

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS CLÁSICAS BCR-ABL NEGATIVAS

Las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Clásicas (NMPCC) bcr-abl negativas comprenden a la **Policitemia Vera (PV)**, la **Trombocitemia Esencial (TE)** y la **Mielofibrosis Primaria (MFP)**, incluidas actualmente dentro de las neoplasias mieloides en la clasificación de la World Health Organization (WHO) 2016 basada en criterios clínicos, histológicos y moleculares.

Para el diagnóstico de estas entidades es indispensable el estudio de las mutaciones que están directamente implicadas en el desarrollo del fenotipo mieloproliferativo denominadas mutaciones *driver*. La mutación **JAK2V617F en el exón 14** constituye la alteración molecular más frecuente en pacientes con NMPCC, detectándose en el 95% de los pacientes con PV y en aproximadamente la mitad (50-60%) de aquéllos con TE y MFP. Esta mutación induce la activación constitutiva de la actividad quinasa de JAK2 y de las vías de transducción de la señal intracelular gatilladas por el mismo. Las mutaciones en el **exón 12 del gen JAK2** se detectan en 4% de las PV. El estudio se realiza por PCR sobre granulocitos de sangre periférica. La presencia de la mutación JAK2 no permite discriminar entre las distintas NMPCC, requiriéndose además criterios diagnósticos clínicos, de laboratorio e histológicos para su clasificación. La ausencia de este marcador molecular no excluye el diagnóstico, aunque en el caso de la PV la negatividad es poco probable. Esta mutación no afecta la supervivencia ni aumenta el riesgo de transformación leucémica en PV ni TE.

Se han detectado mutaciones en el **exón 9 del gen calreticulina (CALR)** en 25 a 30% de los pacientes con TE y MFP. La evolución clínica de los pacientes CALR-positivos sería más indolente que la de los pacientes con mutaciones en JAK2.

Por último, en el 1-4% de pacientes con TE y 5-11% de las MFP se encuentran mutaciones en el **exón 10 del receptor de trombopoyetina MPL**.

Los pacientes triple negativo para estas mutaciones se asocian a peor pronóstico.

Recientemente se han descrito mutaciones en genes reguladores epigenéticos, denominadas mutaciones cooperadoras, se asocian frecuentemente a progresión de enfermedad y son consideradas de alto riesgo: *ASXL1*, *IDH1/2*, *EZH2* y/o *SRSF2*.

En el cuadro 1 se describe el algoritmo de estudio molecular de las NMPC.

TROMBOCITEMIA ESENCIAL (TE)

Neoplasia mieloproliferativa crónica clonal, que compromete en forma primaria la progenie megacariocítica en MO, caracterizada por una persistente trombocitosis (mayor a 450.000/ μ l) e hiperplasia megacariocítica, en ausencia de eritrocitosis o leucoeritroblastosis.

Tiene un curso clínico relativamente benigno, con una mayor frecuencia de complicaciones trombóticas, siendo las arteriales más frecuentes que las trombosis venosas. Asimismo, se asocia a complicaciones hemorrágicas y un aumento del riesgo de

transformación a una neoplasia hematológica más severa: MF-post TE 4-8% a 10 años, y mucho menos frecuentemente síndrome mielodisplásico (MDS) y leucemia aguda mieloblástica (LMA).

La mayoría de los casos se diagnostican entre los 50 y 60 años de edad, sin predilección por sexo, pero presenta un segundo pico de incidencia a los 30 años con predominio en mujeres 2:1. Es una entidad poco frecuente en niños.

Entre el 50-60% de los pacientes con TE son positivos para la mutación JAK2 V617F, 25-30% presentan mutaciones en el gen de CARL y entre 1-4% son portadores de mutaciones en el gen del receptor de trombopoyetina (gen MPL).

CRITERIOS DIAGNOSTICOS WHO 2016

Criterios mayores

- 1) Recuento plaquetario sostenido $> 450.000 \text{ x mm}^3$
- 2) Biopsia de MO: proliferación predominante de megacariocitos con aumento de formas grandes, morfología madura y núcleos hiperlobulados, con celularidad normal o ligeramente aumentada de las series granulocítica y eritroide y rara vez aumento de fibras de reticulina (Grado 1).
- 3) No debe reunir criterios de la OMS para LMC BCR-ABL +, PV, MFP, SMD o cualquier otra neoplasia mieloide.
- 4) Demostración de la mutación JAK2V617F, CALR o MPL W515L/K (se realizan por PCR sobre granulocitos de SP).

Criterio menor

- a. Presencia de un marcador clonal o ausencia de trombocitosis reactiva.

El diagnóstico de TE requiere reunir los cuatro criterios mayores, o tres mayores y uno menor.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El hallazgo de un recuento plaquetario mayor a 450.000/ μ l, plantea el diagnóstico diferencial entre la trombocitosis clonal característica de las NMPCC (PV, LMC, estadio pre-fibrótico o temprano de la MFP), algunas formas de MDS y la trombocitosis reactiva (TR).

El diagnóstico es de exclusión, la distinción entre TE y TR es clínicamente relevante porque las complicaciones trombohemorrágicas son poco frecuentes en estas últimas.

CAUSAS DE TROMBOCITOSIS

Trombocitosis primarias

TE, PV, MF manifiesta, fase prefibrótica de MF, LMC, MDS (5q-), Trombocitosis hereditaria.

Trombocitosis reactivas

Infecciones agudas y crónicas (TBC-Neumonía), injuria tisular (IAM, pancreatitis), procesos inflamatorios crónicos: enfermedad inflamatoria intestinal, colagenopatías, vasculitis. Trombocitosis de rebote (post QT o PTI), hemorragia, **ferropenia**, post-esplenectomía. Neoplasias (tumores sólidos, linfomas).

Drogas: vincristina, epinefrina, ATRA, citoquinas, factores de crecimiento, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, ejercicio extremo, supresión de la adicción alcohólica.

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA TE

- El 50% de los pacientes con TE son asintomáticos al diagnóstico, la trombocitosis aparece como un hallazgo en un hemograma de rutina.
- Síntomas vasomotores por obstrucción de la microcirculación o trombosis y/o hemorragia de magnitud variable. La incidencia de trombosis está marcadamente influenciada por la edad (1.7% en menores de 40 años vs 15% en mayores de 60 años por paciente/año).
- La trombocitosis severa (plaquetas > a 1.500.000 x mm³) se asocia con más frecuencia a hemorragias que a trombosis debido a una alteración del factor von Willebrand (FvW) caracterizada por la pérdida de los multímeros grandes del FvW.
- En el examen físico puede encontrarse esplenomegalia moderada hasta en un 10 % de los pacientes y hepatomegalia en un 10-15%.
- A largo plazo, los pacientes pueden presentar evolución a mielofibrosis (incidencia de 4 % a los 15 años) o transformación a leucemias agudas mieloblásticas (incidencia de 2 % a los 15 años).

TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Objetivos del tratamiento

- El tratamiento está dirigido a mejorar los trastornos de la microcirculación, a prevenir las complicaciones trombóticas

y hemorrágicas balanceando el riesgo pro-trombótico con los riesgos potenciales de la citorreducción.

- En aquellos con indicación de terapia citorreductora el objetivo es la normalización del recuento plaquetario lo que se asocia a una reducción de la tasa de eventos hemorrágicos y trombóticos.

Tratamiento según estratificación del riesgo

Es importante realizar una exhaustiva exploración de las morbilidades y corregir los factores de riesgo vascular (FRCV), cese del hábito de fumar, control del peso, TA y glucemia, tratamiento de dislipidemia, ejercicio, etc.

Se recomienda estratificar a los pacientes según el índice R-IPSET revisado que considera: edad, trombosis previa, y presencia de Jak-2, para la categorización y la adaptación del tratamiento de acuerdo a los grupos de riesgo detallados en el cuadro 2.

Consideraciones especiales en el tratamiento:

- Se utilizará como tratamiento AAS a dosis bajas en general con recuento de plaquetas $\leq 1000-1500 \times 10^9/L$ y en aquellos con cifras mayores, siempre que el cofactor de ristocetina sea superior al 50%, ya que en estos pacientes las bajas dosis de AAS no producen en general sangrado.
- Citorreducción con la meta de mantener las cifras de plaquetas por debajo de 400000/microlitro, siendo recomendable mantener cifras de leucocitos $< 10 \times 10^9/L$

- La hidroxiurea (HU) es la droga de elección ya que produce una efectiva reducción de los eventos trombóticos. La dosis es de 500 a 1500 mg/día por VO. Se deberán añadir bajas dosis de aspirina cuando el recuento plaquetario es $\leq 1000-1500 \times 10^9/L$.
- En intolerancia o resistencia a la HU o INF está indicado el uso de anagrelide. Dosis: 1-2.5 mg/d, contraindicado en embarazo. Se sugiere evaluación cardiológica previa a la indicación. Está contraindicado en pacientes con enfermedad miocárdica con fracción de eyección del VI menor del 50%.

POLICITEMIA VERA (PV)

La PV es un enfermedad clonal de la *célula stem* hematopoyética, caracterizada por la proliferación de las tres líneas celulares, predominantemente de la serie roja.

Cursa con aumento de los niveles de hemoglobina y hematocrito. Puede asociarse a leucocitosis, trombocitosis, esplenomegalia y hepatomegalia. Se presenta habitualmente entre los 50 y 70 años, con ligero predominio en hombres (58%).

La mutación JAK2 V617F se observa en más del 95% de los pacientes.

Su evolución típica o clásica puede expresarse en 2 fases:

- Fase policitémica.
- Fase de MF post PV: la presencia de precursores inmaduros mieloides y/o dacriocitos en SP, la disminución de

la Hb no relacionada al tratamiento, el aumento de LDH, la disminución de las plaquetas y el aumento del número de leucocitos y del tamaño del bazo, sugieren esta evolución.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- La eritrocitosis puede encontrarse como un hallazgo en laboratorio de rutina o en el estudio de síntomas generales. Un 10 a 15% se diagnostica en el contexto de un evento trombótico.
- Trombosis arteriales y venosas: son las complicaciones más frecuentes y la principal causa de muerte. Un tercio se produce antes del diagnóstico. Dos tercios de las trombosis son arteriales (cerebrales, cardíacas, mesentéricas, etc.) y dentro de las trombosis venosas más frecuentes se encuentra la TVP y el TEP. En el 25 % de los casos se involucran vasos cerebrales y abdominales.
- Hemorragias: pueden presentarse entre un 15-30 % (causa de mortalidad en un 3%).
- Otras manifestaciones: facies pletórica (eritrosis), quemosis conjuntival, prurito acuogénico (suele aparecer o exacerbarse con el baño o la ducha, y puede producirse hasta en un 40 % de los pacientes), fatiga, gota, esplenomegalia palpable (70%), litiasis renal, hipertensión pulmonar e intolerancia al calor.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS: WHO 2016

Criterios mayores

- Hemoglobina mayor a 16.5 gr/dL en hombres y 16 gr/dL en la mujer o hematocrito mayor a 49% en hombres y 48% en la mujer o aumento de la masa de glóbulos rojos **
- Biopsia de médula ósea que muestra hiper celularidad para la edad con crecimiento trilineal (panmielosis) incluyendo proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica con megacariocitos pleomórficos maduros de diferentes tamaños. ***
- Presencia de mutación *JAK2 V617F* o *JAK2* exón 12

Criterio menor

- Nivel sérico de eritropoyetina disminuido

** > 25% del valor predictivo medio normal.

*** La BM puede no ser requerida en hombres con Hb > 18.5 g/dL/Hto > 55% o mujeres con Hb > 16.5 g/dL/ Hto > 49.5%, con mutación *Jak2* positiva y eritropoyetina subnormal. Sin embargo, la mielofibrosis inicial (presente en el 20%) sólo puede ser detectada con la biopsia de medula ósea, hallazgo que puede predecir una progresión más rápida a MF post PV.

El diagnóstico de PV requiere tres criterios mayores, o los criterios mayores 1 y 2 más el criterio menor.

Estudios habituales y de valor diagnóstico para PV

- Laboratorio: hemograma completo con índices hematimétricos y frotis de SP, perfil férrico, LDH, ácido úrico, gases arteriales y saturación O₂.
- Niveles de EPO sérica: si son elevados es poco probable el diagnóstico de PV y si son bajos son altamente sugestivos de PV (sensibilidad y especificidad del 90-95%) y excluyen eritrocitosis secundaria (ES).
- Estudio molecular (JAK2).
- Biopsia de MO. Se sugiere realizar la misma (categoría 1B). Útil para confirmar diagnóstico y evaluar el grado de fibrosis con fines pronósticos.
- Estudio citogenético.
- Medición de tamaño de hígado y bazo por imágenes.

TRATAMIENTO

Las principales causas de muerte en los pacientes con policitemia vera son las complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas, la evolución a mielofibrosis con fallo medular y la transformación leucémica. El tratamiento tiene como objetivo principal prevenir dichas complicaciones.

Se recomienda la corrección de los factores de riesgo cardiovascular en todos los pacientes. En el cuadro 3 se mencionan las recomendaciones terapéuticas de acuerdo con el grupo de riesgo.

Flebotomía en PV (G1A)

Mantener un Hto < 45% reduce las muertes por eventos cardiovasculares y trombosis mayores. Se comienza con 250 a 500ml por procedimiento con reposición de volumen con solución fisiológica, y con una frecuencia que depende de la situación clínica del paciente.

El desarrollo de ferropenia no debe ser corregida, salvo en casos excepcionales con síntomas severos.

Antiagregación (G1A)

Todos los pacientes deben recibir dosis bajas de AAS (80-100 mg/día) para prevención y tratamiento de trombosis arteriales. En casos de alto riesgo de trombosis, algunos autores recomiendan duplicar la dosis de aspirina (100 mg cada 12 h).

Citorreducción:

- **Hidroxiurea (G1A)**

HU es la droga de primera línea, la dosis de inicio aconsejada es de 15 a 20 mg/kg/día regulando la dosis de mantenimiento según el hemograma (0.5-1 g/d). Controlar cada 2 semanas en los primeros 2 meses, luego en forma mensual y cada 3 meses cuando se alcanza la dosis estable.

Los efectos tóxicos adversos están relacionados a mielosupresión y úlceras orales y en miembros inferiores.

- **Interferón (G1A):**

Puede utilizarse el interferón- α convencional o pegilado (peg-IFN- α -2a ó 2b) que tiene menos efectos secundarios, es mejor tolerado y de aplicación semanal.

- **Anagrelide (G1A):**

Su uso se limita a reducir las plaquetas. No tiene efecto antiproliferativo, no es leucemogénico, no produce efectos displásicos.

- **Inhibidores de JAK2: Ruxolitinib (R)**

Aprobado para su uso en PV intolerante o resistente a HU.

Criterios de resistencia/Intolerancia a la HU en PV

Después de al menos 3 meses de tratamiento con dosis de 2 g/d o la máxima dosis tolerada:

1. Necesidad de flebotomía inaceptablemente frecuente para mantener Hto < 45%.
2. Mieloproliferación no controlada, plaquetas > 400 x 10⁹/L y leucocitos > 10 x 10⁹/L
3. Fracaso para reducir la esplenomegalia masiva en más de un 50% medido por palpación (*esplenomegalia > a 10 cm debajo del margen costal*) o falla para aliviar los síntomas relacionados a la misma.
4. Recuento absoluto de neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L o recuento de plaquetas <100 x 10⁹/L o Hb < 10g/dl, a la dosis mínima de HU requerida para lograr una respuesta completa o parcial clínico hematológica.
5. Trombosis o hemorragia relacionada a la enfermedad a pesar del tratamiento.

6. Presencias de úlceras u otras toxicidades no hematológicas relacionadas a HU, tales como manifestaciones mucocutáneas, síntomas gastrointestinales, neumonitis o fiebre con cualquier dosis de HU.

7. Falla en el control de los síntomas relacionados a la enfermedad.

Tratamiento sintomático

Existen situaciones colaterales que pueden requerir procedimientos terapéuticos complementarios:

- Hiperuricemia: allopurinol
- Prurito: cimetidina, antihistamínicos, y/o paroxetina.

PRONÓSTICO

La mediana de supervivencia es de 18,9 años, y asciende a 24 en los pacientes menores de 60 años.

La edad avanzada, leucocitosis mayor de $13 \times 10^9/L$, leucocitosis progresiva, evento trombotico y cariotipo anormal son factores de pronóstico adverso.

El riesgo de transformación leucémica a 20 años es del 7% y el riesgo de evolución a mielofibrosis entre el 2 a 15%.

MIELOFIBROSIS PRIMARIA (MFP)

La mielofibrosis primaria (MFP) es una enfermedad clonal de la célula madre progenitora hematopoyética caracterizada por fibrosis progresiva de la médula ósea (MO) y desarrollo de hematopoyesis extramedular.

Clásicamente evoluciona en etapas, iniciándose con una etapa proliferativa llegando al cuadro característico de anemia progresiva con hematíes en lágrima o dacriocitos, elementos inmaduros mieloides y eritroides (leucoeritroblastosis) en sangre periférica (SP), esplenomegalia, fatiga, dolor óseo, sudoración nocturna y pérdida de peso, con

reducida calidad de vida, sobrevida acortada, y potencialidad de evolucionar a la transformación leucémica.

DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de un cuadro de MF por la historia clínica, examen físico y hemograma, se deberán efectuar los siguientes estudios diagnósticos y complementarios:

- Frotis de SP: dacriocitos, cuadro leucoeritroblástico
- Biopsia de MO
- Inmunofenotipo por citometría de flujo (en casos de transformación leucémica).
- Estudio citogenético
- Estudio molecular para mutación de JAK2 V617F y BCR/ABL, si son negativos completar con CALR y si negativo efectuar MPL.
- Laboratorio completo que incluya LDH

Criterios para el diagnóstico de MFP

El diagnóstico de la MF se basa en la combinación de criterios clínicos, morfológicos, citogenéticos, y moleculares. Los criterios de la OMS 2016 son los recomendados para el diagnóstico.

Criterios diagnósticos OMS 2016. MF en estadio prefibrótico

Criterios mayores (deben cumplirse todos)

1. Proliferación y atipia de megacariocitos, sin fibrosis de reticulina mayor que grado 1, acompañado por aumento de la celularidad ajustada a edad de MO. Proliferación granulocítica y frecuentemente, disminución de la eritropoyesis.
2. No cumplir criterios WHO para LMC, PV, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide.
3. Presencia de mutación JAK2, CALR o MPL o, en ausencia de estas mutaciones, presencia de otro marcador clonal, o ausencia de fibrosis reticulínica menor reactiva en MO*.

Criterios menores (debe cumplirse al menos 1 de ellos)

- a. Anemia no atribuible a otra comorbilidad
- b. Leucocitosis $> 11 \times 10^9 /L$
- c. Esplenomegalia palpable
- d. LDH elevada (sobre el límite máximo del valor institucional de referencia).

Criterios diagnósticos OMS 2016. MF establecida

Criterios mayores (deben cumplirse todos)

1. Presencia de proliferación y atipia de megacariocitos, acompañada de fibrosis de reticulina o fibrosis colágena grado 2 ó 3.
2. No cumplir criterios WHO para LMC, PV, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide.

3. Presencia de mutación JAK2, CALR o MPL o, en ausencia de estas mutaciones, presencia de otro marcador clonal, o ausencia de fibrosis reticulínica menor reactiva en MO.

Criterios menores (debe cumplirse al menos 1 de ellos)

- a. Anemia no atribuible a otra comorbilidad
- b. Leucocitosis $> 11 \times 10^9/L$
- c. Esplenomegalia palpable
- d. LDH elevada (sobre el límite máximo del valor institucional de referencia)
- e. Leucoeritroblastosis

**Secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otra condición inflamatoria, leucemia de células vellosas u otra neoplasia linfoide, cáncer, MTS o mielopatías tóxicas crónicas.*

Tanto para mielofibrosis en estadio prefibrótico como la mielofibrosis ya establecida, se realiza el diagnóstico si se cumplen los tres criterios mayores y al menos un criterio menor.

Criterios diagnósticos de fase acelerada y crisis blástica

El hallazgo de 10-19% de blastos en SP o MO define la fase acelerada de la MF. La crisis blástica se define por el hallazgo de $\geq 20\%$ de blastos.

Criterios diagnósticos de MF post PV o TE (IWG-MRT 2008)

- Documentación de diagnóstico previo de PV o TE.
- Fibrosis en médula ósea grado 2-3.

PRONÓSTICO

De las NMPC, la MFP es la de peor pronóstico, con una expectativa de vida estimada entre 5-7 años y excede los 10 años sólo en pacientes jóvenes con factores pronósticos favorables. Es importante la identificación del pronóstico de cada paciente para orientar la toma de decisiones terapéuticas.

El International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT), estableció un sistema pronóstico conocido como International Prognostic Scoring System in Myelofibrosis (IPSS-MF), que se ha ido modificando para utilizarlo en cualquier momento de la evolución de la enfermedad con un score dinámico (DIPSS). Posteriormente se agregaron tres variables originando el DIPSS plus, útil para identificar 4 grupos de riesgo con diferente sobrevida.

Los pacientes con cariotipo desfavorable, blastos circulantes >9%, leucocitos $\geq 40 \times 10^9/L$ tienen más de 80% de mortalidad a 2 años por lo que se consideran pacientes de muy alto riesgo y podrían beneficiarse de la consideración de trasplante alogénico temprano.

En el **cuadro 4** se describen las variables consideradas en cada score pronóstico y en el **cuadro 5** la mediana de sobrevida según el grupo de riesgo.

Recientemente se han desarrollado nuevos scores pronósticos:

- MYSEC (2017) fue específicamente diseñada para MF secundaria.

- MIPSS70 fue diseñada para pacientes menores de 70 años e integra datos clínicos, citogenéticos y moleculares. Resulta de utilidad para decidir trasplante.
- GIPSS está basada absolutamente en variables genéticas (cariotipo, ausencia de *CALR* tipo 1 y presencia de mutaciones en *ASXL1*, *SRSF2*, o *U2AF1* Q157).

TRATAMIENTO

Las decisiones terapéuticas en MFP, especialmente en la indicación de trasplante alogénico de MO, deberían estar basadas en el pronóstico individual determinado por las escalas de valoración pronóstica.

Aunque estos índices no han sido validados para MF-post PV o MF-post TE, se sugiere que también sean utilizados en estos casos.

En el **cuadro 6** se describe el tratamiento adaptado al riesgo.

Tratamiento sintomático de la mielofibrosis

El tratamiento convencional de la MF está dirigido a los síntomas que presenta el paciente, se detallan en el cuadro 7 las opciones terapéuticas.

Transfusiones

Las transfusiones son una de las terapias fundamentales para pacientes con MF y anemia sintomática, aunque su eficacia no ha sido evaluada en estudios randomizados. Los pacientes dependientes de transfusiones tienen una supervivencia disminuida, influenciada por la cantidad de unidades de glóbulos rojos recibidas.

Hematopoyesis extramedular

La radioterapia puede ser eficaz para el tratamiento de metaplasia mieloide. Los sitios de compromiso más frecuente son: pulmonar con desarrollo de hipertensión pulmonar, masas paraespinales, compromiso óseo.

Trasplante en Mielofibrosis

El único tratamiento disponible potencialmente curativo para los pacientes con MF es el alo TCPH con posibilidad de lograr un implante duradero del injerto, revertir la fibrosis y proporcionar respuestas hematológicas y moleculares completas. La toxicidad del procedimiento es elevada, con una mortalidad relacionada al trasplante (MRT) del 30%. Los mejores resultados se han logrado con regímenes de intensidad reducida, con una MRT de 16 y 25% a un año y sobrevida global de 67 y 58% a 5 años.

Ruxolitinib

Ruxolitinib (R) es un inhibidor potente y selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. Inhibe la transducción de señales de la vía JAK-STAT y la proliferación celular.

En pacientes con MF primaria, MF post-PV y MF post-ET demostró eficacia en reducción de la esplenomegalia, mejoría de los síntomas constitucionales y de la calidad de vida.

No hay diferencia en la tasa de respuesta en pacientes JAK2V617F positivos o negativos por lo que su indicación es independiente del estado mutacional.

Es tratamiento de elección ante un paciente con MF primaria o secundaria (post-PV o post-TE) con esplenomegalia sintomática y/o

síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna).

La duración del tratamiento no está definida, se recomienda continuar mientras dure la respuesta en el control de síntomas.

La dosis inicial se determina según los recuentos basales de plaquetas, como se indica en el **cuadro 8**.

Los efectos adversos del ruxolitinib incluyen anemia, neutropenia, trombocitopenia, fatiga, diarrea, edemas, equimosis, disnea, mareos, vómitos, artralgia y dolor abdominal.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Guías de Diagnóstico y tratamiento. Edición 2021. Sociedad Argentina de Hematología
- Jang, Mi-An and Choi, Chul Won. Recent insights regarding the molecular basis of myeloproliferative neoplasms. *Korean J Intern Med.* 2020, 35:1-11.
- Nangalia J, Massie C, Baxter E et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med.* 2013, 369:2391-405.
- Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol.* 2016; 91: 50- 58.
- Passamonti F et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2(V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease

transformation and vascular complications. *Leukemia*. 2010, 24(9):1574-1579.

- Tefferi A., Rumi E, Finazzi G et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013, 27:1874-1881.
- Tefferi A, Pardanari A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. *JAMA Oncology*. Abril 2015 (1).
- Passamonti F, Thiele J, Girodon F. A prognostic model in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on myelofibrosis research and treatment *Blood*. 2012; 120:1197-1201.
- Tefferi, A, and Tiziano Barbui. Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(9):1283-1293.
- Barbui T, Finazzi G, Carobbio A. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012;120 (26):5128-33.
- Barbui T, Tefferi A, Vannucchi A y col. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European Leukemia Net. *Leukemia*. 2018; 32:1057-1069.
- Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J of Hematol & Oncol*. 2017; 10:55.
- Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J y col. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results

of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*.
2015; 100: 479-488.

