: Se detectan en 4% de las PV y representan 60-80% de las PV JAK2 negativas, por lo que la posibilidad de PV en ausencia de mutación del JAK2, es excepcional. Se presentan como eritrocitosis aislada y su evolución no difiere de los JAK2 positivos.
- Mutaciones en el gen CALR: Las mutaciones en el exón 9 del gen calreticulina (CALR) se encuentran en el 25% - 30% de los pacientes con TE y MFP. En los pacientes JAK2 (-), la frecuencia de CALR es 65-85%.
- Mutaciones en el exón 10 del receptor de trombopoyetina MPL: se encuentran en 1-4% de pacientes con TE y 5-11% de las MFP y son excluyentes con la mutación de JAK 2.
- Mutaciones en reguladores epigenéticos: TET2, IDH1/2, ASXL1, EZH2 y DNMT3, son más frecuentes en mielofibrosis, ya sea primaria o secundaria.

5.- IMPORTANCIA DEL ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA (MO) EN LAS MPN- PhiNeg

El análisis de la médula ósea (MO) es esencial para un diagnóstico preciso de las neoplasias mieloproliferativas Phi-negativas. La biopsia de MO permite evaluar la celularidad medular, que puede ser normocelular, hipocelular o hipercelular, así como el grado de displasia megacariocítica y la presencia de fibrosis medular. Estos aspectos morfológicos son difíciles de valorar mediante los frotis de MO (mielograma).

En particular, la biopsia proporciona información sobre el grado de fibrosis en el momento del diagnóstico y a lo largo del tratamiento con inhibidores de JAK2, permitiendo evaluar la respuesta terapéutica. Además, es fundamental para monitorizar la progresión de la enfermedad mediante la identificación de células inmaduras, las cuales pueden ser resaltadas con técnicas de inmunohistoquímica para CD34 y/oCD117.

La biopsia de MO también facilita la detección de la sobreexpresión de biomarcadores tumorales, como calreticulina y p53, que constituyen herramientas útiles para inferir el estado mutacional de estos genes. Estos marcadores no solo ayudan en el diagnóstico, sino que también pueden informar sobre el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

6.- CUADRO CLÍNICO:

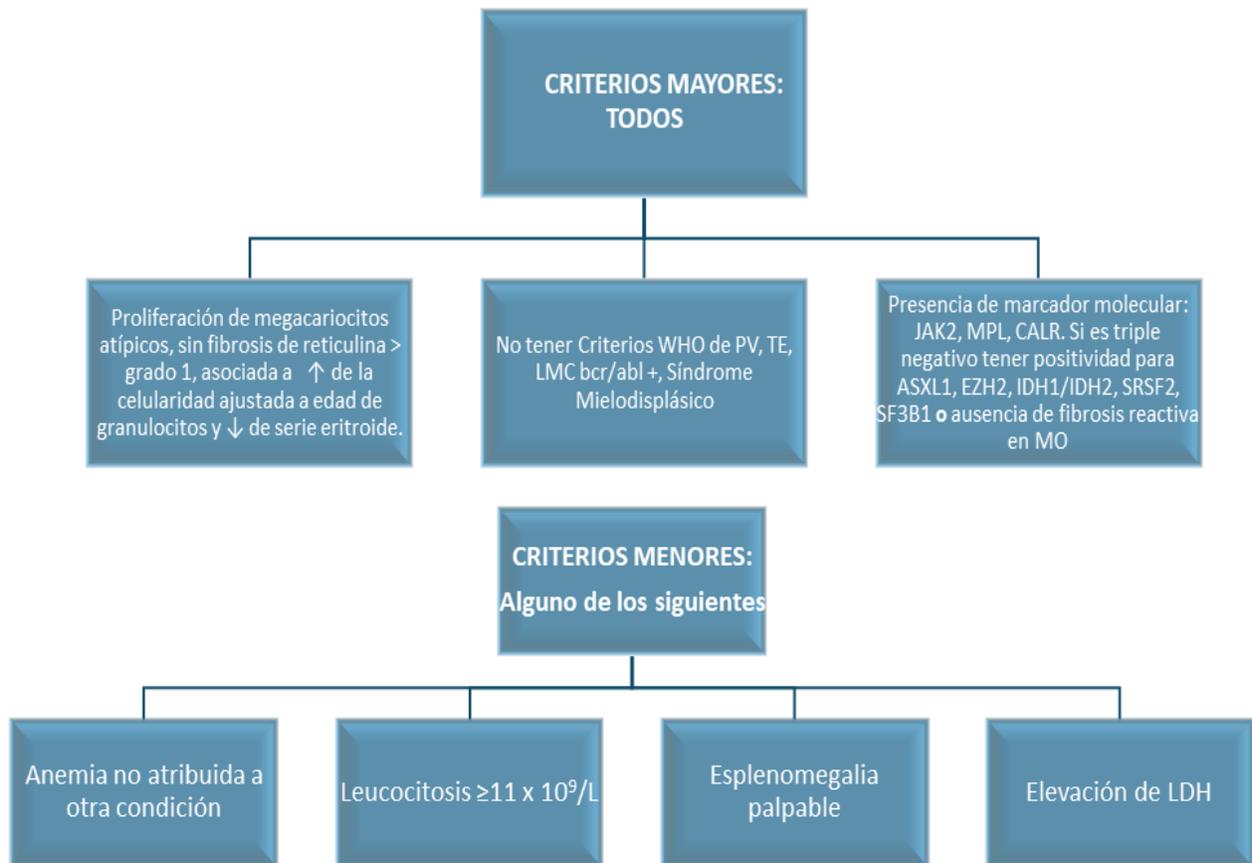
- **Síntomas:** La MFP es la más sintomática, luego PV y finalmente TE. Los síntomas son multifactoriales y el tratamiento muchas veces no es efectivo.
- **Citopenias:** Mayor en MFP que en PV y TE. La anemia es más frecuente en MF (75% de los pacientes) y responde a la terapia sólo en el 25% de los casos.
- **Esplenomegalia:** Mayor en MFP, puede evolucionar con dolor que no siempre se relaciona con la magnitud de la esplenomegalia.
- **Eventos vasculares:** Más frecuentes en PV y TE, no se relacionan con los recuentos y pueden ser no diagnosticados.
- **Progresión:** PV y TE evolucionan a MFP secundaria y todas pueden evolucionar a leucemia mieloide aguda

7.- MIELOFIBROSIS PRIMARIA ETAPA PRE FIBROTICA

En la actualidad la OMS describe una etapa inicial que es la MFP en fase pre fibrótica. Se estima que entre un 30% a 50% de los casos de MFP se presentan en esta fase. En la Figura N° 1 se muestran los criterios diagnósticos. (8)

7.A.- *Criterios diagnósticos*

Figura N°1: Criterios diagnósticos de OMS 2022 MFP en etapa pre fibrótica



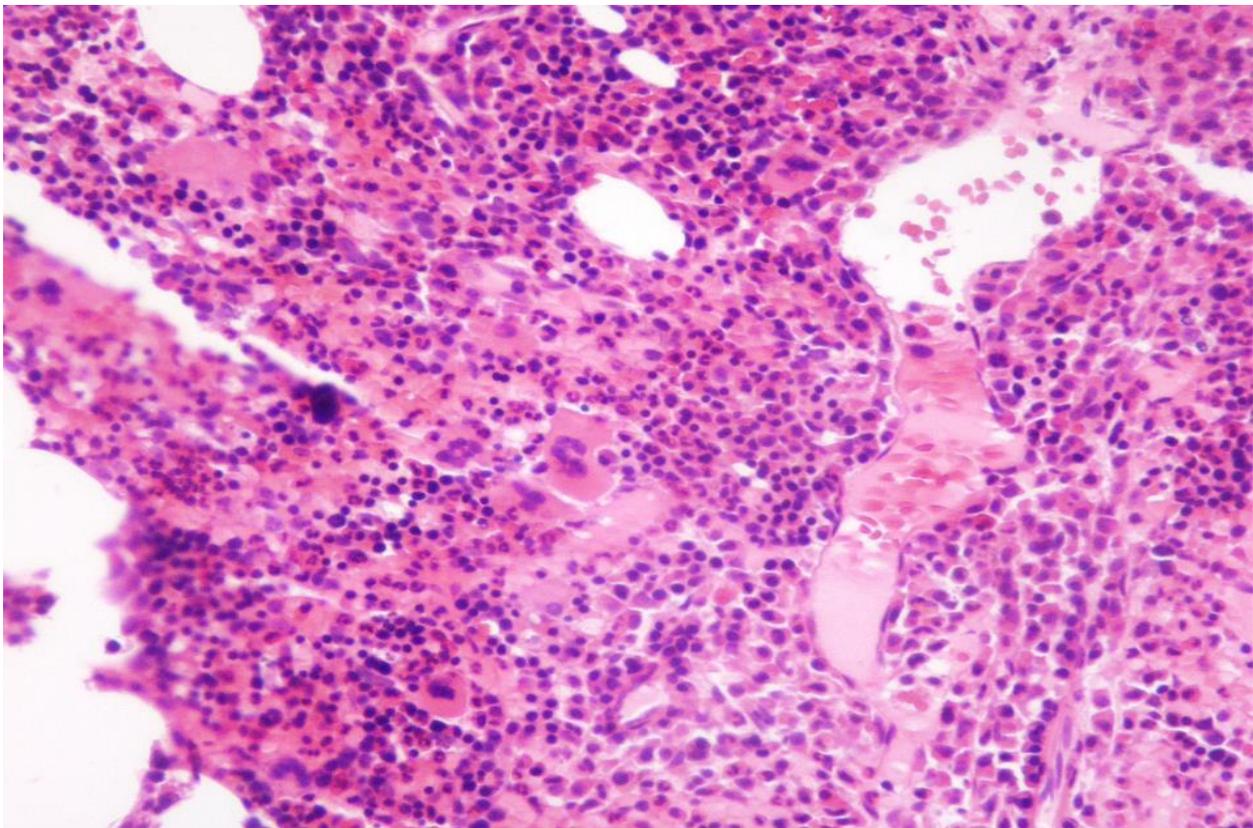
El diagnóstico se establece si se cumplen los tres criterios mayores y uno menor.

7.B.- Características Anatomopatológicas MFP etapa pre fibrótica:

- Marcado aumento de la celularidad con desviación de la maduración hacia la izquierda, sin aumento significativo del número de blastos.
- Predominio de la serie granulocítica y disminución de eritropoyesis.
- Displasia megacariocítica moderada a severa que consiste en cúmulos densos y laxos de megacariocitos de tamaño mediano a gigante, con núcleos hipolobulados, hiper Cromáticos, bulbosos o plegados irregularmente y con una relación núcleo citoplasma alterada. Usualmente de localización perisinusoidal y paratrabecular. La variación del tamaño, la forma y el número de estos pueden resaltados con estudios de inmunohistoquímica complementarios para CD42b y CD61.
- Sin fibrosis de reticulina mayor a Grado 1.

Es relevante diferenciar entre pre mielofibrosis y mielofibrosis establecida, ya que su pronóstico es diferente (9).

Imagen 1 MFP en etapa prefibrótica.



7.C.- Modelos de Riesgo Pronóstico en MFP pre fibrótica:

- De elección MIPSS70 (11) y MIPSS70-Plus 2.0 (12) si se cuenta con cariotipo y estudio de mutaciones. Si no cuenta con los estudios previos, se recomienda usar IPSS (10).
- El IPSET Score (13) puede ser usado para determinar el riesgo de trombosis en pacientes con Pre-MFP.

7.D.- Tratamiento:

Para decidir el tratamiento se debe considerar la categoría de riesgo, el riesgo de trombosis y el riesgo de sangrado.

- **Según categorías de riesgo:** usar IPPS, que se utiliza en cualquier momento de la evolución. Si cuenta con cariotipo y estudio molecular, utilizar MIPSS70 y MIPSS70- plus v2.
 - El paciente puede ser candidato a las siguientes opciones terapéuticas: Ruxolitinib o Trasplante alogénico.
- **Riesgo de Trombosis**
 - Utilizar el Score IPSET para definir riesgo
 - Riesgo personalizado: Basado en la presencia de leucocitosis, esplenomegalia y niveles de Hematocrito.
 - Opciones terapéuticas:
 - Terapia citoreductora: Hydroxiurea / Interferón/ Ruxolitinib
 - Flebotomía
 - Aspirina en dosis bajas
- **Riesgo de Sangrado**
 - Sólo valoración clínica del riesgo de sangrado, para determinar uso de aspirina.

8.- MIELOFIBROSIS PRIMARIA ETAPA FIBRÓTICA

Es una enfermedad clonal de la célula madre progenitora hematopoyética caracterizada por fibrosis progresiva de la médula ósea secundaria al factor de crecimiento plaquetario y hematopoyesis extramedular (HEM). Evoluciona en etapas, se inicia con una etapa proliferativa para llegar al cuadro característico de anemia progresiva dependiente de transfusión, elementos inmaduros mieloides y eritroides en sangre (imagen leucoeritroblástica), síntomas constitucionales y esplenomegalia.

Es un poco más frecuente en hombres (0.44 – 0.59 por 100,000) que en mujeres (0.24 – 0.30 por 100,000) (14). Se presenta principalmente en la sexta a séptima década, sin embargo, puede verse también en personas jóvenes. La prevalencia de la MFP está aumentando y puede deberse a un diagnóstico precoz (en fase pre fibrótica) y aumento de la supervivencia. La supervivencia media 2.25 -11.25 años, dependiendo de la clasificación de riesgo. Comparada con las otras neoplasias mieloproliferativas tiene mayor riesgo de transformación a LMA o mielodisplasia y mayor mortalidad. (15)

Se distingue una variedad con fenotipo mielodepletivo, que corresponde alrededor del 20% de los pacientes con MFP primaria al diagnóstico, con una sobrevida más corta. Se asocia con sexo masculino, mayor edad, mayor riesgo de transformación a leucemia, recuento de blastos en sangre periférica, menor prevalencia de esplenomegalia, médula ósea MF2-3. Tiene mayor probabilidad de ser triple negativo, mutaciones de alto riesgo como: ASXL1, IDH1/2, N/KRAS, U2AF1, SRSF2, EZH2, con respuesta limitada a Ruxolitinib. (16)

8.A.- Criterios Diagnósticos.

Figura N°2. Criterios diagnósticos de MFP OMS 2022, para MFP en etapa fibrótica. (3,4,5,6)



El diagnóstico se establece si se cumplen los tres criterios mayores y uno menor.

8.B.- Características anatomopatológicas MFP etapa fibrótica:

- La MO es normo o hipocelular.
- La alteración morfológica más importante es el aumento del número de megacariocitos, que forman cúmulos densos y de localización perisinusoidal y paratrabecular.
- La presencia de hematopoyesis intrasinusoidal.
- Los elementos hematopoyéticos son reemplazados por fibras de reticulina o colágeno (MF, grado 2 – 3, Tabla N°3), tejido conectivo y adiposo. Se puede observar además osteoesclerosis y neoformación vascular.
- Puede haber un aumento de blastos que pueden ser resaltados con marcadores para CD34 y CD117.
- Los megacariocitos neoplásicos pueden expresar CALR por inmunohistoquímica en los casos mutados.

Imagen 2. MFP en etapa fibrótica.

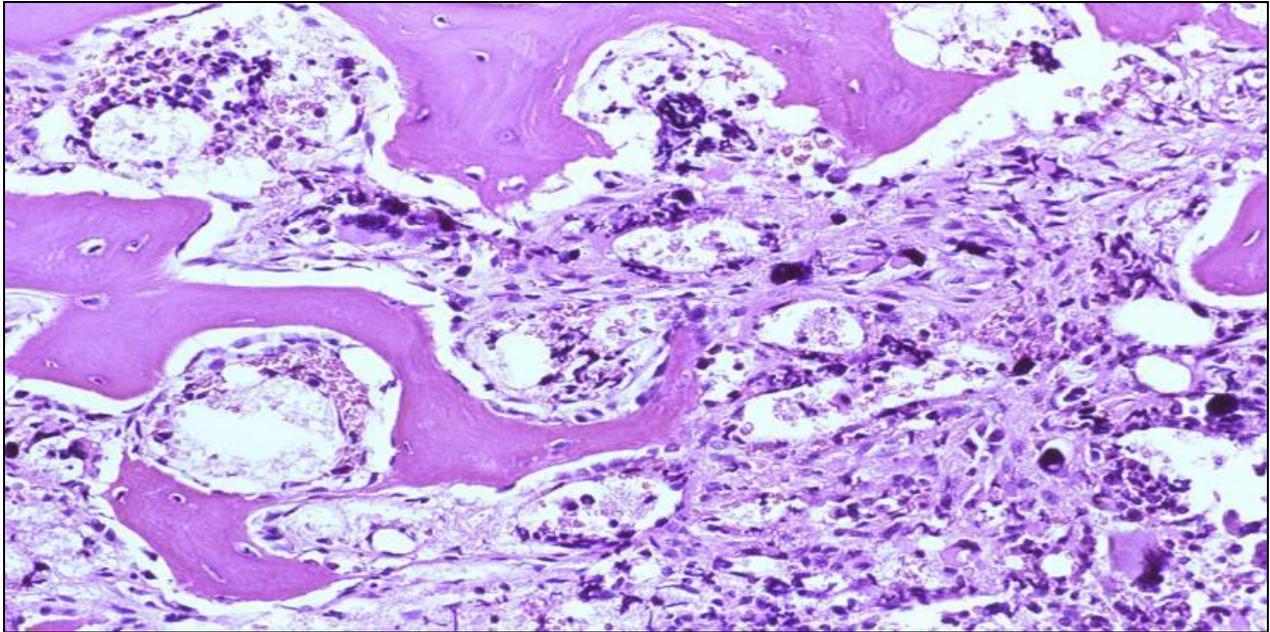


Tabla N°4. Sistema de la OMS 2022 para la graduación de la mielofibrosis.

Grado	Descripción	Patrón de colágeno	Osteoesclerosis
MF-0	Fibras reticulares escasas en el intersticio sin intersecciones	Solamente perivascular (normal)	Trabéculas óseas regulares (bordes paratrabeculares distintivos)
MF-1	Fibras reticulares abundantes entrelazadas especialmente en áreas perivascuales.	Depósito de colágeno paratrabecular o central focal sin malla conectiva.	Brotos focales, ganchos, picos o aposición paratrabecular de hueso nuevo
MF-2	Fibras reticulares abundantes y entrelazadas con focos de fibrosis de colágeno y/o osteoesclerosis focal.	Depósito de colágeno paratrabecular o central con malla conectiva focalmente conectada o aposición paratrabecular de colágeno generalizada.	Formación difusa paratrabecular de hueso nuevo con engrosamiento de las trabéculas, ocasionalmente con interconexiones focales.
MF-3	Aumento marcado de fibrosis reticular, fibras de colágeno gruesas, usualmente asociadas con osteoesclerosis.	Malla conectiva de colágeno difusa (completa) en más del 30% de los espacios de médula ósea	Amplia malla interconectada de hueso nuevo con borramiento general de los espacios de médula ósea.

8.C.- *Estudio diagnóstico:*

- Hemograma con imagen leucoeritroblástica y GR en lágrima.
- Biopsia de MO.
- Estudio molecular para mutación de JAK2 y Bcr/Abl, si son negativas para MPL y CALR.
- Perfil bioquímico que incluya LDH.
- Cariotipo.

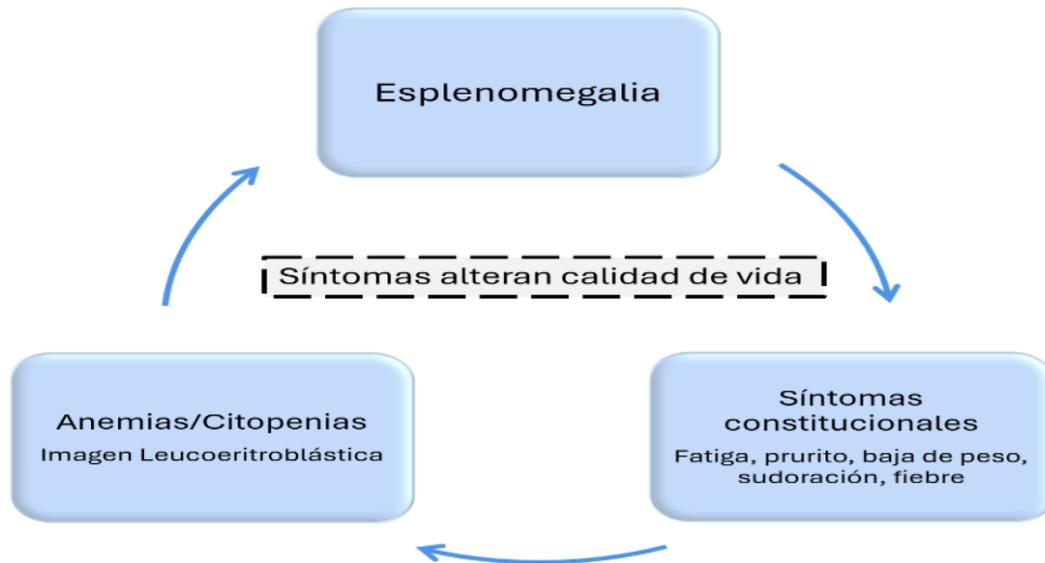
8.D.- *Características Clínicas:*

- Son variadas y de diferentes grados de severidad.
- Se pueden distinguir dos grupos de pacientes, los que presentan citopenias y los que tienen un fenotipo mieloproliferativo. Esta clasificación orienta el pronóstico, riesgo de progresión y tratamiento, en una enfermedad de tanta heterogeneidad.

Tabla N°5. Tipos de presentación.

Presentación con Citopenias	Presentación Mieloproliferativa
Recuentos bajos y aumento de blastos en sangre	Recuentos normales o elevados
Generalmente Mielofibrosis Primaria	Generalmente Mielofibrosis Secundaria
Mal Pronóstico, mayor riesgo de progresión a LMA	Mejor Pronóstico, menor riesgo de progresión a LMA

Figura N°3. Características clínicas (17).



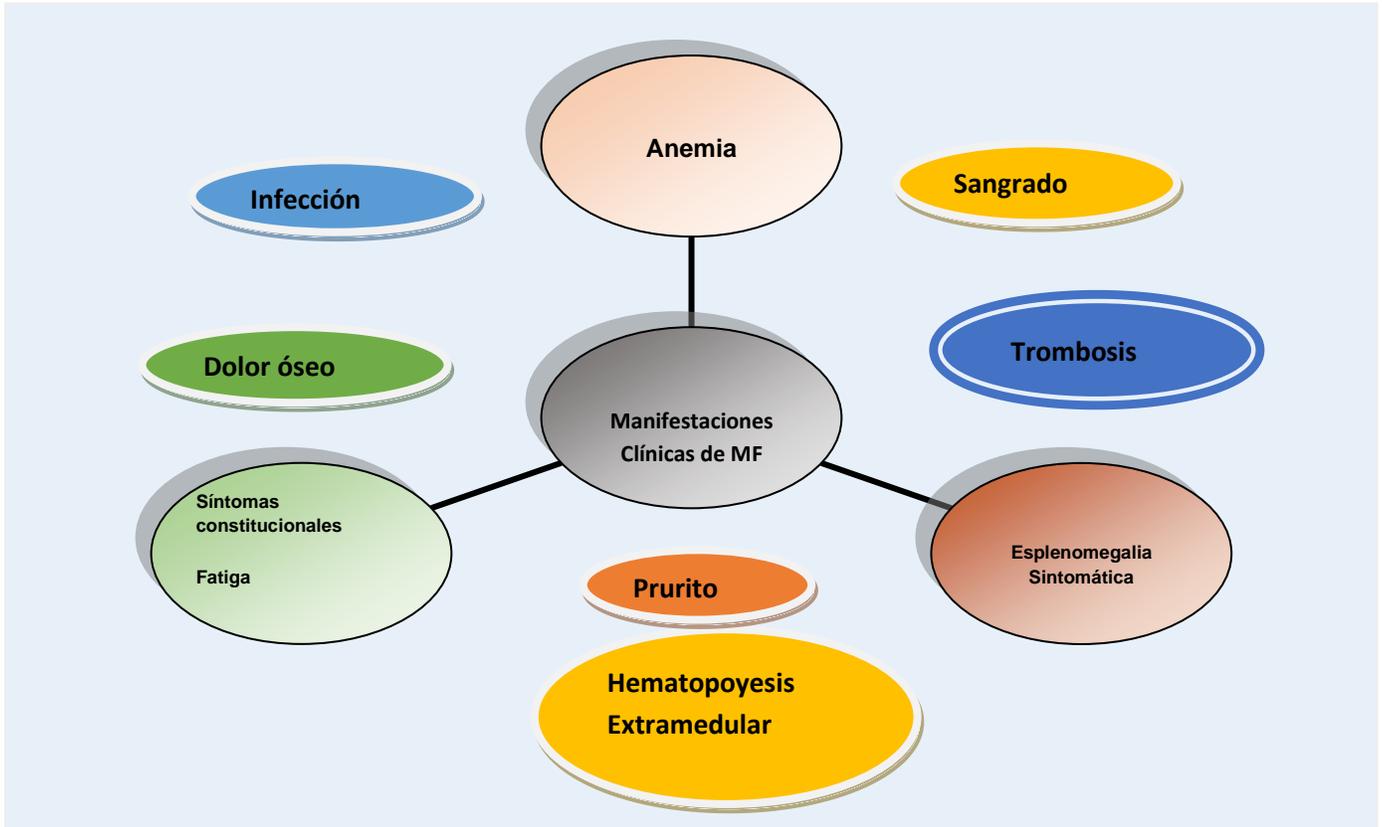
8.E.- Síntomas y Escala de Evaluación de Síntomas

La presencia de síntomas reduce la calidad de vida en 81% de los pacientes y su productividad laboral. (18) Los síntomas son independientes del riesgo de la enfermedad y se reportan hasta en un 44% de pacientes de riesgo bajo.

Los síntomas constitucionales y la anemia se hacen más severos durante la evolución.

	Al diagnóstico	Al año de evolución
Anemia dependiente de transfusión	24%	46%
Síntomas Constitucionales severos	29%	38%
Esplenomegalia acentuada	21%	22%

Figura N°4. Síntomas más frecuentes.



El síntoma más frecuente es la fatiga (47%) y los que más afectan al paciente en su vida diaria son: fatiga, prurito y dolor óseo.

La evaluación de síntomas es fundamental para definir el tratamiento, por lo que se ha creado un Score de evaluación.

Tabla N°6. - Evaluación de Síntomas: MPN-10 Total Symptom Score (19)

Síntoma	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Valor
Fatiga	Ausente Peor	
Saciedad Precoz	Ausente Peor	
Dolor abdominal	Ausente Peor	
Inactividad	Ausente Peor	
Alteración de concentración	Ausente Peor	
Sudoración nocturna	Ausente Peor	
Prurito	Ausente Peor	
Dolor óseo	Ausente Peor	
Fiebre > 37.8°C	Ausente Diaria	
Pérdida de peso no buscada	Ausente Peor	
		0 - 100

8.F.- Modelos de riesgo pronóstico de MF primaria y secundaria

La MFP es la de peor pronóstico, con una expectativa de vida estimada entre 5-7 años, que excede los 10 años en pacientes jóvenes con factores pronósticos favorables.

El International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT), estableció un sistema pronóstico conocido como International Prognostic Scoring System in Myelofibrosis (**IPSS-MF**) (10), que se ha ido modificando y se utiliza en cualquier momento de la evolución con un score dinámico (**DIPSS**) (20). Luego se agregaron tres variables en el **DIPSS plus** (21), para identificar 4 grupos de riesgo con sobrevidas globales estimadas de 185, 78, 35 y 16 meses.

Los pacientes con monosomía, inv 3, i(17q), blastos circulantes > 9%, leucocitos $\geq 40 \times 10^9/L$ u otro cariotipo desfavorable, tienen una mortalidad > 80% a 2 años y se consideran de muy alto riesgo, por lo que podrían beneficiarse de trasplante alogénico precoz.

Tabla N°7. Valoración Pronóstica según riesgo molecular

VARIABLE	IPSS	DIPSS	DIPSS Plus	IPSS		DIPSS		DIPSS Plus	
	Diagnóstico	Seguimiento		Score	OS (años)	Score	OS (años)	Score	OS (años)
Edad > 65 años.	1	1	1						
Síntomas constitucionales (Sudoración, fiebre, baja de peso)	1	1	1						
Hemoglobina < 10 gr/dl	1	2	1						
Recuento de leucocitos >25 x 10 ⁹ /L	1	1	1						
Blastos en sangre periférica >1%.	1	1	1						
Recuento plaquetario <100 x 10 ⁹ /L.			1						
Necesidad transfusional de GR			1						
Cariotipo desfavorable: +8,-7/7q, i(17q), inv(3), -5/5q-12p-, rearreglo 11q23, cariotipo complejo			1						
Riesgo				Score	OS (años)	Score	OS (años)	Score	OS (años)
Bajo				0	11,3	0	No alcanzada	0	15,4
Intermedio-1				1	7,9	1 o 2	14,2	1	6,5
Intermedio-2				2	4,0	3 o 4	4	2 o 3	2,9
Alto				>3	2,3	5 o 6	1,5	≥4	1,3

El IPSS se utiliza en el diagnóstico (10), DIPSS (20) seguimiento y DIPSS Plus (21) en cualquier momento.

Tabla N°8. Valoración Pronóstica según riesgo molecular en pacientes menores de 70 años
Mutation Enhanced International Prognostic Score System): MIPSS70 (11)/ MIPSS70- Plus 2.0(12)

Variables	Valor	MIPSS70	MIPSS70- Plus 2.0	MIPSS70	Score	Sobrevida (años)	Sobrevida 5 años
Leucocitos > 25 x 10 ⁹ /L	2	X		<u>Riesgo Bajo</u>	0-1	27.7	96%
Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L	2	X		<u>Riesgo Intermedio</u>	2-4	7.1	67%
Fibrosis MO Grado ≥2	1	X		<u>Riesgo Alto</u>	≥5	2.3	34%
Hb < 10 g/dL	1	X		MIPSS70 – Plus 2.0	Score	Sobrevida (años)	Sobrevida 10 años
Blastos en sangre ≥2%	1	X	X	<u>Riesgo Muy Bajo</u>	0	No alcanzada	92%
Síntomas Constitucionales	1	X	X	<u>Riesgo Bajo</u>	1-2	16.4	56%
CALR tipo 1 ausente	1	X	X	<u>Riesgo Intermedio</u>	3-4	7.7	37%
Categoría HMR	1	X	X	<u>Riesgo Alto</u>	5-8	4.1	13%
≥ 2 Mutaciones HMR	2	X	X	<u>Riesgo Muy alto</u>	≥9	1.8	< 5%
Cariotipo desfavorable ¹	1		X				
Anemia ajustada por sexo y severidad	1		X				

Categoría de alto riesgo molecular: (HMR) cualquier mutación en SXL1, EZH2, SRF2, IDH1/IDH2 y U1AF1U1AF1 sólo en MIPSS70-plus 2.0.
Cariotipo desfavorable: cualquiera que no sea normal o sólo anomalías de 20q-, 13q-, +9, traslocación/duplicación cromosoma 1, -y u otra alteración de cromosomas sexuales.

Anemia severa < 8g/dl (Mujer) < 9 g/dl (Hombre), anemia moderada 8-9.9 g/dl (Mujer) 9-10.9 g/dl (Hombre)

Tabla N°9. Valoración Pronóstica GIPSS (Genetically-Inspired IPSS):

Se basa exclusivamente en mutaciones y cariotipo (22)

Variable	Puntos	Grupo de Riesgo	Score	OS a 5 años
Cariotipo: Muy alto riesgo	2	Bajo	0	95%
Cariotipo desfavorable	1	Intermedio -1	1	73%
Ausencia de mutación CALR tipo1/like	1	Intermedio -2	2	40%
Mutación ASXL1	1	Alto	≥3	14%
Mutación SRF2	1			
Mutación U2AF1 Q157	1			
Cariotipo desfavorable *	1			

Cariotipo muy alto riesgo: una o más anomalías de -7, inv(3), i(17q), 12p-, 11q- y trisomías autosómicas que no sean +8 o +9.

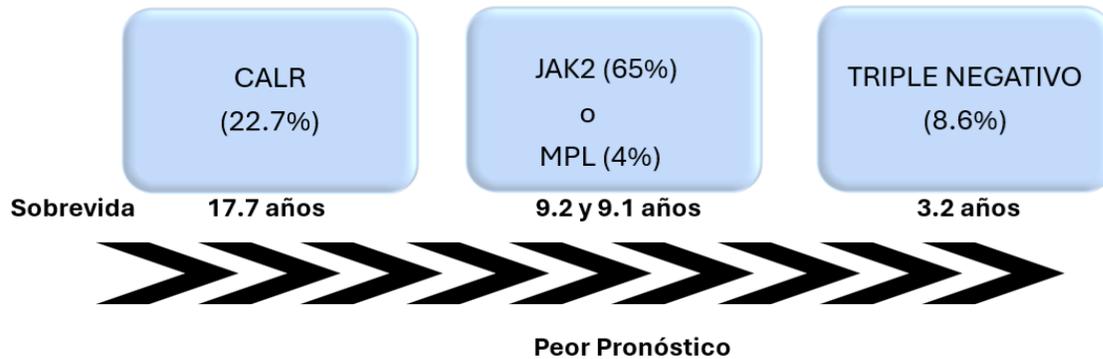
Cariotipo desfavorable: todas las otras anomalías.

Modelos de riesgo pronóstico de MF secundaria.

Tabla N°10. MYSEC: (23)

Variable	Puntos	Grupo de Riesgo	Score	Sobrevida media
Edad al diagnóstico	0.15 por año	Bajo	< 11	No alcanzada
Hemoglobina <11 g/dL	2	Intermedio -1	11 - < 14	9.3 años
Plaquetas <150 x10 ⁹ /L	1	Intermedio -2	14 - < 16	4.4 años
Blastos en sangre ≥3%	2	Alto	≥ 16	2 años
CALR no mutado	2			
Síntomas constitucionales	1			

Figura N°5. Impacto de las Mutaciones Driver en el Pronóstico: (24)



8.G.- Tratamiento.

La elección de la terapia se debe realizar en base al riesgo.
Los scores de elección son:

<u>Mielofibrosis Primaria</u>	<u>Mielofibrosis Secundaria</u>
MIPSS70 o MIPSS70 Plus v2.0 (elección)	MYSEC- PM
DIPSS-Plus Si no se cuenta con estudio molecular	
DIPSS Si no se cuenta con cariotipo	

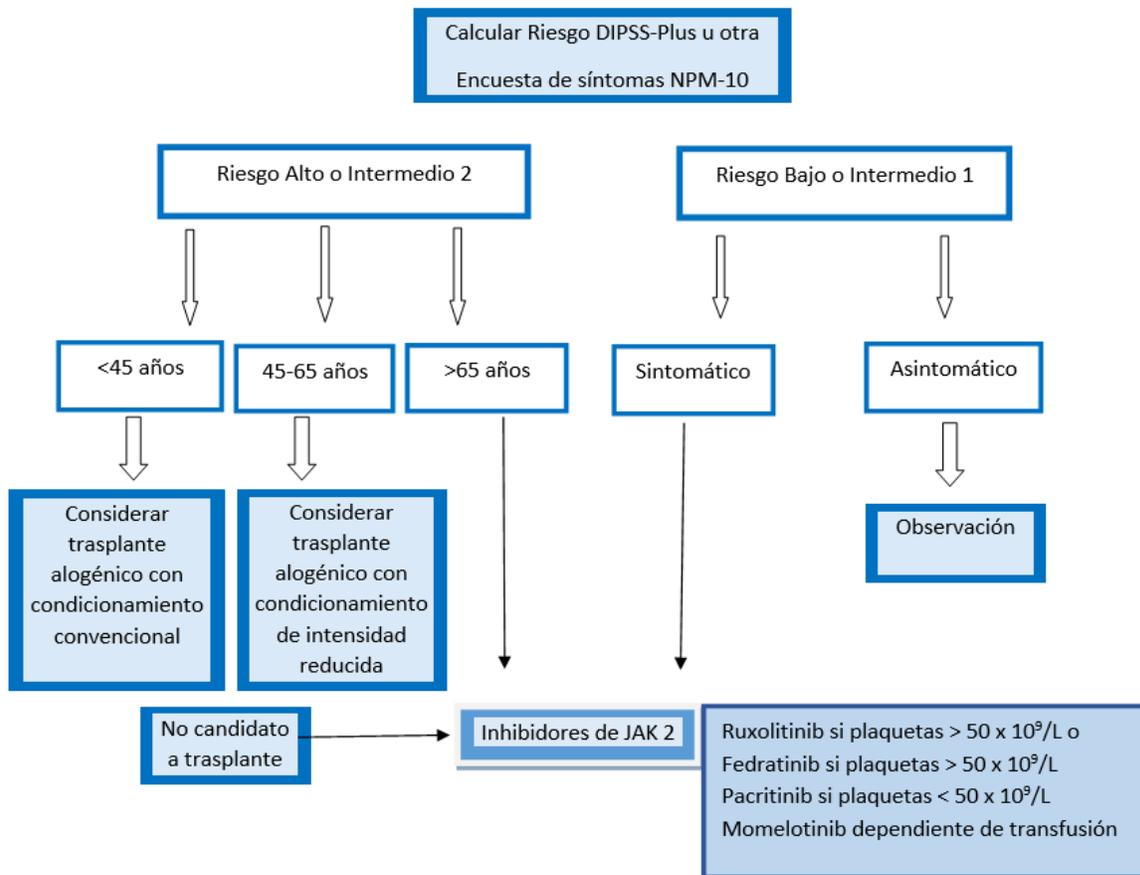
Clasificación	Bajo Riesgo	Alto Riesgo	Clasificación	Bajo Riesgo	Alto Riesgo
MIPSS70	≤3	≥4	MYSEC	<14	≥14
MIPSS70 Plus v2.0	≤3	≥4			
DIPSS-Plus	≤1	>1			
DIPSS	≤2	>2			

Objetivos del Tratamiento:

- Curar la enfermedad: El único tratamiento curativo es el trasplante alogénico.
- Mejorar la Sobrevida
- Mejorar la calidad de vida: manejo adecuado de sintomatología
- Prevenir complicaciones: Vasculares (isquémicas o hemorrágicas), infecciones, deterioro funcional orgánico, transformación leucémica.

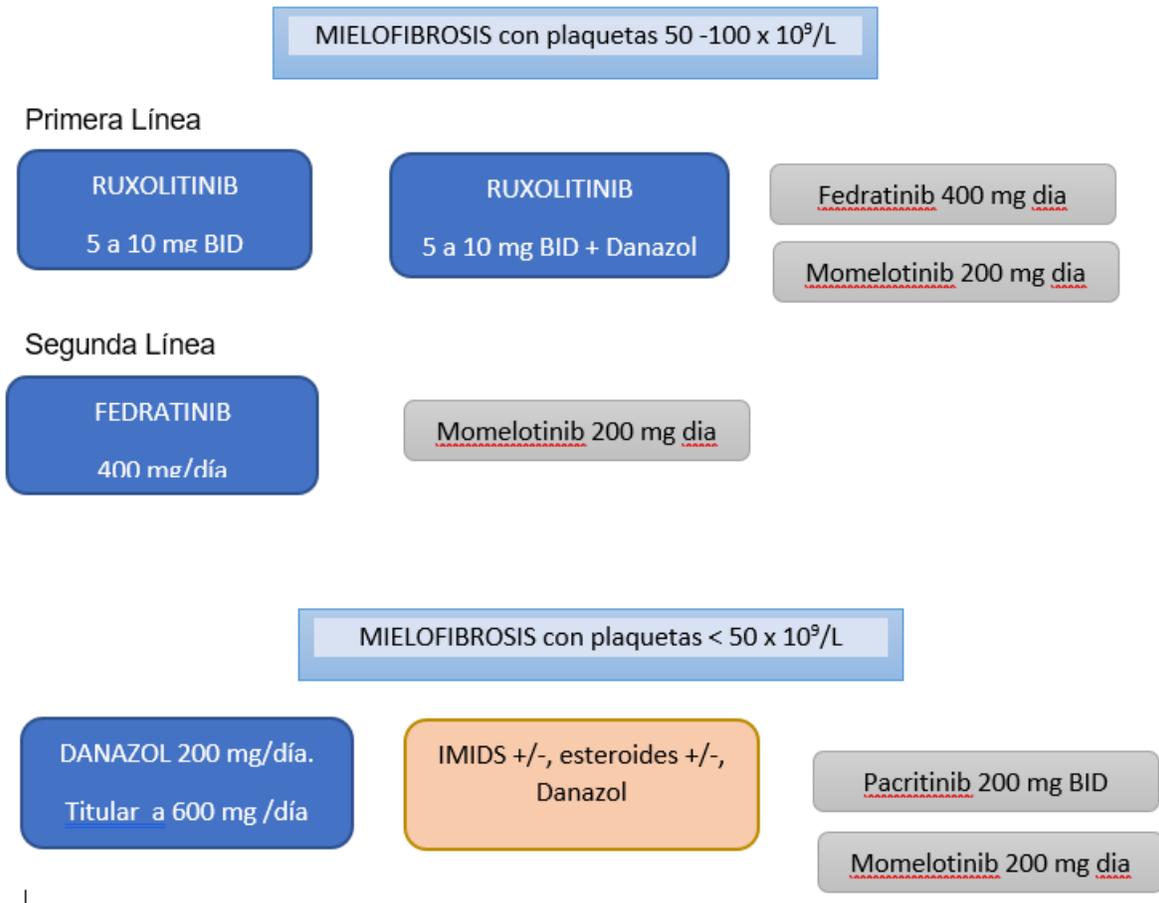
El Tratamiento debe basarse en los síntomas y clasificación de riesgo. La mayoría de los pacientes recibirán tratamiento sintomático, sin embargo, ningún medicamento es capaz de controlar todos los síntomas.

Figura N°6. Algoritmo de Tratamiento



En pacientes de bajo riesgo sintomáticos, considerar el uso IFN pegilado y de hidroxycarbamida, si hay aumento de recuentos.

Figura N°7. Algoritmo de Tratamiento en presencia de Trombocitopenia:



La elección del inhibidor de JAK 2 depende de: la línea de tratamiento y el riesgo de presentar anemia y/o trombocitopenia. En base a un metaanálisis que incluyó 7 estudios randomizados y controlados, que incluyó 1953 pacientes, donde se evaluó:

1. Eficacia en la RVE > 35% en 24 semanas
2. Reducción de los síntomas evaluados por MS SAF
3. Seguridad en referencia a los eventos adversos de los inhibidores de JAK 2 respecto a Ruxolitinib.

El autor realiza la siguiente propuesta. (25)

Fedratinib	1L: Eficacia comparable con Ruxolitinib, menos trombocitopenia
Pacritinib	1L: Menos efectivo para reducir esplenomegalia que Ruxolitinib 2L: Efectivo después de usar Ruxolitinib
Momelotinib	1L: Eficacia comparable a Ruxolitinib en reducir esplenomegalia, mejora la anemia.

➤ TRASPLANTE ALOGÉNICO

Es el único tratamiento potencialmente curativo en MF, capaz de revertir la fibrosis.

- La toxicidad es elevada, con una mortalidad relacionada al trasplante del 30%
- Los mejores resultados se han logrado con regímenes de intensidad reducida.

El trasplante autólogo no está recomendado en ninguna circunstancia.

Tabla N°11. Score System para trasplante en Mielofibrosis (MTSS) (26)

Factor de Riesgo	Puntos
Edad > 57 años	1
<u>Karnofsky < 90%</u>	1
Leucocitos > 25 x 10 ⁹ /L	1
Plaquetas < 150 x 10 ⁹ /L	1
Mutación ASXL1	1
JAK2 + /Triple negativos	2
Donante no familiar con <u>difer HLA</u>	2

Riesgo	Score	SRV (5 años)
Bajo	0 - 2	83%
Intermedio	3 - 4	64%
Alto	5	37%
Muy alto	≥ 6	22%

➤ **INHIBIDORES DE JAK 2 EN PRIMERA LÍNEA:**

A la fecha, hay 4 inhibidores de JAK 2 aprobados por la FDA.

✓ **RUXOLITINIB:**

Inhibidor potente y selectivo de JAK1 y JAK2. Aprobado por FDA en Noviembre/2011 en base al estudio fase III COMFORT I/II, en pacientes en primera línea, con mielofibrosis de riesgo intermedio y alto. (27,28)

Mejora los síntomas constitucionales por disminución de citoquinas y reducción de la esplenomegalia (SRV35) en casi el 50% de los pacientes a los 6 meses. Los pacientes con riesgo intermedio 1 logran mejores respuestas, con menos toxicidad.

CONFORT I mostró que la reducción del tamaño del bazo se correlaciona con la sobrevida global; pacientes con reducción $\geq 50\%$ tenían mejor sobrevida.

La reducción de tamaño del bazo se correlaciona con la dosis de Ruxolitinib.

Limitación de uso son las citopenias, especialmente la trombocitopenia. Ajuste de dosis según recuento plaquetario basal:

Recuento de Plaquetas basal	Dosis
$>200 \times 10^9/L$	20 mg c/12
100 – 200	15 mg c/12
50 - < 100	5 mg c/12

La anemia no contraindica su uso, demostrado en estudio fase II, REALISE: pacientes con $Hb < 10$, tratados con Ruxolitinib 10 mg c/12, por 3 meses con aumento posterior de dosis, lograron SRV35 en el 56% de los casos (29)

Poco eficaz en disminuir la fibrosis medular.

Reacciones adversas más frecuentes: anemia, trombocitopenia, cáncer de piel no melanomas, infecciones e hiperlipidemia.

- Síndrome de discontinuación: Se produce el suspender la terapia en el 13.5% de los pacientes en los primeros 21 días post suspensión.
- Fracaso: A los 3 años, sólo el 50% de los pacientes sigue con Ruxolitinib. (30).
- Causas de discontinuación: Falta de respuesta 23%, pérdida de respuesta 12%, transformación blástica 23%, eventos adversos 27% (31,32).

La sobrevida media post suspensión de Ruxolitinib es de 13 a 14 meses. (33)

Modelo RR6 intenta determinar los factores que interfieren en una mala respuesta a Ruxolitinib a los 6 meses, ya que eso incide en la sobrevida. Se describen tres parámetros: persistencia de requerimiento transfusional, reducción insuficiente del tamaño del bazo (SRV35) y una dosis de Ruxolitinib < 20 mg

c/12. Así se distinguen 3 grupos de riesgo que tienen diferencias significativas en la sobrevida. Calculator: www.rr6.eu (34).

✓ **FEDRATINIB:**

Inhibidor de JAK1, JAK2, JAK3/TYK2, FLT3. Aprobado por FDA en Agosto/2019 para el tratamiento de adultos con mielofibrosis de riesgo intermedio 2 y alto. Estudio pivotal fase III JAKARTA en pacientes sin tratamiento previo. (35).

A los 6 meses se observó un SRV35 en el 47% y disminución de los síntomas en el 40% vs 1 y 9% respectivamente en el grupo placebo.

Dosis 400 mg/día en pacientes con plaquetas > 50 x 10⁹/L. Reducir la dosis a 200 mg/día en pacientes con falla renal severa y uso de inhibidores potentes de CYP3A.

Reacciones adversas: citopenias, gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos) y encefalopatía de Wernicke, por lo que, se debe administrar tiamina antes de iniciar la terapia.

✓ **PACRITINIB:**

Inhibidor de JAK2, JAK3/TYK2, IRAK1, ACVR1. Aprobado por FDA en Febrero/2022, en primera línea para pacientes de riesgo intermedio y alto, con plaquetas < 50 x 10⁹/L. Estudios pivotaes PERSIST-1 (36) y PERSIST-2 (37).

Logra reducción del tamaño del bazo (SRV35) en 29% y síntomas en 23%.

Aprobado en primera y segunda línea en pacientes con plaquetas < 50 x 10⁹/L. Estudio pivotal PACIFICA, fase III, en pacientes con mielofibrosis primaria o secundaria, no candidatos a trasplante, ECOG PS ≤2, riesgo intermedio o alto, con o sin tratamiento previo. (38)

Dosis recomendada 400 mg/día o 200 mg c/12

Potente inhibidor de ACVR1, disminuye la Hcpidina, logra disminuir la dependencia transfusional en 37% de los pacientes. (39)

Reacciones adversas: Gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos), cardíacas (aumento del intervalo QT) y hemorragias.

✓ **MOMELOTINIB:**

Inhibidor de JAK1, JAK2, ACVR1. Aprobado por FDA en Septiembre/2023 en base a los estudios fase 3, SIMPLIFY-1/2 y MOMENTUM. Indicado en Mielofibrosis de riesgo intermedio y alto, con anemia.

Inhibidor de ACVR1, disminuye los niveles de Hcpidina y mejora la anemia.

Estudio SIMPLIFY 1 mostró respuesta similar a Ruxolitinib en SRV35 e inferior en control de síntomas. Mejora anemia y disminuye requerimiento transfusional. (40)

Reacciones adversas: Gastrointestinales y citopenias.

✓ **RUXOLITINIB ASOCIADO A OTRAS TERAPIAS:**

Estudio TRANSFORM-1, fase 3, compara Ruxolitinib más Navitoclax (inhibidor de BCL-2/BCL-XL) vs Ruxolitinib en pacientes no tratados, de riesgo intermedio-2 y alto. Mejora de SVR35, 63.2% vs 31.5% ($p < 0.001$), sin diferencias en la mejoría de síntomas. Se observan más citopenias, pero manejables. (41)

Estudio MANIFEST-2, fase 3, compara Ruxolitinib más Pelabresib (inhibidor de BET) vs Ruxolitinib, en pacientes no tratados, con esplenomegalia y sintomáticos, de riesgo intermedio-1 o mayor. La combinación logra mejoría significativa de SVR35 a los 24 meses, 65.9% vs 35.2%, $p < 0.001$, con poca mejoría de los síntomas. (42)

➤ **INHIBIDORES DE JAK 2 EN SEGUNDA LÍNEA:**

- ✓ FEDRATINIB: Estudio JAKARTA-2, fase 2, en refractarios o resistentes a Ruxolitinib, Fedratinib 400 mg logra SVR35 en 31% y disminución de los síntomas en 27%. (43)
- ✓ PACRITINIB: Inhibidor para JAK2, FLT3, ACVR1. Aprobado en segunda línea en pacientes con plaquetas $< 50 \times 10^9/L$. Estudio PACIFICA (39).
- ✓ MOMELOTINIB: SIMPLIFY-2 Estudio fase 3, compara Momelotinib vs mejor terapia disponible. Se observa mejoría de síntomas 26% vs 6% ($p < 0.001$), independencia transfusional a los 6 meses, 43% vs 21% ($p < 0.001$) y respuesta similar respecto a SVR35. (44). MOMENTUM Estudio fase 3, en pacientes sintomáticos y con anemia, previamente tratados con inhibidores de JAK. Momelotinib 200 mg/día vs Danazol, muestra superioridad en mejoría de síntomas y SVR35. (45)
- ✓ COMBINACIONES DE RUXOLITINIB: Estudio TRANSFORM-2: fase 3, compara Ruxolitinib + Navitoclax vs Ruxolitinib, en pacientes con mielofibrosis recaída/refractaria. Está en curso, sin aprobación FDA.

Evaluación de respuesta a la terapia: La evaluación de respuesta a la terapia en Mielofibrosis es compleja. Es así como se ha realizado un trabajo conjunto entre la IWG-MRT y ELT de revisión de criterios de respuesta para las terapias con nuevas drogas. En ella se detallan los criterios de respuesta de modificación de la enfermedad y tratar de objetivar la actividad de nuevas drogas respecto a la anemia, esplenomegalia y sintomatología. Se realizan definiciones estrictas de dependencia e independencia transfusional, confirmación de respuesta de esplenomegalia por estudio de imágenes y de la evaluación de síntomas (MPN-SAF). También se realizan recomendaciones respecto a la respuesta citogenética y molecular. (32)

Categoría de respuesta	Criterios obligatorios (para todas las categorías de respuesta, el beneficio debe durar ≥12 semanas para considerarse una respuesta)
Remisión molecular. (RM)	<p>La evaluación de la respuesta molecular debe analizarse en granulocitos de sangre periférica y requiere confirmación mediante repetición de la prueba en un plazo de 6 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> • RC: erradicación de una anomalía preexistente. • RP: disminución ≥50 % de la carga alélica. <p>(La RP se aplica sólo a pacientes con al menos un 20 % de carga alélica mutante al inicio).</p>
Remisión citogenética (RC)	<p>Se deben analizar al menos 10 metafases para la evaluación de la respuesta citogenética y requiere Confirmación mediante repetición de la prueba en un plazo de 6 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> • RC: erradicación de una anomalía preexistente. • RP: reducción ≥50 % de las metafases anormales. <p>(La RP se aplica sólo a pacientes con al menos diez metafases anormales iniciales).</p>
Remisión Completa (RC)	<ul style="list-style-type: none"> • Médula ósea: *Normo celularidad ajustada por edad; <5 % de blastos; ≤ MF grado 1† y • Sangre periférica: Hb ≥10 g/dL y < LSN; recuento de neutrófilos ≥ 1 × 10³/dL y < LSN; Recuento de plaquetas ≥100 × 10³/dL y < LSN; <2 % de células mieloides inmaduras‡ y • Clínica: Resolución de los síntomas de la enfermedad; bazo e hígado no palpable; sin HME
Remisión Parcial (RP)	<ul style="list-style-type: none"> • Sangre periférica: Hb ≥10 g/dL y <LSN; recuento de neutrófilos ≥1 × 10³/dL y LSN; Recuento plaquetario ≥100 × 10³/dL y < LSN; <2 % de células mieloides inmaduras‡ y • Clínica: Resolución de los síntomas; bazo e hígado no palpables; sin HEM o <ul style="list-style-type: none"> • Médula ósea: * Normo celularidad ajustada por edad; <5 % de blastos; MF ≤grado 1†, y • sangre periférica: Hb ≥8,5 pero <10 g/dL y <LSN; recuento de neutrófilos ≥1 × 10³/dL y <LSN; recuento plaquetario ≥50, pero <100 × 10³/dL y <LSN; <2 % de células mieloides inmaduras‡ y • Clínica: Resolución de los síntomas de la enfermedad; bazo e hígado no palpables; Sin HEM
Mejoría clínica (MC)	<p>El logro de la respuesta a la anemia, el bazo o los síntomas sin progresión de la enfermedad ni aumento de la gravedad de la anemia, trombocitopenia o neutropenia§</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta a la anemia: <ul style="list-style-type: none"> - Independientes de transfusiones: un aumento ≥2 g/dL en el nivel de hemoglobina - Dependientes de transfusiones: lograr independencia de las transfusiones¶ • Respuesta del bazo# <ul style="list-style-type: none"> - Esplenomegalia basal palpable a 5-10 cm por debajo del BIC que se hace no palpable** o - Esplenomegalia basal palpable a >10 cm por debajo del BIC que disminuye ≥50%** - Esplenomegalia basal palpable a <5 cm por debajo del BIC no califica para definir la respuesta del bazo. - Una respuesta del bazo requiere confirmación mediante resonancia magnética o tomografía computarizada que muestre una reducción ≥35% del volumen del bazo. • Respuesta de los síntomas: <ul style="list-style-type: none"> - Una reducción ≥50% en el TSS de MPN-SAF††
Progresión de Enfermedad (PE)‡‡	<p>Aparición de una nueva esplenomegalia palpable al menos 5 cm por debajo del LCM o</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un aumento ≥100% en Distancia palpable, por debajo del BCI para esplenomegalia basal de 5-10 cm o • Un aumento del 50% en la distancia palpable, por debajo del BCI, para esplenomegalia basal de >10 cm o • Transformación leucémica confirmada por un recuento de blastos en médula ósea ≥20% o • Un contenido de blastos en sangre periférica ≥20% asociado con un recuento absoluto de blastos ≥1 × 10(9)/L que dura al menos 2 semanas
Enfermedad estable (EE)	<p>No pertenece a ninguna de las categorías de respuesta mencionadas anteriormente</p>
Recaída	<ul style="list-style-type: none"> • Deja de cumplir los criterios para al menos MC después de lograr RC, RP o MC, o • Pérdida de la respuesta a la anemia que persiste durante al menos 1 mes o • Pérdida de la respuesta del bazo que persiste durante al menos 1 mes
Recaída citogenética/molecular.	<ul style="list-style-type: none"> • Reaparición de una anomalía citogenética o molecular preexistente confirmada mediante repetición de la prueba.

Tabla N°12 Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. (32).

HEM, hematopoyesis extramedular (la ausencia de evidencia de HEM implica la ausencia de EMH no hepatoesplénica comprobada por patología o estudios de imagen).

†La gradación de la MF se realiza según la clasificación europea.

Thiele et al. Consenso europeo sobre la gradación de la fibrosis de la médula ósea y la evaluación de la celularidad. Haematologica. 2005;90:1128.

Cabe destacar que la definición de consenso de médula ósea con RC debe utilizarse únicamente en aquellos pacientes que cumplan todos los demás criterios, incluida la resolución de la leucoeritroblastosis.

‡Las células mieloides inmaduras se componen de blastos, promielocitos, mielocitos, metamielocitos y glóbulos rojos (GR) nucleados. En esplenectomizados, se permite <5% de células mieloides inmaduras.

§Véase más arriba las definiciones de respuesta a la anemia, respuesta del bazo y progresión de la enfermedad. El aumento de la gravedad de la anemia se define como la aparición de una nueva dependencia transfusional o una disminución de ≥ 2 g/dL en el nivel de Hb con respecto al basal previo al tratamiento que persiste durante al menos 12 semanas. El aumento de la gravedad de la trombocitopenia o la neutropenia se define como una disminución de 2 grados, con respecto al valor basal previo al tratamiento, en el recuento de plaquetas o en el recuento absoluto de neutrófilos. Además, la asignación a MC requiere un recuento mínimo de plaquetas de $25\,000 \pm 10^3$ /dL y un recuento absoluto de neutrófilos de $0,5 \pm 10^3$ /dL.

||Aplicable sólo a pacientes con una Hb basal de <10 g/dL. En pacientes que no cumplen criterios estrictos de dependencia transfusional, pero que han recibido transfusiones en el mes previo, se debe usar como valor basal el nivel de Hb pretransfusional.

{La dependencia transfusional se define como la transfusión de al menos 6 U de concentrado de GR en las 12 semanas previas, para un nivel de Hb <8,5 g/dL, en ausencia de sangrado o anemia inducida por el tratamiento. Además, el episodio de transfusión más reciente debe haber ocurrido en los 28 días previos. La respuesta en dependientes de transfusiones requiere ausencia de transfusiones de GR durante cualquier intervalo consecutivo de 12 sem en la fase de tratamiento, con Hb $\geq 8,5$ g/dL como límite.

En pacientes esplenectomizados, la hepatomegalia palpable se sustituye con la misma estrategia de medición.

Las respuestas esplénicas o hepáticas deben confirmarse con estudios de imagen, y se requiere una reducción del ≥ 35 % en el volumen del bazo, evaluada mediante resonancia magnética o tomografía computarizada. Además, una reducción del ≥ 35 % en el volumen del bazo o del hígado, constituye una respuesta, independientemente de la exploración física.

††Los síntomas se evalúan mediante la Escala de Síntomas y Respuestas (TSS) del NMP-SAF. La TSS del NMP-SAF es evaluada por los propios pacientes e incluye fatiga, concentración, saciedad precoz, inactividad, sudores nocturnos, picazón, dolor óseo, molestias abdominales, pérdida de peso y fiebre. La puntuación va de 0 (ausente/máximo posible) a 10 (peor imaginable/máximo posible) para cada ítem. El TSS de NMP-SAF es la suma de todas las puntuaciones individuales (escala de 0 a 100). La respuesta a los síntomas requiere una reducción del 50 % en el TSS de NMP-SAF.

‡‡La asignación de enfermedad progresiva para la esplenomegalia requiere confirmación mediante resonancia magnética o tomografía computarizada que muestre un aumento del 25 % en el volumen del bazo con respecto al valor inicial.

Los valores iniciales, tanto para la exploración física como para los estudios de imagen, se refieren al valor inicial previo al tratamiento y no a las mediciones posteriores al mismo.

Si bien la definición del IWG MRT-ELN es la más validada, es ampliamente usada para evaluar pacientes dentro de estudios clínicos, sin embargo, resulta poco práctica para la evaluación cotidiana de estos pacientes. A pesar de esto, resulta relevante considerar, la reducción de síntomas, reducción del bazo y corrección de las citopenias como pilares del seguimiento de estos pacientes.

Otra escala de valoración de la respuesta a Ruxolitinib en Mielofibrosis es el RR6, la cual entrega adicionalmente un valor pronóstico de acuerdo con el nivel de respuesta. Sin embargo, está validada sólo para aquellos pacientes que utilizan Ruxolitinib. Se puede acceder a ella a través de www.rr6.eu (34)

➤ **MANEJO DE LA ANEMIA (46):**

La anemia en mielofibrosis, es una anemia inflamatoria crónica, que se relaciona con niveles altos de Hpcidina. El aumento de hepcidina estimula ACRV1, bloqueando la eritropoyesis.

Constituye un factor de riesgo pronóstico y se agrava con el uso de Ruxolitinib.

✓ **ERITROPOYETINA**

Eficacia demostrada en pacientes con anemia moderada. Respuesta de 23 a 60%, mejor respuesta con niveles bajos de eritropoyetina. Sólo 20% de respuesta a largo plazo.

Dosis inicial 10.000 UI 3 veces por semana o Darbopoyetina 150 ug semanales, la dosis se puede duplicar a las 4-8 semanas si no hay respuesta. Si no hay respuesta, suspender a los 3 meses.

✓ **ANDRÓGENOS:**

Danazol: 200-400 mg/d. Respuestas de 44 %. Tratar por 6 meses, si se logra respuesta, continuar con 400 mg/día por otros 6 meses y luego bajar a 200 mg/día. Respuestas se obtienen a los 3 meses o posterior.

Reacciones adversas: hirsutismo, alteración de la función hepática, tumores hepáticos, riesgo de cáncer de próstata. Se debe realizar Ecografía hepática cada 6-12 meses. En hombres evaluación prostática antes de iniciar el tratamiento.

✓ **INMUNOMODULADORES:**

Respuestas de 19%. Estudios con Talidomida, Lenalidomida y Pomalidomida, con o sin prednisona (15 – 30 mg/día). Mejora la anemia, esplenomegalia y trombocitopenia, sin embargo, no hay estudios fase 3.

Talidomida: 50 mg/d. Respuesta lenta

Lenalidomida: 10 mg día 1 al 21 cada 28 días por 6 ciclos. Si plaquetas <100 x 10⁹/L bajar dosis a 5mg/día.

✓ **TRANSFUSIONES:**

Uso en anemia sintomática.

La dependencia transfusional empeora la sobrevida.

La ferritina elevada no disminuye la sobrevida.

No hay estudios que muestren el beneficio de quelantes en esta población.

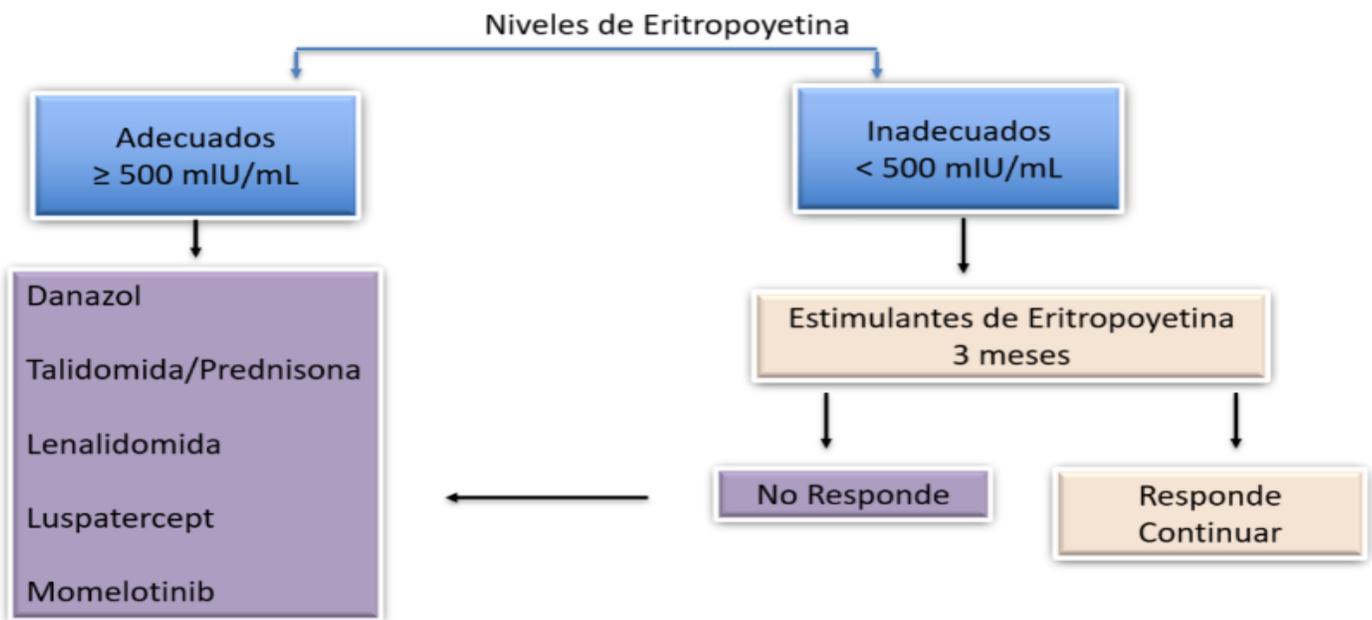
✓ **LUSPATERCEPT: terapia aún no aprobada por FDA en mielofibrosis (47)**

✓ **INHIBIDORES DE JAK 2:**

- **MOMELOTINIB.** El estudio MOMENTUM, utiliza Danazol como comparador. Produce aumento del hematocrito al disminuir la hepcidina. (48)
- **PACRITINIB.** Cuatro veces más potente que Momelotinib, como inhibidor de ACVR1 y logra disminuir la dependencia transfusional en 24% de los pacientes (39).

✓ **ESPLENECTOMÍA:** Se utiliza como último recurso.

Figura N°8. ALGORITMO DE MANEJO DE LA ANEMIA



➤ **MANEJO DE ESPLENOMEGALIA:**

El tratamiento debe realizarse sólo en pacientes con esplenomegalia sintomática, (saciedad temprana, dolor abdominal, y citopenias).

- ✓ *HIDROXICARBAMIDA* es la droga de primera línea, efectos colaterales leves y bajo riesgo mutagénico. Entre los 40 y 60 años debe ser usado con precaución dado que su potencial efecto leucemogénico no ha sido totalmente descartado.

Dosis de inicio 15 a 20 mg/kg/día (1-1.5 g/d (dosis inicial). Ajustar si bajan las plaquetas. Reacciones adversas: citopenias, lesiones en mucosa oral, de piel (úlceras).

- ✓ **ESPLENECTOMÍA** Mejora los síntomas constitucionales, pero con alta mortalidad (9%). En la era de los Inhibidores de JAK 2, su uso es excepcional.
- ✓ **RADIOTERAPIA A BAJAS DOSIS** Respuestas transitorias, 25% con citopenias prolongadas, mortalidad de 13%.

➤ **HEMATOPOYESIS EXTRAMEDULAR**

El compromiso pulmonar con desarrollo de hipertensión pulmonar, masas paravertebrales y dolores óseos son otras complicaciones de difícil manejo, en algunas de las cuales se puede usar radioterapia paliativa.

➤ **OTRAS TERAPIAS**

- ✓ Análogos de purinas: La 2-clorodeoxiadenosina, 4 a 6 ciclos mensuales a dosis de 0.1 mg/kg/día en infusión continua por 7 días o 5 mg/m² en 2 horas por 5 días.
- ✓ IFN α : Tiene igual efecto que la hidroxicarbamida, pero es mal tolerado.

➤ **TRATAMIENTO EN FASE LEUCÉMICA**

- ✓ Terapia de soporte.
- ✓ Quimioterapia intensiva.
- ✓ Hipometilantes.

9.- POLICITEMIA VERA (PV)

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

Se presenta entre los 50 y 70 años, con ligero predominio en hombres (58%). La mutación de JAK2 V617F en el exón 14 está presente en el 95% de los pacientes y la del exón 12 en el 4%. (7)

Su evolución comprende 2 fases:

- **Fase Pre policitémica:** Caracterizada por masa eritrocitaria normal, valores de Hb y Hto en límite superior normal o levemente aumentado y con algunas de las alteraciones de PV.

- **Fase de MF- post PV:** Presencia de precursores inmaduros mieloides y/o dacriocitos en sangre periférica. Disminución de la Hb no relacionada al tratamiento, aumento de LDH, disminución de las plaquetas y esplenomegalia.

9.A.- *Criterios diagnósticos*

Tabla N° 13. Criterios Diagnósticos OMS 2022 (3,4,5,6)

Criterios Mayores
Hb \geq 16,5 g/dL / Hto \geq 49% en hombre y Hb \geq 16 g/dL / Hto \geq 48% en mujer
Biopsia MO hipercelular (tres series). Proliferación de megacariocitos maduros, pleomórficos
Mutación JAK2 o exón 12
Criterios Menores
Niveles bajos de Eritropoyetina
3 criterios mayores o los 2 primeros mayores y 1 menor.

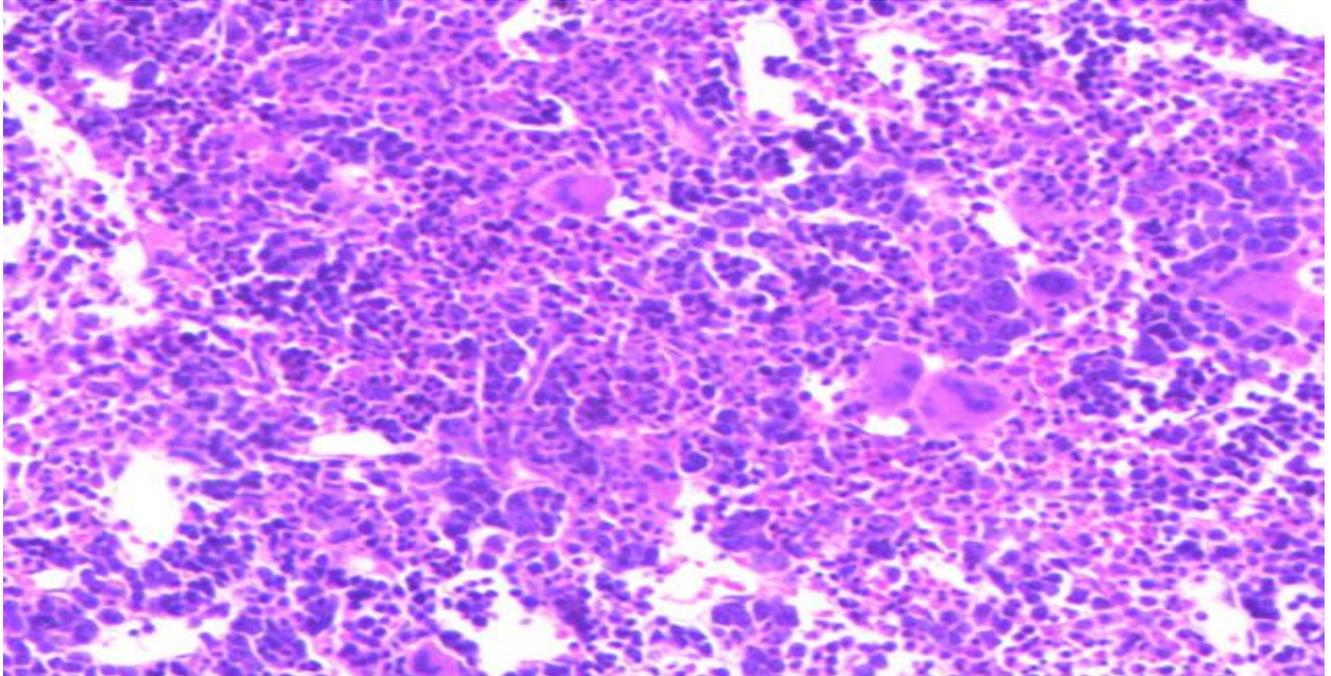
9.B.- Estudio Diagnóstico

Buscar síntomas de hiperviscosidad
Esplenomegalia en alrededor del 50% de los pacientes, palpable o ecográfica.
Hemograma con poliglobulia, con o sin leucocitosis o trombocitosis.
Saturación arterial de O ₂ : si es \geq de 92%, descarta una poliglobulia secundaria
Niveles de eritropoyetina bajos, son sugerentes de PV y excluyen poliglobulia secundaria
Estudio molecular (mutación JAK2V617F) en sangre periférica o exón12 en médula
Biopsia de MO: optativa si el diagnóstico es categórico. Realizar si el diagnóstico no es claro, para descartar la policitemia enmascarada, que puede confundirse con TE u otros cuadros. (49)
Ácido úrico: con frecuencia elevado
LDH: puede estar aumentada, especialmente si hay progresión a MF

9.C.- Características anatomopatológicas

- Fase policitémica:
 - Aumento de celularidad (promedio 80%).
 - Panmielosis generalizada.
 - La eritropoyesis es normoblástica.
 - Megacariocitos aumentados con variabilidad morfológica.
 - No hay un aumento de mieloblastos.
 - En la mayoría de los casos, la trama reticular es normal.
- Fase de MF post PV:
 - La celularidad de la médula ósea es altamente variable (hipo/hipercelular).
 - Los sinusoides están dilatados con hematopoyesis intrasinusoidal.
 - Los megacariocitos tienden a ser un componente prominente, mostrando morfología atípica y presentes en cúmulos compactos.
 - La mielofibrosis grado MF-2 o MF-3 está presente, por definición, a menudo en conjunto con osteoclerosis.
 - El frotis de MO (mielograma) tienen un limitado valor diagnóstico.

Imagen 3. POLICITEMIA VERA. Médula ósea hematopoyética hiper celular con predominio de la serie eritroide normotípica y displasia megacariocítica.



9.D.- Característica Clínicas

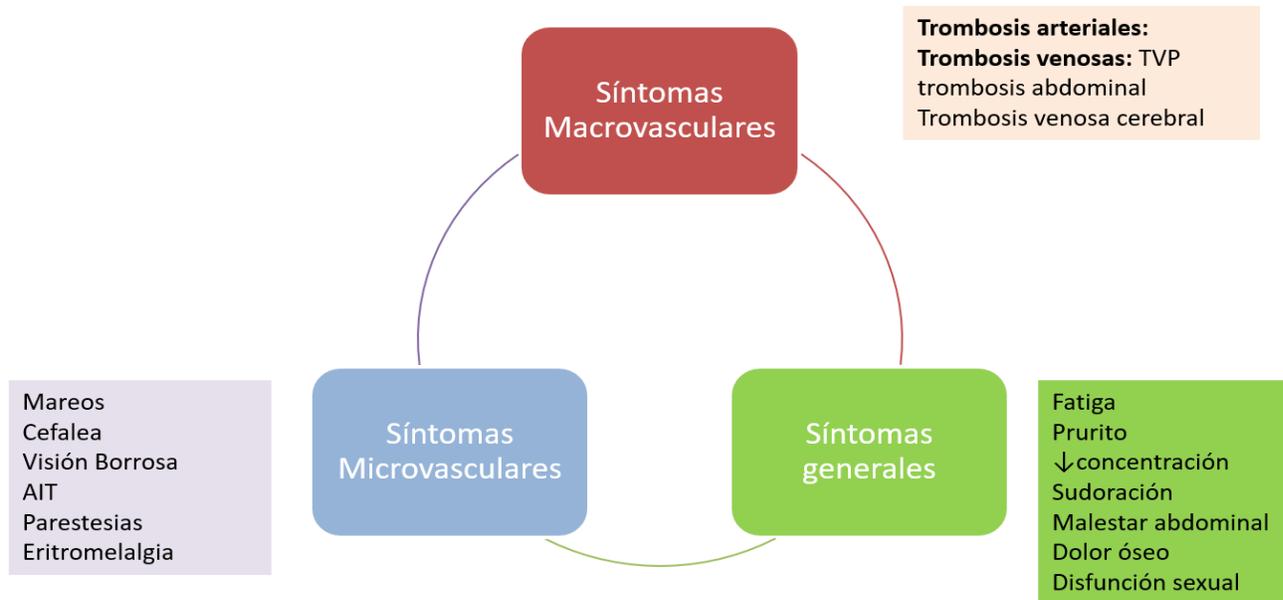
La policitemia vera, puede producir diferentes tipos de síntomas.

Los síntomas generales están más relacionados con la liberación de citoquinas. El prurito que se caracteriza por presentarse después de la ducha es muy molesto y de difícil manejo

Dentro de los síntomas macrovasculares puede producir trombosis venosas y arteriales, algunas de ellas que comprometen el territorio esplácnico.

Los síntomas microvasculares también son diversos, dentro de ellos encontramos la eritromelalgia que se caracteriza por dolor y eritema en las extremidades inferiores, que en general cede con el uso de aspirina.

Figura N°9. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS: (52)



9.E.- Factores de Riesgo

- **De Trombosis:**
 - Edad
 - Trombosis previa
 - Tabaquismo
 - Hipertensión arterial
 - Leucocitosis $> 15 \times 10^9/L$. El estudio REVEAL encuentra aumento de trombosis significativa en pacientes con Hto $> 45\%$ ([HR]= 1.84, $p=0.0028$) y leucocitos $> 11 \times 10^9/L$ (HR=2.35, $p<0.0001$). (53)
 - Carga alélica de JAK 2 $> 50\%$ de gen anormal
- **De transformación a MF:** 10 años 5% y 15 años 10%. (54)
 - Tiempo de evolución de la enfermedad. (55)
 - Carga alélica de JAK 2 $> 50\%$ de gen anormal.
 - Presencia de fibrosis al diagnóstico.
- **De transformación leucémica:** 2.3 a 8.7% a los 10 años.
 - Edad > 60 años
 - Enfermedad con más de 10 años de evolución

Estratificación del riesgo para orientar el tratamiento (56)

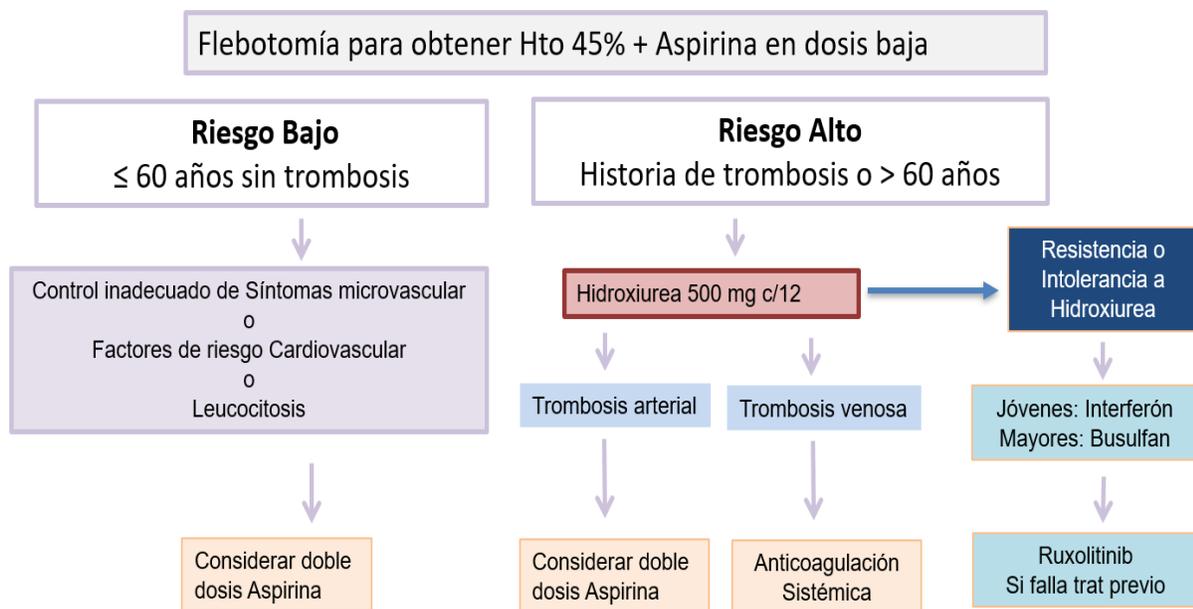
Riesgo	Características
Riesgo Bajo	≤ 60 años. Sin antecedentes de trombosis.
Riesgo Alto	> 60 años o antecedentes de trombosis o hemorragia asociada a PV

9.F.- Tratamiento (57)

Objetivos:

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

Figura N°10. ALGORITMO DE TRATAMIENTO POLICITEMIA VERA (58)



Tratamiento según estratificación del riesgo

Riesgo	Tratamiento
Riesgo bajo	AAS 100 mg / día + Flebotomía
Riesgo Alto	Terapia citoreductora c/s AAS y Flebotomía
Tratamiento del prurito	Antihistamínicos

- **FLEBOTOMIA:** El objetivo es llevar el Hto a valores normales (< 45% hombre, < 42% mujer). Iniciar con 250 a 400 ml día por medio (reducir en ancianos o enfermedad cardiovascular). No corregir la ferropenia. Aumenta el riesgo de trombosis arterial y venosa en los primeros 3 años. Sin efecto sobre la esplenomegalia, prurito ni actividad mieloproliferativa.

- **ANTIAGREGANTES:** Aspirina para prevención y tratamiento trombosis arterial. Dosis 50-100 mg/día. Usar tienopiridinas si hay alergia o intolerancia a AAS. En caso de trombosis, tratamiento anticoagulante, asociado a citoreductores. Las hemorragias están asociadas a trombocitosis. Recuentos sobre $1.500 \times 10^9/L$, pueden disminuir el Factor von Willebrand. Se debe suspender la AAS hasta que mejore el defecto, con citoreducción o plaquetoféresis.
- **TERAPIA CITOREDUCTORA:**
 - ✓ **HIDROXIUREA (HU):** Citoreductor indicado en primera línea. Dosis 1-3 g/d. Entre los 40 y 60 años usar con precaución por potencial efecto leucemogénico.
 - ✓ **INTERFERÓN ALFA PEGILADO (peg-IFN- α -2a):** Es mejor tolerado y efectivo. Logra remisión hematológica completa en el 76-60%, mejora la esplenomegalia (77%), disminuye el prurito refractario (75%), Logra respuesta molecular en 54 % de los pacientes. Es el primer medicamento que produce disminución del clon mutado. Dosis inicial 45 a 90 mU/semanal, efectos colaterales (cuadro gripal, fatiga, y mielosupresión), que determinan abandono de la terapia en 30% de los pacientes. Está indicado en mujeres y hombres jóvenes con PV de alto riesgo, en intolerantes o refractarios al tratamiento con HU. Disminuye riesgo de transformación a mielofibrosis secundaria en 9% anual. Disminuye la mortalidad en 6% anual. (59)
 - ✓ **ROPEGINTERFERON ALPHA -2B** Aprobado en nov/21 para adultos con PV. (60). No usar en pacientes con enfermedades autoinmunes y trastornos del ánimo. Uso subcutáneo cada 2 semanas, por al menos 1 año, luego uso mensual. Respuesta hematológica completa en 61% de los pacientes. Aquellos pacientes que responden a Ropeginterferon tiene una disminución significativa del VAF de Jak2, particularmente en aquellos con VAF > 50% (61). Es superior a flebotomía. No está aprobado en embarazadas. Estudio PROUD-PV y CONTINUATION-PV (62) comparan Ropeginterferon alfa-2b vs mejor terapia. Estudio fase 3. Respuesta molecular a 5 años Ropeginterferon vs control RR:3.04, $p > 0.0001$. Progresión Ropeginterferon 0.2% pacientes/año vs 1.0% en control. Eventos trombóticos en Ropeginterferon 1% pacientes/año vs 1.2% en control. Ropeginterferon alfa-2b logra respuesta más durable, respuesta molecular más profunda y mayor sobrevida libre de eventos a 6 años. (63)

Tabla N°14. Criterios de Respuesta a la Terapia en PV.

Respuesta	
Completa	1.- Hto 45% con flebotomía y 2.- Plaquetas $\leq 400 \times 10^9/L$ y 3.- Glóbulos blancos $\leq 10 \times 10^9/L$ 4.- Bazo de tamaño normal en imágenes 5.- Sin síntomas relacionados a la enfermedad.
Parcial: Pacientes que no logran RC	1.- Hto 45% con flebotomía o 2.- Respuesta en 3 o más de los otros criterios.
Sin respuesta	Cualquier respuesta que no sea parcial

Tabla N° 15. Resistencia o Intolerancia a Hidroxiurea (64)

Esta condición aumenta el riesgo de mortalidad 5,6 veces.

CRITERIOS	
Hidroxiurea usada por 2 meses en dosis de 2 gr/día	Requiere flebotomía para mantener Hto < 45% en Hombre y < 42% en Mujer Mantiene plaquetas > 400 $10^9/L$ y leucocitos > $10 \times 10^9/L$. Disminución de esplenomegalia < 50% y de síntomas relacionados.
Toxicidad	Citopenias con dosis menor que la requerida para lograr RC o parcial (ELN). Úlceras en extremidades, trastornos gastrointestinales, fiebre, neumonitis.

➤ **TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA:**

✓ **INTERFERÓN** si es resistente o intolerante a Hidroxiurea

✓ **INHIBIDORES DE JAK 2**

- Estudio pivotal RESPONSE, fase 3, Ruxolitinib vs mejor terapia, (seguimiento a 5 años). Ruxolitinib es aprobado en pacientes con PV intolerantes o resistentes a Hidroxiurea, con esplenomegalia. Controla síntomas, esplenomegalia, eritrocitosis y disminuye eventos vasculares. (65,66)

- Estudio RESPONSE 2, Ruxolitinib en pacientes intolerantes o resistentes a Hidroxiurea sin esplenomegalia. Controla eritrocitosis y síntomas. (67)

- Estudio MAJIC-PV, Ruxolitinib en pacientes intolerantes o resistentes a Hidroxiurea. Ruxolitinib muestra superioridad en sobrevida libre de eventos. (SLE) (68)

Pacientes que logran respuesta molecular se correlacionan con una superior SLE. La mutación de ASXL1 tiene un efecto independiente sobre la SLE.

✓ **RUSFERTIDE**

Es un mimético de Hepsidina, en estudio. Disminuye los requerimientos de flebotomía, en pacientes con flebotomía sola o flebotomía asociada a terapia citoreductora.

- Estudio REVIVE todos los pacientes logran Hto < 45% sin flebotomía a los 6 meses y normaliza depósitos de hierro. 92% de los pacientes en el grupo de Rusfertide no recibieron flebotomía comparado con 44.4% en el grupo control (70)

9.G.- Policitemia Vera y enfermedad cardiovascular

Los Eventos Tromboembólicos y cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en PV.

- ✓ El control del hematocrito disminuye los eventos cardiovasculares. (70)
- ✓ Dosis bajas de aspirina disminuye los eventos cardiovasculares. (71)
- ✓ El tratamiento citoreductor con Hidroxiurea reduce morbilidad y mortalidad. (72)
- ✓ Se deben identificar nuevos biomarcadores de incidencia de eventos tromboembólicos: Machine Learning Study (PV-AIM) (73)

9.H.- Recomendaciones en cirugías.

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

- Cirugía programada o de urgencia: control apropiado de la eritrocitosis y trombocitosis con flebotomía y/o mielosupresión. Mantener Hto < 45% y plaquetas < 400 x 10⁹/L.
- Suspender aspirina 1 semana previa a cirugías con alto riesgo de sangrado, o si requiere profilaxis con heparina. En este último caso la aspirina se puede recomenzar a las 24 horas de suspensión de la heparina.
- Profilaxis con HBPM está indicada en todos los pacientes con MPN por el mayor riesgo de trombosis, aunque no hay estudios al respecto.
- Estos pacientes se deben controlar cuidadosamente por la paradójica predisposición de complicaciones perioperatorias tanto hemorrágicas como trombóticas.

10.- TROMBOCITEMIA ESENCIAL (TE)

Síndrome mieloproliferativo crónico que se caracteriza por elevación progresiva de las plaquetas. La patogenia de la TE se relaciona con uno o más cambios adquiridos en el ADN. El 50% de los pacientes presentan la mutación del gen *JAK2 V617F*. Generalmente la TE no disminuye la expectativa de vida del paciente. Es importante la observación y control periódico para prevenir o tratar las complicaciones. La presencia de la mutación del gen *JAK2* no modifica la sobrevida.

10.A.- *Criterios diagnósticos*

Tabla N°16. Criterios Diagnósticos OMS 2022 (3,4,5,6)

Criterios Mayores
Plaquetas > 450 10 ⁹ /L
Proliferación de megacariocitos maduros, grandes y con núcleo hiperlobulado. Serie neutrófila sin desviación a izquierda. Poco frecuente fibrosis reticulina grado1
Sin criterios WHO de otras neoplasias mieloproliferativas
Mutación <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> o <i>MPL</i>
Criterios Menores
Presencia de un marcador clonal o ausencia de trombocitosis reactiva
4 criterios mayores o los 3 primeros mayores y 1 menor.

10.B.- *Estudio diagnósticos*

Buscar síntomas sugerentes
Hemograma con trombocitosis persistente.
Descartar trombocitosis reactiva: Deficiencia de hierro, fenómenos inflamatorios o infecciosos
Estudio molecular en sangre periférica: <i>JAK 2</i> , <i>MPL</i> y <i>CALR</i>
Biopsia de MO proliferación de megacariocitos y grado de fibrosis inicial

10.C.- *Características anatomopatológicas*

- La celularidad de la médula ósea es típicamente normal para la edad.
- La relación mieloide-eritroide suele estar dentro del rango normal.
- Hay una marcada proliferación de megacariocitos, con predominancia de formas grandes a gigantes que exhiben citoplasma maduro abundante y núcleos profundamente lobulados e hipersegmentados (en forma de “astas de ciervo”).
- Usualmente sin cúmulos significativos de megacariocitos.
- Algunos megacariocitos pueden mostrar emperipolesis.
- No deben estar presentes cambios displásicos en ninguna otra línea hematopoyética.
- No hay aumento de mieloblastos.
- La mielofibrosis suele estar ausente o ser leve.
- En pocos casos puede evolucionar a una mielofibrosis post TE.

Imagen 4. TE. Médula normocelular con maduración y megacariocitos gigantes.

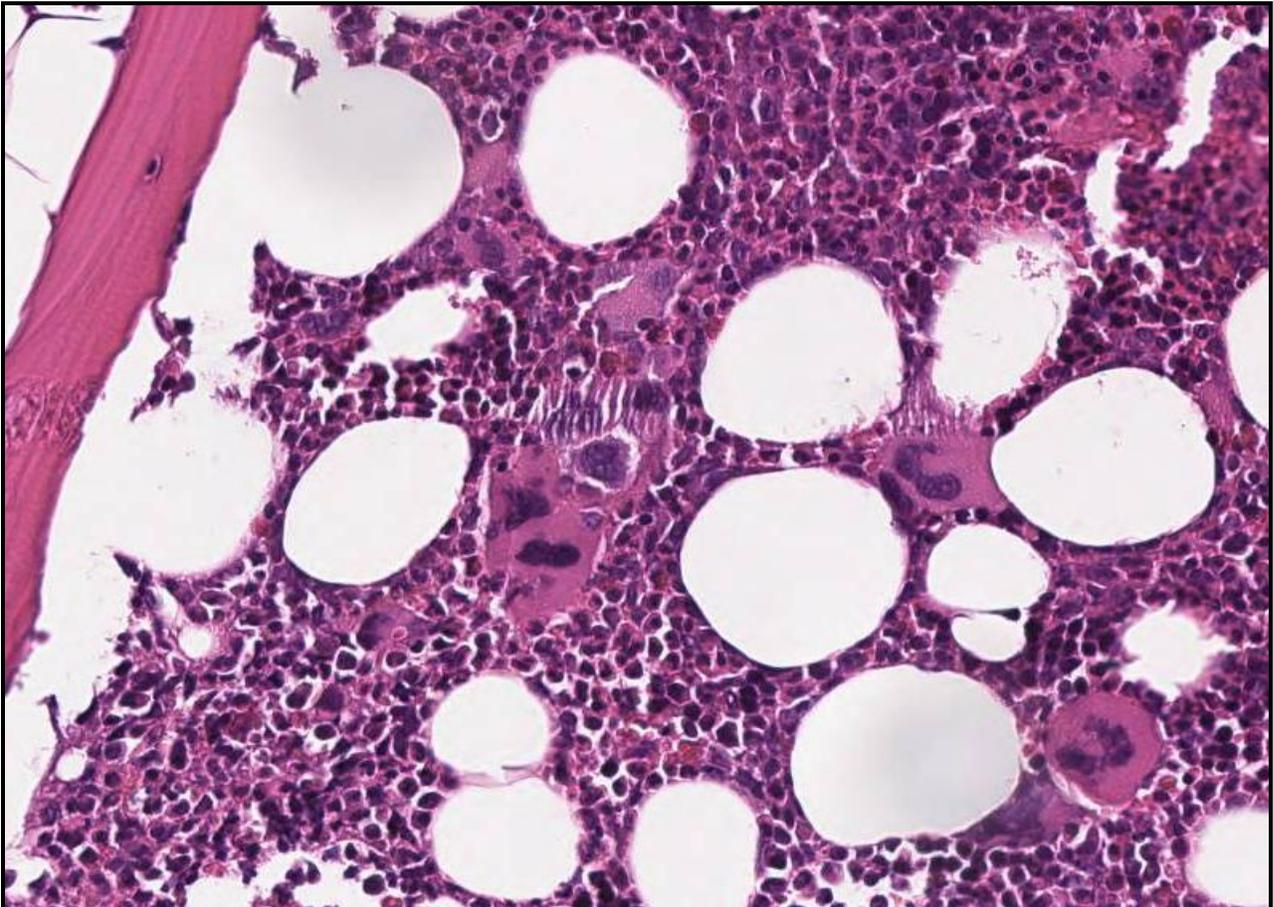
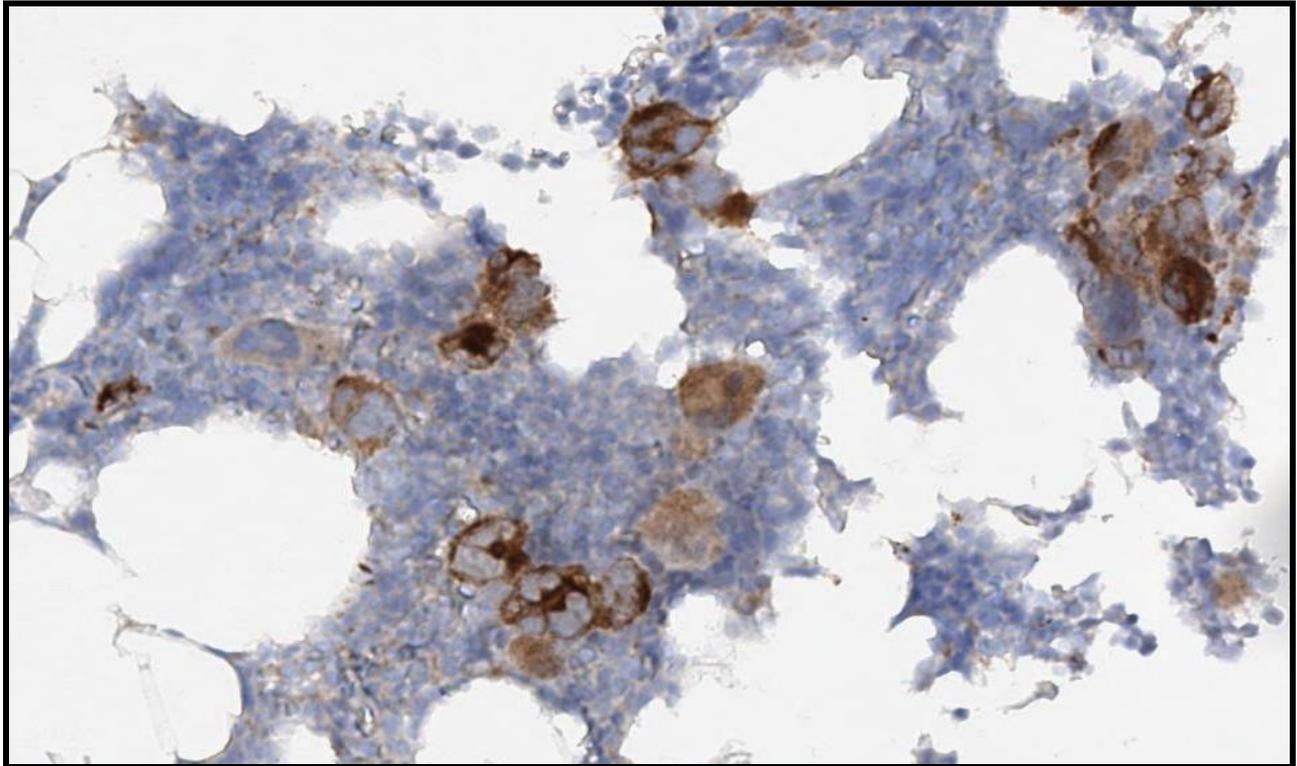


Imagen 5. Tinción Inmunohistoquímica para Calreticulina.

La positividad citoplasmática en los megacariocitos se correlaciona con el estado mutacional.



10.D.- Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes son asintomáticos.

- Ardor o dolor punzante en los pies o las manos, que puede aumentar con el calor o ejercicio.
- Cefalea, mareos, debilidad o adormecimiento de hemicuerpo, disartria y otros signos sugerentes de accidente isquémico transitorio (TIA).
- Trombosis arterial o venosa
- Sangrado sin motivo aparente o excesivo. El sangrado anormal es poco frecuente y por lo general ocurre sólo cuando los recuentos de plaquetas son muy altos.
- Esplenomegalia en menos del 30% de los pacientes.
- Síntomas constitucionales como fatiga, debilidad, sudoración y fiebre baja.

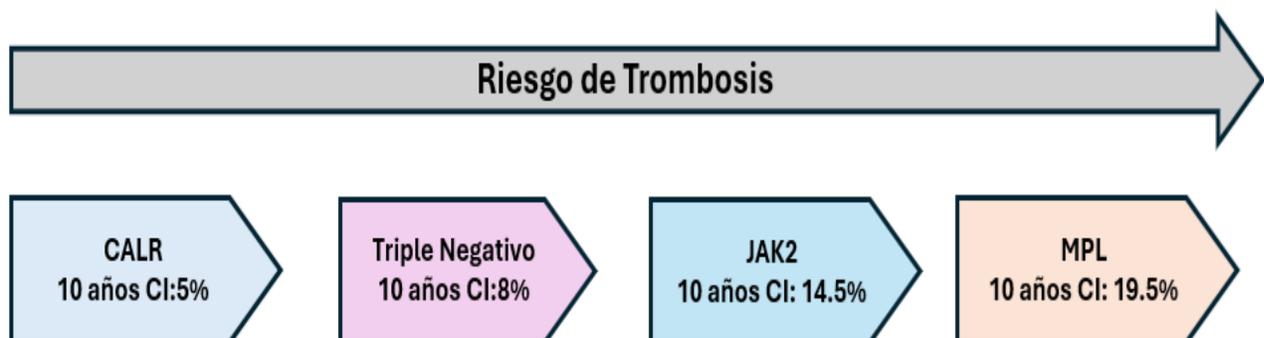
La trombosis es la complicación más común en TE. Puede manifestarse como accidente cerebrovascular o infarto agudo al miocardio (IAM). Los pacientes con enfermedad vascular tienen mayor riesgo de trombosis, pero no existe forma de calcularlo.

No existe correlación entre recuento de plaquetas y riesgo de trombosis.

10.E.- Factores de riesgo

- **De trombosis:**
 - Edad
 - Trombosis previa
 - Factores de riesgo cardiovascular
 - Leucocitosis > $11 \times 10^9/L$ (74)
 - Carga alélica de JAK 2 (no se mide en Chile).
- **De transformación a mielofibrosis:** 4.3% a 5 años
 - Carga alélica de JAK 2
 - Presencia de fibrosis al diagnóstico.
- **De transformación a Leucemia:** 0.4 a 7% a 10 años.
- **Factores que influyen en la supervivencia:**
 - Edad > 60 años
 - Leucocitosis > $11 \times 10^9/L$
 - Trombosis.

Figura N°11. PERFIL MUTACIONAL Y RIESGO DE TROMBOSIS.



Los pacientes con CALR mutado son los que tienen menos riesgo de trombosis (75)

10.F.- Tratamiento (76)

Objetivos del tratamiento:

- **Manejar los síntomas:** Las terapias actuales, tienen poco impacto en reducir los síntomas constitucionales que presentan los pacientes y las clasificaciones de riesgo para indicar terapia no consideran los síntomas (77). Hay estudios en curso que señalan que Ruxolitinib podría ser útil en estos pacientes, pero aún no hay aprobaciones (78)
- **Disminuir riesgo de trombosis y de hemorragia:**

La aparición de fenómenos trombóticos no tiene relación con el recuento plaquetario. Es así como se ha diseñado un score de riesgo.

Tabla N°17. Score Pronóstico IPSET Revisado (79)

Factores de Riesgo	
Edad 60 años o mayor	
Trombosis previa	
Mutación JAK2 V617F positiva	
Categorías de Riesgo	
Muy bajo: sin factores de riesgo	¿Aspirina?
Bajo: sólo JAK2 positivo	Aspirina
Intermedio: sólo edad > 60 años	Aspirina, ¿citoreducción?
Alto: trombosis previa o > 60 años y JAK2 V617F positivo	Aspirina y citoreducción

En pacientes de riesgo bajo, el uso de terapia citoreductora asociada a aspirina no mostró beneficios. (80)

- **Manejo de Factores de Riesgo Cardiovascular**
- **Antiagregantes**
Eficaz en pacientes con alto riesgo de complicaciones trombóticas. La evidencia en pacientes con bajo riesgo de trombosis no es convincente. Pueden aumentar el riesgo de sangrado en pacientes con recuentos de plaquetas extremadamente altos ($> 1.000 \times 10^9/L$). El uso de aspirina debe ser individualizado. Las embarazadas pueden usar dosis bajas de aspirina para reducir el riesgo de aborto espontáneo, retraso del crecimiento fetal, parto prematuro u otras complicaciones.

Usar cuando hay trastornos de la microcirculación. Disminuye trombosis arteriales en pacientes con factores de riesgo cardiovascular
Disminuye trombosis venosas en pacientes con JAK2 mutado

➤ **Terapia Citoreductora**

✓ **HIDROXIUREA:** En pacientes de riesgo alto:

- i. Edad > 60 años
- ii. Plaquetas > 1.000 a 1.500 x 10⁹/L
- iii. Esplenomegalia progresiva
- iv. Leucocitosis progresiva
- v. Antecedentes trombosis
- vi. Síntomas severos relacionados a la enfermedad

✓ **ANAGRELIDE:**

Se recomienda dosis de inicio de 0.5 mg/día, se debe evaluar recuento de plaquetas a la semana. No aumentar más de 0,5 mg por semana. La dosis promedio para mantener plaquetas menores de 400 x 10⁹/L es de 1,5 a 3 mg/día. Controlar dos veces por semana la primera semana y luego cada dos semanas hasta encontrar la dosis adecuada.

No asociar a aspirina u otros anticoagulantes ya que aumenta el riesgo de sangrado.

No usar en pacientes con falla hepática severa.

Evaluación cardiovascular previo inicio de tratamiento por riesgo de torsión de la punta y taquicardia ventricular.

Puede producir toxicidad pulmonar.

✓ **INTERFERÓN:**

Induce remisión hematológica completa en el 76-60% de los casos. Mejora los recuentos de plaquetas y leucocitos. Mejora la esplenomegalia (77%). Mejora los depósitos de hierro. Interviene en la resolución de eventos trombo-hemorrágicos. Disminuye el prurito refractario (75%).

Logra alta respuesta molecular en un 54 %, sin detección del JAK2V617F en el 14%. Es el primer medicamento que produce esta disminución del clon mutado.

✓ **PLAQUETOFERESIS**

Para lograr un rápido descenso del recuento plaquetario, efecto revierte rápidamente. Habitualmente no se recomienda. Es de utilidad en pacientes con situaciones críticas, como las complicaciones agudas hemorrágicas y tromboembólicas, cirugía o parto de urgencia. Se debe iniciar junto con la terapia citoreductiva.

Figura N°12. ALGORITMO DE TRATAMIENTO.

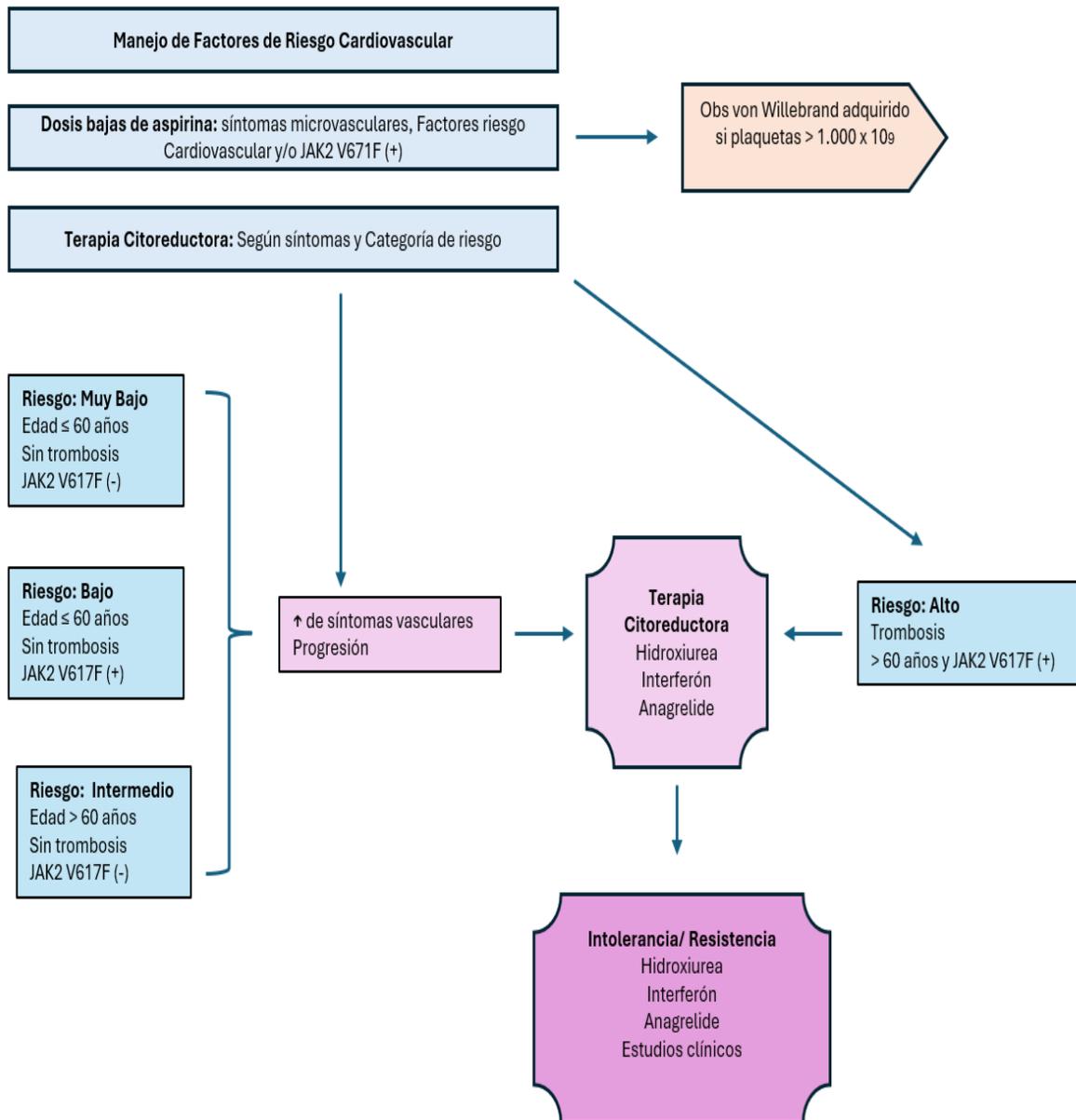


Tabla N°18. Criterios de Respuesta a la Terapia en TE.

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

Tabla N°19. Criterios de Resistencia o Intolerancia a Hidroxiurea.

CRITERIOS	
Hidroxiurea 2 gr/día por 2 meses	Mantiene plaquetas $> 600 \times 10^9/L$
Con cualquier dosis de Hidroxiurea	Mantiene plaquetas $> 400 \times 10^9/L$ y leucocitos $2.5 \times 10^9/L$ Mantiene plaquetas $> 400 \times 10^9/L$ y hemoglobina $< 10 \text{ g/dl}$
Toxicidad	Úlceras en extremidades, trastornos gastrointestinales, fiebre, neumonitis.

➤ **Terapias de Segunda Línea**

- ✓ ANAGRELIDE.
- ✓ INTERFERÓN ALFA.
- ✓ ROPEGINTERFERON ALPHA - 2B: Aprobado en nov/21 para adultos con PV. (60), está siendo investigado en pacientes con trombocitemia esencial resistentes o intolerantes a Hidroxiurea (Estudio ESURPASS-ET, estudio randomizado fase III).
- ✓ RUXOLITINIB: No está aprobado en Trombocitemia esencial, no hay estudios fase 3 que apoyen su uso. El estudio fase II MAJIC-ET, para pacientes resistentes o refractarios a Hidroxiurea, no mostró beneficios. (78)

11.- RECOMENDACIONES EN EMBARAZO (81,82)

❖ **Embarazo**

Suspender drogas potencialmente teratogénicas previo al embarazo.

Aspirina en dosis bajas en embarazos de alto riesgo (JAK 2 positivo, abortos previos).

Asociar Interferón y Heparina de bajo peso molecular en embarazos de alto riesgo.

Suspender aspirina 10 días antes del parto y cambiar a Heparina de bajo peso molecular (HBPM) en dosis profiláctica.

❖ **Parto**

Suspender HBPM al iniciar trabajo de parto, ideal parto programado.

En cesárea electiva suspender HBPM 12 horas antes.

❖ **Post Parto**

Mantener HBPM por 6 semanas.

❖ **LACTANCIA**

Contraindicada si está usando terapia citoreductora.

➤ **CONDICIONES DE ALTO RIESGO:**

- Embarazo y policitemia vera.
- Antecedentes de evento tromboembólico o hemorrágico previo.
- Presencia de JAK 2 positivo.
- Complicaciones en embarazo previo.
- Recuento de plaquetas $> 1.500 \times 10^9/uL$.

1. **CONSIDERACIONES EN POLICITEMIA VERA**

- Aspirina en dosis bajas es beneficiosa.
- Asociar HBPM a aspirina en pacientes de riesgo alto.
- Flebotomía para mantener Hto alrededor de 40%.
- Evitar suplementos de hierro.
- Si se requiere terapia citoreductora, usar Interferón.

2. **CONSIDERACIONES EN TROMBOCITEMIA ESENCIAL**

- Rol beneficioso de aspirina y Heparina de bajo peso molecular.
- Aspirina no modifica el resultado obstétrico.
- Si se requiere terapia citoreductora, usar Interferón.

12.- BIBLIOGRAFIA

1. Seer Data, 2001 – 2016
2. Moulard O., Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia and polycythemia vera in the European Union. *EurJ Haematol* 2014; 92:289-97.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Organization classification of myeloid neoplasm and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-2405.
4. Barbui T, Thiele J, Tefferi A. The 2016 WHO Classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasm: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J.* 2018;8(2):15.
5. Khoury, J.D.; Solary, E.; Abla, O.; Akkari, Y.; Alaggio, R.; Apperley, J.F.; Bejar, R.; Berti, E.; Busque, L.; Chan, J.K.C.; et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022, 36, 1703–1719.
6. Arber, D.A.; Orazi, A.; Hasserjian, R.P.; Borowitz, M.J.; Calvo, K.R.; Kvasnicka, H.M.; Wang, S.A.; Bagg, A.; Barbui, T.; Branford, S.; et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: Integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022, 140, 1200–1228.
7. Tefferi A. Mutational analysis in BCR-ABL-negative classic myeloproliferative neoplasms: impact on prognosis and therapeutic choices. *Leuk Lymphoma.* 2010; 51:576-82.
8. Guglielmelli P, et al. Presentation and outcome of patient with 2016 WHO diagnosis of prefibrotic and overt primary myelofibrosis. *Blood* 2017; 129:3227- 36
9. Thiele J, Kvasnicka HM, Mullauer L, Buxhofer-Ausch V, Gisslinger B, Gisslinger H. Essential Thrombocythemia versus early primary myelofibrosis: a multicenter study to validate the WHO classification. *Blood* 2011;117(21):5710-5718.
10. 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(3):2895-901
11. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *JCO* 2017;36(4):316-8
12. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardani A, Vannucchi A. MIPSS 70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1769-1770.
13. Guglielmelli P, Carobbio A, Rumi E, De Stefano V, Mannelli L, Mannelli F, et al. Validation of the IPSET score for thrombosis in patients with prefibrotic myelofibrosis. *Blood Cancer Journal* 2020;21(10):1-8
14. Titmarsh. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Haematol* 2014; 89:581
15. McKinnell Z, Karel D, Tuerff D, et al. Acute Myeloid Leukemia Following Myeloproliferative Neoplasms: A Review of What We Know, What We Do Not Know, and Emerging Treatment Strategies. *J Hematol* 2022; 11:197-209.
16. Chifotides H, Verstovsek S, Bose P . Association of Myelofibrosis Phenotypes with Clinical Manifestations, Molecular Profiles, and Treatments, *Cancers* 2023, 15, 3331.

17. Passamonti F, Andreasson B, et al. The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment form (MPN-SAF): International Prospective Validation and Reliability Trial in 402 patients. *Blood* 2011;118(2):401-408. Doi.org/10.1182/blood-2011-01-328955.
18. Mesa R, Miller CB, Thyne M, Mangan J, et al. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC Cancer* 2016; 16:67.
19. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Zweegman S, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098-4103.
20. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi A, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A Dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IMG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasm Research and Treatment). *Blood* 2020;115(9):1703-8.
21. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, 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(4):392-7.
22. Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, Mannelli F, Mudireddy M, Bartalucci N, Finke CM, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic system for primary myelofibrosis. *Leukemia* 2018; 32:1631-1642.
23. Passamonti F, Vannucchi AM, Caramazza D, Rambaldi A, Morra E, et al. A new multicenter-based model to predict survival in myelofibrosis secondary to Polycythemia and Thrombocythemia: The Mysec Prognostic Model (MYSEC-PM). *Blood* 2014; 124(21):1826-29.
24. Rumi E, Pietra D, Pascutto C, Guglielmelli P, et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood* 2014; 124:1062-9.
25. Sureau L, Orvain C, Ianotto J-C, Ugo V, et al. Efficacy and tolerability of Janus kinase inhibitors in myelofibrosis: a systematic review and network meta-analysis. *Blood Cancer J*. 2021; 11:135
26. Gagelmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R, Bredin S, Robin M, et al. Comprehensive clinical – molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood* 2019;133(20):2233-42.
27. Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J, et al. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *NEJM* 2012; 366:799-807.
28. Harrison C. et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:787-98.
29. Cervantes F, Ross DM, Radinoff A. Efficacy and safety of a novel dosing strategy for ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis and anemia: the REALISE phase 2 study. *Leukemia* 2021; 35:3455-65.
30. Harrison CN, Schaap N, Mesa R. Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. *Ann Hematol* 2020; 99:1177-91
31. Palandri F, Breccia M, Bonifacio M, et al. Life after ruxolitinib: Reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis. *Cancer* 2020; 126:1243-52
32. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European Leukemia Net (ELN) consensus report. *Blood* 2013; 122(8):1395-98.
33. Newberry K, Patel K, Masarova L, et al. Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Blood* 2017; 130:1125-31
34. Maffioli M. A prognostic model predicts survival after 6 months of ruxolitinib in patients with myelofibrosis. *Blood Adv* 2022; 6:1855-64.

35. Pardanani A, Tefferi A, Masszi T, et al. Updated results of the placebo-controlled, phase III JAKARTA trial of fedratinib in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis. *BJ Haematol* 2021; 195: 244–8
36. Mesa R, Vannuchi A, Mead A. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4:e225.
37. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, et al. Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(5):652-59.
38. Harrison CN, Kiladjian J-J, Döhner K, et al. Pacifica: A Randomized, Controlled Phase 3 Study of Pacritinib vs. Physician's Choice in Patients with Primary Myelofibrosis, Post Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post Essential Thrombocytopenia Myelofibrosis with Severe Thrombocytopenia (Platelet Count <50,000/mL). *Blood* 2019;134(Supple1):4175.
39. T. Oh S, Mesa R, Harrison C, et al. Pacritinib is a potent ACVR1 inhibitor with significant anemia benefit in patients with myelofibrosis. *Blood Adv* 2023; 7(19):5835-52.
40. Mesa R, Liladjian J-J, Catalano J, et al. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor–Naïve Patients With Myelofibrosis. *JCO* 2017;35(34):3844.
41. Pemmaraju N, Somervaille T, McCloskey J, et al. Transform-1: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, International Phase 3 Study of Navitoclax in Combination with Ruxolitinib Versus Ruxolitinib Plus Placebo in Patients with Untreated Myelofibrosis. *ASH 2023 abstract 620*.
42. Rampal R, Grosicki S, Chraniuk D, et al. Pelabresib in Combination with Ruxolitinib for Janus Kinase Inhibitor Treatment–Naïve Patients with Myelofibrosis: Results of the MANIFEST-2 Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study. *ASH 2023 abstract 628*
43. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol*.2017;4(7):e317-e324.
44. Harrison CN, Vannucchi A, Platzbecker U, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2018;5(2):e73-e81.
45. Verstovsek S, Chen C-C, Egyed M, et al. MOMENTUM: Momelotinib vs danazol in patients with myelofibrosis previously treated with JAKi who are symptomatic and anemic. *Future Oncol*. 2021; 17:1449–58.
46. Passamonti F, CN. Harrison, R Mesa. Anemia in myelofibrosis: Current and emerging treatment options. *Critic Rev in Oncol/Hematol* 2022;180: 103862
47. Gerds AT, Harrison C, Kiladjian JJ, et al. Safety and efficacy of luspatercept for the treatment of anemia in patients with myelofibrosis: results from the ACE-536-MF-001 study. *Hemasphere*. 2023;7: e0882611.
48. Chifotides HT, Bose P, Verstovsek S. Momelotinib: an emerging treatment for myelofibrosis patients with anemia. *J Hematol Oncol*. 2022 19;15(1):7.
49. Lamy T, Devillers A, Bernard M, et al. Inapparent polycythemia vera: an unrecognized diagnosis. *Am J Med*. 1997; 102(1):14-20.
50. Kuter DJ, Bain B, Mufti G, Bagg A, Hasserjian RP. Bone marrow fibrosis: pathophysiology and clinical significance of increased bone marrow stromal fibres. *Br J Haematol*. 2007; 139(3):351-362.
51. Barraco D, Cerquozzi S, Hanson CA, et al. Prognostic impact of bone marrow fibrosis in polycythemia vera: validation of the IWG MRT study and additional observations. *Blood Cancer J*. 2017;7(3):e538.
52. Geyer H, Scherber R, Dueck A, Kiladjian JJ, et al. Distinct clustering of symptomatic burden among myeloproliferative neoplasm patients: retrospective assessment in 1470 patients

53. Gerds AT, Mesa R, Burke JM, et al. Association between elevated white blood cell counts and thrombotic events in polycythemia vera: analysis from REVEAL [published online ahead of print, 2023 Dec 24]. *Blood*.
54. Passamonti F, Rumi E, Caramella M, et al. A Dynamic prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis. *Blood*. 2008;111(7):3383-3387.
55. Spivak JL, Considine M, Williams DM, et al. Two clinical phenotypes in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2014;371(9):808-817.
56. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(1):3.
57. Spivak JL. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 2019;134(4):341-352
58. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Haematol* 2019; 94:133-43
59. Abu-Zeinah G, Krichevsky S, Cruz T, Hoberman G, et al. Interferon-alpha for treating polycythemia vera yields improved myelofibrosis-free and overall survival. *Leukemia*. 2021;35(9):2592-2601.
60. Abu-Zeinah G, Hasselbalch H, Skov V, Kjaer L et al. Recombinant Interferon- β in the Treatment of Polycythemia Vera and Related Neoplasms: Rationales and Perspectives. *Leukemia* 2022;36(2):569-572.
61. Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, et al. Ropoginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2021; 8(3):e175-e184.
62. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Ropoginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol*. 2020;7(3):e196-e208.
63. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, et al. Event-free survival in patients with polycythemia vera treated with ropoginterferon alfa-2b versus best available treatment. *Leukemia* 2023;37(10):2129-2132.
64. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol* 2010; 148:961-3.
65. Vannucchi A, Kiladji JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *NEJM* 2015; 372:426-35.
66. Kiladjian JJ, Zachee P, Hino M, et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol* 2020; 7:e226-e237.
67. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *The Lancet* 2017; 18:88-99.
68. Harrison C, Nangalia J, Boucher R, Jackson A, et al. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *JCO* 2023; 41:3534-44
69. Kremyanskaya M, Kuykendall A, Pemmaraju N. Rusfertide, a Hecpidin Mimetic, for Control of Erythrocytosis in Polycythemia Vera. *NEJM* 2024; 390: 723-35.
70. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *NEJM* 2013; 368:22-33.
71. Landolfi R. Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera. *NEJM* 2004; 350:114-24.
72. Barbui T, Vannucchi A, Finazzi G. A reappraisal of the benefit-risk profile of hydroxyurea in polycythemia vera: A propensity-matched study. *Am J Haematol* 2017; 92: 1131- 36.
73. Verstovsek S, De Stefano V, Heidel F, Zuurman B. Interactions of Key Hematological Parameters with Red Cell Distribution Width (RDW) Are Associated with Incidence of Thromboembolic Events

- (TEs) in Polycythemia Vera (PV) Patients: A Machine Learning Study (PV-AIM). *Blood* (2020) 136 (Suppl 1): 45–46. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-137358>
74. Carobbio A, Ferrari A, et al. Leukocytosis and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2019; 11(3):1729-37
 75. Rumi E, Pietra D, Pascutto C, et al. Clinical effect of driver mutations of Jak2, CALR o MPL in primary myelofibrosis. *Blood* 2014; 123:1544.
 76. Barbui T, et al. Managing ET in 2021. MPN Education Foundation. <https://www.readkong.com/page/managing-et-in-2021-tiziano-barbui-md-mpn-education-4543204?p=2>.
 77. Radia D, Geyer H. Management of symptoms in polycythemia vera and essential Thrombocythemia patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015:2015:340-8.
 78. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, et al. Ruxolitinib for essential thrombocythemia refractory to or intolerant of hydroxyurea: long-term phase 2 study results. *Blood* 2017 Oct 12;130(15):1768-1771.
 79. Haider M, Gangat N, Lasho T, et al. Validation of the revised international prognostic score of thrombosis for essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo Clinic patients. *Am J of Haematol* 2016; 91:390-4
 80. Godfrey A, Campbell P, MacLean C, et al. Hydroxycarmide plus aspirin versus aspirin alone in patients with essential thrombocythemia age 40 to 59 years without high-risk features. *J Clin Oncol* 2018;36(34):3361-9.
 81. Griesshammer, M., Struve, S., Harrison, C. Et al. "Essential thrombocythemia/ polycythemia vera and pregnancy. The need for an observational study in Europe". *Sem Thromb Hemost* 2006;32: 422-9.
 82. Mahmoud H, Samra H, Fathy G. Hematologic malignancies during pregnancy. A review. *Journal of Advanced Research*; 2016, 7:589-96