

Tratamiento citorreductor disponible en Colombia para la trombocitemia esencial. Revisión panorámica de la evidencia

Cytoreductive treatment for essential thrombocythemia in Colombia.
Panoramic review of the evidence

» Virginia Abello Polo MD¹



» Carmen Rosales Oliveros MD²



» Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas MD³

» José Domingo Saavedra⁴

» Juan Guillermo Duque Ortega⁵

¹ Clínica del Country, Bogotá

² SOHEC, Valledupar.

³ Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín

⁴ Clínica Vida - Sede Poblado, Medellín

⁵ Instituto Neurum, Clínica Sagrado Corazón

Recibido el 10 de mayo de 2021; Aceptado el 1 de julio de 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.335>

Resumen

La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica BCR-ABL negativa, caracterizada por la producción excesiva de plaquetas clonales. La prevalencia mundial varía, siendo aproximadamente 38 a 57 por 100.000. El tratamiento de la TE tiene como objetivo reducir el riesgo de trombosis o complicaciones hemorrágicas.

Objetivo: el objetivo de la presente revisión panorámica es evaluar la evidencia actual sobre el tratamiento citorreductor de la trombocitemia esencial disponible en Colombia. **Métodos:** se realizó una búsqueda estructurada de literatura respecto a la efectividad y seguridad de los tratamientos citorreductores en el paciente con trombocitemia esencial. A partir de la pregunta de investigación con estructura PICO, se definieron los criterios de inclusión: pacientes con trombocitemia esencial, en manejo con Anagrelida y/o Hidroxiurea. Se incluyeron estudios de revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados. **Resultados:** se realizó una búsqueda en MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane Database of systematic Reviews, que arrojó 119 referencias de las cuales se incluyeron cuatro estudios, que cumplían con las características de la población, intervención y comparador. **Conclusiones:** la terapia citorreductora es fundamental para el manejo de la trombocitemia esencial. La evidencia sugiere que tanto Hidroxiurea como Anagrelida son agentes que brindan una protección similar contra eventos trombo-hemorrágicos clínicamente significativos.

Palabras clave: Trombocitemia esencial; trastornos mieloproliferativos; tratamiento farmacológico; trombosis.

* **Autor para correspondencia:** Virginia Abello Polo. Hematóloga.

Correo electrónico: virginia.abello@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.117>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Essential thrombocythemia (ET) is a BCR-ABL negative chronic myeloproliferative neoplasm, characterized by excessive production of clonal platelets. The worldwide prevalence varies, being approximately 38 to 57 per 100,000. Treatment of ET is aimed at reducing the risk of thrombosis or bleeding complications. **Aim:** The purpose of this panoramic review is to evaluate the current evidence on the cytoreductive treatment of essential thrombocythemia available in Colombia. **Methods:** A structured literature search was carried out regarding the effectiveness and safety of cytoreductive treatments in patients with essential thrombocythemia. Based on the research question with a PICO structure, the inclusion criteria were defined: Patients with essential thrombocythemia, under management with Anagrelide and/or Hydroxyurea. Studies from systematic reviews, meta-analyses, randomized clinical trials were included. **Results:** A search was carried out in MEDLINE, EMBASE, LILACS, Cochrane Database of Systematic Reviews, which yielded 119 references, of which 4 studies were included, which met the characteristics of the population, intervention, and comparator. **Conclusions:** Cytoreductive therapy is essential for the management of Essential Thrombocythemia. Evidence suggests that both Hydroxyurea and Anagrelide are agents that provide similar protection against clinically significant thrombo-hemorrhagic events.

Keywords: Essential thrombocythaemia; myeloproliferative disorders, drug therapy, thrombosis

Introducción

La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica, BCR-ABL negativa, caracterizada por la producción excesiva de plaquetas clonales. La presentación clínica en al menos la mitad de los pacientes con TE es asintomática al momento del diagnóstico, aunque algunos desarrollarán eventos vasomotores, trombóticos o hemorrágicos en algún momento durante el curso de la enfermedad.⁽¹⁻³⁾ La TE presenta gran complejidad clonal con incluso más de una alteración genética dentro del mismo clon; algunos pacientes por lo tanto, tienen presentaciones clínicas que están en el límite entre Policitemia Vera (PV) y TE.⁽⁴⁾ El riesgo de transformación leucémica se estima entre 0.4 y 6.5 %⁽⁵⁾ y el de transformación a mielofibrosis primaria en 9,9 %.^(6,7)

La prevalencia mundial de la TE es aproximadamente de 38 a 57 por 100.000 personas. Su incidencia es 1.2 a 3 casos por 100.000 habitantes/año, predominando en mujeres (2.4 por 100.000). La tasa de supervivencia estimada es 18.9 a 22.6 años y la supervivencia a cinco años es 86 % a 90 %;^(2,8-10) la información local de TE es escasa. Abello et al., realizaron un

estudio observacional multicéntrico que incluyó 11 centros hospitalarios en Colombia entre 2013 y 2015, encontrando 179 casos de neoplasia mieloproliferativa crónica de los cuales 93 (52 %) presentaban TE, con predominio de mujeres y edad media de diagnóstico de 59 años. La prueba para mutación JAK2V617F fue positiva en 45 % de los sujetos con TE, del 57% de los pacientes diagnosticados con neoplasia mieloproliferativa.⁽¹¹⁾

El objetivo de este documento es hacer una revisión panorámica de la efectividad y seguridad de anagrelida en TE planteando su papel en el contexto terapéutico de la enfermedad.

Clínica y diagnóstico

Los pacientes con TE pueden presentar síntomas variables. Inicialmente, pueden ser asintomáticos, con trombocitosis como un hallazgo incidental en un hemograma aleatorio. En los pacientes sintomáticos se presenta trombocitosis sostenida y progresiva que genera trombosis arterial y/o venosa. Además, se puede presentar compromiso microvascular que se manifiesta con cefalea, mareos, acroparestesias, trastornos visuales transitorios, isquemia periférica o episodios de

sangrado. Otros pacientes presentan síntomas inespecíficos como fatiga, prurito, sudor nocturno, dolor óseo, fiebre, saciedad temprana, inactividad, problemas de concentración y molestias abdominales, con deterioro en la calidad de vida. También se pueden evidenciar signos como esplenomegalia leve y leucocitosis.

(12-14)

La clasificación 2016 de neoplasias mieloides y leucemia aguda de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las guías 2018 de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomiendan que el diagnóstico de la TE incluya datos de laboratorio, características morfológicas y hallazgos moleculares. El diagnóstico requiere todos los criterios mayores o los primeros tres criterios mayores más un criterio menor. (15,16)

Entre los criterios diagnósticos mayores se encuentra:

- Recuento de plaquetas ≥ 450.000 por mm^3
- Biopsia de médula ósea que muestre proliferación principalmente del linaje megacariocítico, con mayor número de megacariocitos maduros y agrandados con núcleos hiperlobulados, sin aumento sustancial o desplazamiento a la izquierda en la granulopoyesis o eritropoyesis de neutrófilos; en casos raros, aumento menor (grado 1) en fibras de reticulina.
- Sin criterios para enfermedad BCR-ABL1 positiva como leucemia mieloide crónica y otros síndromes mieloproliferativos crónicos como policitemia vera y mielofibrosis primaria.
- Mutación JAK2 V617F, CALR o MPL.

Entre los criterios diagnósticos menores se considera:

- Presencia de marcador clonal o ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva.

Clasificación del riesgo

Teniendo en cuenta que la tasa de supervivencia disminuye con la edad y que las principales causas de muerte a 10 años son enfermedades cardiovasculares/ cerebrovasculares en 21 %, neoplasias hematológicas 13 %, tumores sólidos en 9 %, se han creado modelos para predecir

la supervivencia y modelos pronósticos que representan el riesgo individual de desarrollar eventos trombóticos, los cuales se utilizan para determinar el esquema de tratamiento. (16)

Los sistemas de pronóstico para riesgo de trombosis se basan en la edad y los antecedentes de trombosis, clasificando al paciente en riesgo bajo, intermedio o alto (Figura 1). (17)

Efectividad y seguridad de Anagrelida

Una revisión sistemática realizada por Samuelson et al. (17) que incluyó dos ECA (1.062 pacientes) y comparó la eficacia y seguridad de anagrelida versus hidroxiurea en TE (Tabla 1), reportó que las tasas generales de trombosis no fueron significativamente diferentes entre pacientes que recibieron hidroxiurea y anagrelida (RR 0,86; IC95 %: 0,64 a 1,16). Sin embargo, se observaron diferencias significativas en reducción de eventos arteriales favoreciendo a hidroxiurea (RR 0.64, IC95 % 0.45-0.90) y en reducción de eventos venosos a favor de anagrelida (RR 2.67, IC95 % 1.26-6.11). Cuando se excluyen AIT y todos los eventos arteriales “menores” la diferencia entre los grupos de tratamiento deja de ser significativa (RR 0,86; IC95 % 0,58-1,27 y RR 0,79; IC95 %: 0,47 a 1,33, respectivamente).

La incidencia de sangrado mayor fue menor en los pacientes tratados con hidroxiurea versus anagrelida (RR 0,37; IC95 %: 0,18 a 0,75), al igual que las tasas de sangrado total (RR 0,66, IC95 % 0,50-0,88). Las tasas de sangrado no mayor no fueron significativamente diferentes entre los grupos (RR 0,82, IC95 % 0,59-1,15). El riesgo de transformación a LMA fue similar entre los dos grupos (RR 1.50, IC95 % 0.43-5.29), mientras que la transformación a mielofibrosis fue menos común entre los pacientes tratados con hidroxiurea (RR 0,33; IC95 %: 0,13 a 0,83). Casi todas las transformaciones a mielofibrosis ocurrieron en el estudio de Harrison et al., (19) que usaron los criterios antiguos del Grupo de Estudio de Policitemia Vera (PSVG) para el diagnóstico de TE, lo que condujo a que probablemente se hayan incluido pacientes que

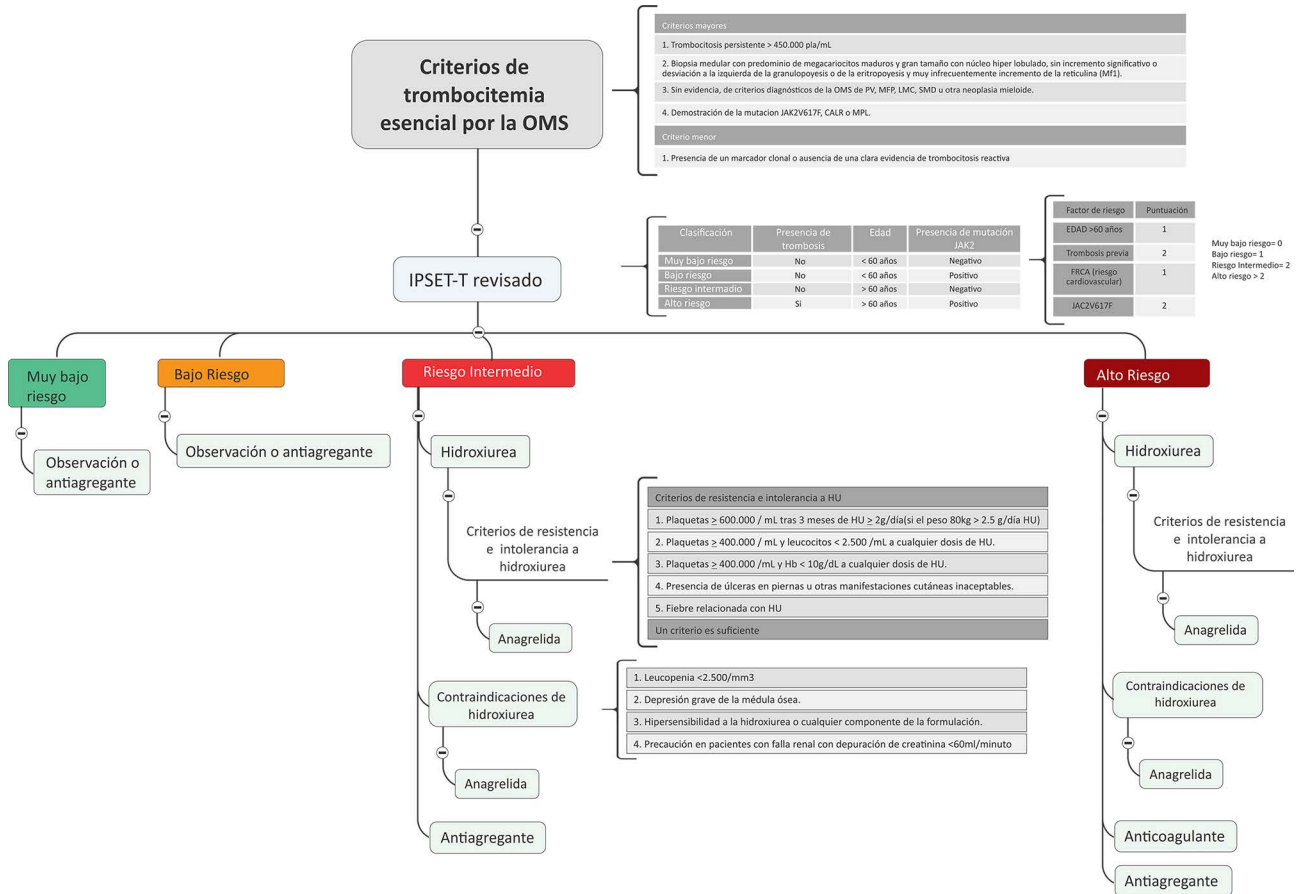


Figura 1. Algoritmo recomendado en diagnóstico de trombocitemia esencial.

Elaboración propia de los autores con información basada de los estudios de: Besses¹⁸ et al, Blood Cancer J. noviembre de 2015;5(11):e369; Tefferi²⁴ et al Blood Cancer J. 10 de 2018;8(1):2 y Birgegard³⁷ Ther Adv Hematol 2015;6(3):142–156. Nota: se excluyen tratamientos como interferón ó busulfán, porque no está disponible en Colombia.

habrían sido diagnosticados con mielofibrosis, en lugar de TE. No se observaron diferencias significativas en las tasas de muerte entre los grupos (RR 0,94, IC95 % 0,59-1,49). Para el resultado compuesto de todas las trombosis y sangrados mayores, el resultado favorece a hidroxiurea (RR 0,73; IC95 %: 0,56 a 0,95); lo mismo que para el desenlace compuesto de trombosis, sangrado mayor y muerte.

Después de una observación a largo plazo de hasta seis años, no se evidenciaron diferencias en los recuentos de plaquetas, el nivel de hemoglobina y los recuentos de leucocitos en comparación con los datos de 12 y 36 meses, y el 63.9 % de los pacientes tratados con anagrelida aún permanecían libres de eventos trombóticos o hemorrágicos relacionados con TE, versus el 67.4% en los pacientes tratados con hidroxiurea, sin mostrar diferencias entre los grupos (HR, 0.92; IC 95 %, 0.57-1.50).

Respecto a seguridad, se reportan los resultados de los estudios primarios. En el estudio realizado por Gisslinger et al.,⁽²⁰⁾ los eventos adversos se distribuyeron por igual entre los grupos de tratamiento; se registraron un total de 1.063 eventos adversos, de los cuales 68 fueron graves. Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del medicamento se distribuyeron de manera similar en los dos grupos: 9 pacientes en el grupo de anagrelida y 10 pacientes en el grupo de hidroxiurea. Sin embargo, con respecto a los sistemas afectados, el perfil de seguridad de los medicamentos difería (Tabla 2). Los efectos secundarios cardiovasculares (es decir, hipertensión, palpitations y taquicardia) se observaron con mayor frecuencia en el grupo de anagrelida, mientras que la leucopenia (grados 1 y 2) y las infecciones menores (grado 1) fueron significativamente más frecuentes en el grupo

Tabla 1. Desenlaces de eficacia y seguridad de anagrelida en trombocitemia esencial a partir de comparaciones directas

Desenlaces	Hidroxiurea		Anagrelida		Razón de riesgo (IC95 %)
	Eventos	Total	Eventos	Total	
Eficacia					
Todas las trombosis	68	535	76	527	0.86 (0.64-1.16)
Trombosis venosas	23	535	8	527	2.78 (1.26 -6.11)
Trombosis arteriales	45	535	68	527	0.64 (0.45 -0.90)
Sangrados mayores	10	535	27	527	0.37 (0.18 -0.75)
Sangrados en general	67	535	100	527	0.66 (0.50 -0.88)
Mortalidad	32	535	34	527	0.94 (0.59-1.49)
Desenlace compuesto*	110	535	137	527	0.78 (0.63 -0.97)

*Desenlace compuesto: trombosis, sangrado mayor y muerte

hidroxiurea.

En dos pacientes en el grupo de anagrelida y en un paciente en el grupo de hidroxiurea, se informó mielofibrosis debido a que las biopsias de seguimiento de médula ósea no estaban disponibles para estos pacientes, los parámetros clínicos (anemia y disminución de los niveles de hemoglobina en > 2 g/dL; desarrollo o aumento de esplenomegalia > 5 cm; desarrollo de leucoeritroblastos en el recuento de sangre periférica, niveles elevados de lactato deshidrogenasa y síntomas constitucionales) se tomaron como parámetros sustitutos para la transformación a mielofibrosis. Ninguno de los 253 pacientes en el estudio (excepto los tres pacientes mencionados anteriormente), que fueron tratados por hasta 9 años (período de observación total de 730 pacientes-año), cumplió más de un criterio para la transformación a mielofibrosis. No se observó transformación en síndrome mielodisplásico o leucemia secundaria durante todo el período de observación.⁽²⁰⁾

El otro ensayo clínico incluido en la revisión sistemática es el realizado por Harrison et al.,⁽¹⁹⁾ en el cual se realizó una comparación de hidroxiurea más aspirina a dosis bajas con anagrelida, más aspirina a dosis bajas en el tratamiento de la TE. Se incluyó un total de 809 pacientes con TE que tenían un alto riesgo de presentar eventos vasculares. A los tres y seis meses después del ingreso al estudio,

los recuentos de plaquetas en el grupo de anagrelida fueron significativamente mayores que los de hidroxiurea ($P < 0.001$ para ambos puntos de tiempo). La mediana del recuento de glóbulos blancos en el grupo hidroxiurea fue significativa y persistentemente más baja que en el grupo de anagrelida ($P < 0.001$), comenzando a los tres meses después del inicio del estudio. El número de pacientes que se retiraron del estudio debido a efectos secundarios fue mayor en el grupo de anagrelida que en el de hidroxiurea (88 vs. 43, $P < 0.001$) ya sea por un evento vascular o un evento adverso grave (más comúnmente, insuficiencia cardíaca, arritmia grave o pancitopenia).

Respecto a datos en vida real, un estudio observacional realizado por Birgegard et al.⁽²¹⁾ evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo de anagrelida en 13 países europeos. En el registro se inscribieron 3.611 pacientes con TE de alto riesgo de los cuales 804 estaban recibiendo anagrelida, 2.666 otra terapia citorreductora (hidroxiurea, busulfán, interferón- α , interferón pegilado, pipobroman y fosfato de sodio) y 141 anagrelida más otra terapia citorreductora. La tasa de eventos trombóticos mayores fue menor en el grupo de anagrelida frente a “otras terapias” (tasa/100 pacientes año 1.62 vs. 2.06). Las tasas de trombosis arteriales fueron similares entre anagrelida y “otras terapias” (1.47 vs. 1.55), mientras que la tasa de eventos trombóticos venosos fue menor en el grupo de anagrelida en

Tabla 2. Perfil de seguridad de anagrelida e hidroxiurea

Manifestaciones por órganos	Síntomas	No. de pacientes		Valor P
		Anagrelida n= 122	Hidroxiurea n= 131	
Infecciones e infestaciones	Herpes (simplex, zoster)	1	4	0.37
	Infecciones (viral, síntomas similares a la influenza)	12	28	0.01
Trastornos sanguíneos y linfáticos	Anemia	11	24	0.04
	Epistaxis	6	15	0.07
	Leucopenia	1	37	<0.01
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	29	22	0.21
	Vértigo	6	14	0.10
Trastornos del oído y el laberinto	Mareo	7	2	0.09
Trastornos cardíacos	Hipertensión	14	4	0.01
	Palpitaciones	30	3	<0.01
	Taquicardia	13	3	0.01
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Bronquitis	3	8	0.22
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	11	11	1.00
	Diarrea	17	10	0.15
	Otros eventos gastrointestinales	11	14	0.83
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia	0	5	0.06
	Trastornos de la piel	7	16	0.12

Nota: Los datos se presentan como número de pacientes que experimentaron al menos una vez el evento adverso descrito. Solo los eventos adversos en más del 3 % de los pacientes en un grupo de tratamiento fueron considerados para la comparación del perfil de seguridad. Para el análisis estadístico de los eventos adversos, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Tomado de: Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka H-M, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121(10):1720-8.

comparación con el grupo de “otras terapias” (0.15 vs. 0.53). La tasa de eventos hemorrágicos mayores fue mayor en el grupo de “anagrelida” (0,89 frente a 0,43), especialmente en pacientes tratados con antiagregación adicional (1.35 vs. 0.33, respectivamente). El desenlace compuesto de eventos trombohemorrágicos fue ligeramente mayor en el grupo de

“anagrelida” en comparación con el grupo de “otras terapias”, en gran parte debido a eventos hemorrágicos (Tabla 3).

En cuanto a seguridad, los eventos cardiovasculares más comunes, taquicardia (2.0 % vs. 0.1 %) y palpitaciones (1.7 % vs. 0.2 %), fueron reportados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con anagrelida que con

otras terapias; esto, causado por la inhibición de la PDE III y su efecto cronotrópico positivo. Sin embargo, la tasa de fibrilación auricular fue similar para ambos grupos (0.30 vs. 0.33). Las arritmias graves fueron poco frecuentes en ambos grupos; arritmias ventriculares se registraron en dos pacientes, uno en cada grupo. La falla cardíaca se informó en una proporción muy baja de pacientes en ambos grupos (tasas: 0,37 frente a 0,32; $p < 0.1$ %). También se han implicado factores asociados de las palpitaciones con la combinación de cafeína y otros alimentos, aunque no se ha demostrado que la cafeína afecte el metabolismo de anagrelida por CYP1A2.

Puede estar implicada en un mayor aumento de la frecuencia cardíaca o palpitaciones,⁽²²⁾ pero esto continua en estudio. La tasa de eventos adversos graves fue baja en todos los tratamientos, aunque un poco más alto en “anagrelida” frente a “otras terapias”, en 0.86 vs. 0.60, respectivamente. Esta diferencia fue causada predominantemente por eventos cardíacos, y en menor medida por trastornos gastrointestinales. No se observaron efectos secundarios inesperados para anagrelida.

La tasa de transformación a mielofibrosis fue más alta en el grupo de anagrelida en comparación con otras terapias (1,04 vs. 0,30). La transformación a leucemia aguda fue mayor

Tabla 3. Eficacia y seguridad a largo plazo de anagrelida

Evento predefinido	Anagrelida N=804		Otra TCR N=2666		Anagrelida + Otra TCR N=141	
	Pacientes (eventos) n	Tasa de eventos	Pacientes (eventos) n	Tasa de eventos	Pacientes (eventos) n	Tasa de eventos
Eventos tromboticos mayores*	43 (52)	1.62	194 (231)	2.06	4 (5)	1.09
Sin AA	26 (32)	1.88	129 (151)	1.88	0	0
Con AA	12 (13)	1.11	47 (55)	2.36	4 (4)	3.34
Eventos tromboticos arteriales	39 (48)	1.47	147 (175)	1.55	4 (5)	1.09
Sin AA	25 (31)	1.81	102 (122)	1.48	0	0
Con AA	10 (11)	0.92	33 (36)	1.65	4 (4)	3.34
Eventos tromboticos venosos	4 (4)	0.15	51 (56)	0.53	0	0
Sin AA	1 (1)	0.07	28 (29)	0.40	0	0
Con AA	2 (2)	0.18	15 (19)	.74	0	0
Eventos hemorrágicos mayores	24 (29)	0.389	42 (47)	0.43	1 (1)	0.27
Sin AA	19 (22)	1.35	23 (24)	0.33	0	0
Con AA	3 (3)	0.27	15 (17)	0.74	1 (1)	0.84
Total eventos trombohemorrágicos	65 (81)	2.47	226 (278)	2.41	5 (6)	1.37
Sin AA	43 (54)	3.13	146 (175)	2.13	0	0
Con AA	15 (16)	1.38	61 (72)	3.09	5 (5)	4.32

*Incluye eventos arteriales y venosos. AA: antiagregación; TCR: terapia citorreductora

Tomado de: Birgegård G, Besses C, Grieshammer M, Gugliotta L, Harrison CN, Hamdani M, et al. Treatment of essential thrombocythemia in Europe: a prospective long-term observational study of 3649 high-risk patients in the Evaluation of Anagrelide Efficacy and Long-term Safety study. *Haematologica*. 2018;103(1):51-60.

en “otras terapias” en comparación con el grupo “anagrelida” (0,28 vs. 0,07), y la transformación a síndrome mielodisplásico solo ocurrió en el grupo de “otras terapias” (tasa de eventos: 0,12). La tasa de neoplasias no hematológicas fue menor en el grupo de anagrelida frente a “otras terapias” (0,49 vs. 1,35). Los análisis multivariados identificaron un mayor riesgo de trombosis en pacientes con antecedente de eventos trombohemorrágicos, edad \geq 65 años, factores de riesgo cardiovascular o hipertensión. Los factores de riesgo para la transformación fueron eventos trombohemorrágicos previos, edad \geq 65 años, tiempo desde el diagnóstico y aumento del recuento de plaquetas. En general, el análisis de seguridad reflejó lo publicado previamente y no se reportaron nuevas alertas de seguridad para el tratamiento con anagrelida.

Enfoque terapéutico en TE y rol de anagrelida

El objetivo principal del tratamiento de TE es disminuir el riesgo de trombosis y hemorrágicas, sin incrementar el riesgo de transformación a leucemia aguda o mielofibrosis, y controlar los síntomas sistémicos. Para determinar el inicio del tratamiento y definir la estrategia terapéutica, es importante identificar el nivel de riesgo de trombosis, considerar los síntomas del paciente y su efecto en la calidad de vida. Mesa et al. ⁽²³⁾ en 2017 realizaron un análisis de la encuesta Landmark de neoplasia mieloproliferativa que evaluó las diferencias entre las percepciones de los pacientes sobre el manejo de su enfermedad y las prácticas autoinformadas por los médicos. En TE se evidenció que el 77 % de los médicos utilizaban clasificaciones de riesgo pronóstico comparado con la percepción del paciente. Respecto a los objetivos terapéuticos más importantes en TE, 57 % de los médicos buscaba prevenir los eventos vasculares/trombóticos comparado con el 35 % de los pacientes. El 21 % de los pacientes refería retardar la progresión vs 4 % de los médicos, el 18 % de los médicos tenía el objetivo de mejorar la calidad de vida en comparación con el 14 % de los pacientes.

Los criterios de respuesta al tratamiento fueron desarrollados por el proyecto

LeukemiaNet, mediante un panel de expertos en 2007; incluyen categorías clínico-hematológica, molecular e histológica de médula ósea, las cuales se deben utilizar en pacientes que reciben terapias modificadoras de la enfermedad, de forma acumulativa y secuencial dependiendo del objetivo de la terapia (Figura 1) ⁽²⁴⁾.

De acuerdo con las guías de tratamiento ESMO 2018 y NCCN de neoplasias mieloproliferativas versión 2020, en pacientes que requieren citorreducción, las opciones terapéuticas son hidroxiurea o anagrelida (en pacientes en riesgo alto). De igual forma, el Consorcio Europeo LeukemiaNet (ELN) y la NCCN 2020 indican que todos los pacientes deben ser tratados con dosis bajas de ácido acetilsalicílico en caso de presentar alteraciones microvasculares. Adicionalmente, ensayos de fase 2 han documentado que el interferón alfa-2^a (rINF α) puede inducir respuestas hematológicas y moleculares duraderas. ^(16,17,25)

En pacientes con riesgo alto de trombosis, tres medicamentos han mostrado ser eficaces, la hidroxiurea, rINF α y anagrelida. El consenso de expertos europeo determinó recomendar hidroxiurea y rINF α como agentes terapéuticos de primera línea. En pacientes con riesgo de trombosis bajo o intermedio con factores de riesgo cardiovascular controlados, no se recomienda el uso de terapia de citorreducción. ^(6,17,26)

Algunos estudios con ruxolitinib (inhibidor de JAK1/JAK2) en pacientes con intolerancia o refractarios a hidroxycarbamida, evidencian mejoría en los síntomas y en la esplenomegalia y hasta el 13.2 % de los pacientes presentaron una disminución en los recuentos de plaquetas. El estudio MAJIC-TE ⁽²⁷⁾ también evaluó este medicamento y demostró eficacia clínica pero solo fue superior para el control de los síntomas. Sin embargo, aún se requieren más estudios para definir el papel del ruxolitinib en TE, de hecho, algunas agencias como la canadiense, están evaluando mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos a causa de ruxolitinib ⁽²⁸⁾. En la actualidad, el medicamento no está recomendado en ninguna guía de tratamiento para TE. ⁽²⁷⁾

Para el tratamiento de segunda línea, en

caso de intolerancia o refractariedad a la terapia de primera línea con hidroxurea, algunas guías recomiendan el uso de medicamentos no leucogénicos como anagrelida o rINFa. Los pacientes deben iniciar un tratamiento citorreductor tan pronto como cambien a la categoría de alto riesgo al llegar a la edad de 60 años, por la ocurrencia de un evento trombótico o hemorrágico mayor o por aumento del recuento de plaquetas ($> 1500 \times 10^9/L$). La citorreducción también puede ser necesaria en caso de transformación de la enfermedad o síntomas sistémicos no controlados ⁽²⁹⁾ (Tabla 4).

En cuanto al uso de terapia combinada, los estudios indican no combinar ASA e hidroxycarbamida en pacientes de 40 a 59 años con diagnóstico de TE, sin factores de alto riesgo de trombosis o trombocitosis extrema ya que no reduce los eventos vasculares, la transformación mielofibrótica, o transformación leucémica. En pacientes de 40 a 59 años sin otras indicaciones clínicas para el tratamiento (como trombosis o hemorragia previas) que tienen un recuento plaquetario $< 1500 \times 10^9/L$ no se debe administrar terapia citorreductora. ^(30, 31)

Por otra parte, los estudios sobre el uso de terapia combinada citorreductora en paciente de alto riesgo con anagrelida + hidroxurea es limitada ^(32,33). El estudio EXELS ⁽²¹⁾, un estudio observacional multicéntrico que evaluó a pacientes de alto riesgo con terapia citorreductora, evidenció que la terapia combinada, en especial con hidroxurea + anagrelida se ha empleado en aproximadamente 10 % de los pacientes, obteniendo niveles de plaquetas de $600 \times 10^9/L$ o menos en hasta el 80 % de los pacientes. Esta terapia combinada fue suspendida en el 50 % de los pacientes en la mayoría de los casos por intolerancia. Actualmente esta combinación no está recomendada en ninguna guía y se requieren más estudios para definir aquellos pacientes en quienes la terapia combinada puede ser una opción de tratamiento apropiada. ^(32,33)

La hidroxurea es bien tolerada en la mayoría de los pacientes, sin embargo, hasta el 20 % al 25 % desarrolla resistencia o intolerancia.

La resistencia primaria es poco frecuente; la resistencia secundaria suele aparecer de forma simultánea con trombocitosis o citopenias (leucopenia o anemia) que limitan el aumento de la dosis, así como la presencia de úlceras cutáneas o mucosas, lesiones en piel y molestias gastrointestinales. Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de presentar transformación de la enfermedad y suelen tener mal pronóstico. ^(34, 35)

Los dos ensayos clínicos incluidos tienen diferencias notables respecto a criterios diagnósticos, definición de eventos y la historia de exposición al tratamiento. La evidencia disponible y las recomendaciones actuales ubican a hidroxurea como una opción de primera línea en pacientes con TE de riesgo intermedio o alto con dosis iniciales de 500 a 1.000 mg al día, y una dosis que puede ir hasta 2 g día. El algoritmo de manejo sugerido incluye a anagrelida como opción de primera línea en TE de riesgo intermedio o alto, en paciente menor de 60 años, ante mayor riesgo de progresión, antecedente o alto riesgo de C.A. de piel y alto riesgo de infección o pancitopenia (Ver Figura 1). La dosis inicial de anagrelida es de 0.5 mg / cada 12 horas, con posterior ajuste de dosis para conseguir la normalización en la cifra de plaquetas; la mayoría de los pacientes presentan una respuesta adecuada en rangos de dosis de 1,5 a 3 mg por día, la dosis máxima es 10 mg. ^(36,37)

Recomendaciones de uso de anagrelida

Anagrelida ^(20,21,36,37)

Se puede prescribir con o sin alimentos; en este caso los cambios en la biodisponibilidad y el retraso mínimo de absorción con alimentos no se consideran clínicamente relevantes para su uso.

La dosis depende de la respuesta del paciente, pero la mayoría de las pacientes presenta una respuesta adecuada en rangos de dosis de 1,5 a 3 mg dividido en dos dosis.

En pacientes ya tratados previamente con otros citoreductores se puede iniciar con dosis de 1,5 mg a 2 mg/día dividido en dos dosis. Para pacientes que no han recibido tratamiento previo la dosis inicial es de 0,5 mg cada 12 horas

Tabla 4. Recomendaciones de las guías de práctica clínica para el tratamiento de la trombocitemia esencial.

Guía	Riesgo muy bajo	Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
NCCN 2020				
Características del paciente	Edad ≤ 60 años, sin trombosis previa, sin mutación JAK2V617F	Edad ≤ 60 años, sin trombosis previa, mutación JAK2V617F	Edad > 60 años, sin trombosis previa, sin mutación JAK2V617F	Edad > 60 años, sin trombosis previa, mutación JAK2V617F
Tasa de trombosis	0.44 %/año, sin factores de riesgo cardiovascular 1.05 %/año con factores de riesgo cardiovascular	1.59 %/año, sin factores de riesgo cardiovascular 2.57 %/año con factores de riesgo cardiovascular	1.44 %/año, sin factores de riesgo cardiovascular 1.64 %/año con factores de riesgo cardiovascular	2.36 %/año, sin factores de riesgo cardiovascular 4.17 %/año con factores de riesgo cardiovascular
Tratamiento factores de riesgo cardiovascular	Ácido acetilsalicílico 81-100 mg/día para síntomas vasculares			
Tratamiento primera línea	Terapia de citorreducción NO recomendada como tratamiento inicial	Terapia de citorreducción NO recomendada como tratamiento inicial	Terapia de citorreducción NO recomendada como tratamiento inicial	Preferido: hidroxiurea Otras opciones: interferón alfa 2a o anagrelida.
Tratamiento segunda línea	No aplica	No aplica	No aplica	Hidroxiurea (si no se ha usado previamente) o interferón alfa 2ª (si no se ha usado previamente) o anagrelida (si no se ha usado previamente)
Consortio Europeo LeukemiaNet (ELN)				
Características del paciente	No aplica	Igual a NCCN	Igual a NCCN	Igual a NCCN
Tasa de trombosis	No aplica	1.03 %/año	2.35 %/año	3.56 %/año
Tratamiento factores de riesgo cardiovascular	No aplica	Dosis baja de ácido acetilsalicílico para síntomas vasculares	Dosis baja de ácido acetilsalicílico para síntomas vasculares	Dosis baja de ácido acetilsalicílico para síntomas vasculares

Tratamiento primera línea	No aplica	Terapia de citorreducción NO recomendada como tratamiento inicial	Terapia de citorreducción NO recomendada como tratamiento inicial	Hidroxiurea o interferón alfa 2a
Tratamiento segunda línea	No aplica	No aplica	No aplica	interferón alfa 2 ^a o anagrelida

Adaptado de: Tefferi A, Pardanani A. Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med.* 2019;381(22):2135-44. ⁽²⁴⁾

(1 mg/día).

La dosis inicial debe mantenerse durante más de una semana, luego ir ajustando la dosis efectiva semanal, sin aumentar en más de 0,5 mg por semana. Se puede usar dosis única máxima de 2,5 mg (5 cápsulas) a una dosis máxima diaria 10 mg dividido en cuatro dosis.

La mayoría de los pacientes presenta una respuesta adecuada en rangos de dosis entre 1,5 a 3 mg por día, con un promedio de 2 mg día, dividido en dos dosis (1 mg c/12 horas).

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, falla renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min).

Conclusiones

La terapia citorreductora es fundamental para el manejo de la trombocitemia esencial. Este documento permite concluir que mientras los pacientes tratados con hidroxiurea experimentan tasas más bajas de hemorragia, en comparación con los que toman anagrelida, ambos agentes pueden ofrecer protección comparable contra la trombosis, sin diferencia en las tasas de mortalidad por todas las causas. Anagrelida es superior para la prevención de eventos venosos y la hidroxiurea para la prevención de eventos arteriales, en general.

Este análisis apoya el uso de hidroxiurea como agente citorreductor de primera línea basado en tasas reducidas de sangrado y una disminución general en el desenlace compuesto de trombosis, sangrado y muerte. Además, los hallazgos sugieren que la anagrelida es

un agente eficaz en pacientes intolerantes o resistentes a hidroxiurea; la evidencia sugiere que los dos agentes brindan una protección similar contra eventos trombóticos clínicamente significativos.

Fuente de financiación del artículo: agradecemos a Laboratorios Legrand la financiación y el patrocinio de la elaboración de este artículo. Laboratorios Legrand no ha influido en el contenido del manuscrito y los autores han realizado su labor científica con total independencia.

Conflicto de interés: los autores declaran que las opiniones expresadas en el presente artículo son propias y no una posición oficial del patrocinador. Se aclara que han recibido honorarios por conferencias y trabajos de asesoría de diversos laboratorios farmacéuticos involucrados en las terapias para neoplasias mieloproliferativas, pero no presentan ningún conflicto de interés en este manuscrito.

Colaboraciones

Todos los autores contribuyeron en la concepción y diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de los resultados y en la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Virginia Abello Polo. Médica Hematóloga
Carmen Rosales Oliveros. Médica Hematóloga
Kenny Mauricio Gálvez Cárdenas. Médico Hematólogo
José Domingo Saavedra. Médico Hematólogo
Juan Guillermo Duque Ortega. Médico Hematólogo

Referencias

- Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Besses C. Tratamiento de la trombocitemia esencial. *Medicina Clínica* [Internet]. 2013;141(6):260-4. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775313000821>
- Aruch D, Mascarenhas J. Contemporary approach to essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Curr Opin Hematol.* [Internet] 2016;23(2):150-60. Disponible en: https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2016/03000/Contemporary_approach_to_essential_thrombocythemia.12.aspx
- Hong J, Lee JH, Byun JM, Lee JY, Koh Y, Shin D-Y, et al. Risk of disease transformation and second primary solid tumors in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood Adv* [Internet]. 2019;3(22):3700-8. Disponible en: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/3/22/3700/428870/Risk-of-disease-transformation-and-second-primary>
- Beer PA. The pathogenesis of essential thrombocythemia. *Curr Opin Hematol.* 2011;18(5):323-9. Disponible en: https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2011/09000/The_pathogenesis_of_essential_thrombocythemia.4.aspx
- Gangat N, Wolanskyj AP, McClure RF, Li C-Y, Schwager S, Wu W, et al. Risk stratification for survival and leukemic transformation in essential thrombocythemia: a single institutional study of 605 patients. *Leukemia.* 2007;21(2):270-6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/2404500>
- Tefferi A, Barbui T. Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 2015;90(9):1283-93. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619615004656>
- Yogarajah M, Tefferi A. Leukemic Transformation in Myeloproliferative Neoplasms: A Literature Review on Risk, Characteristics, and Outcome. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1118-28. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.05.010
- Angona A, Alvarez-Larrán A, Bellosillo B, Martínez-Avilés L, García-Pallarols F, Longarón R, et al. Trombocitemia esencial: características iniciales y factores de riesgo de supervivencia y trombosis en una serie de 214 pacientes. *Medicina Clínica* [Internet]. 2015;144(6):247-53. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775314005776>
- Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Podoltsev NA, Zeidan AM. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: The four corners of an expansive and complex map. *Blood Reviews* [Internet]. 2020;42:100706. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X20300564>
- Mangaonkar AA, Hoversten KP, Gangat N. Prognostic risk model for patients with high-risk polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Expert Rev Hematol.* [Internet]. 2018;11(3):247-52. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17474086.2018.1426455?journalCode=ierr20>
- Abello V, Quintero G, Espinosa D, Solano MH, Casas CP, Saavedra D, et al. Descripción de las características clínicas de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC). Primer informe del registro colombiano de NMPC. *Acta Médica Colombiana.* [Internet]. 2017;42(1):35-41. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-24482017000100035&lng=en&nrn=iso&tlng=es
- Ashorobi D, Gohari P. Essential Thrombocytosis (Essential Thrombocythemia, ET). En: *StatPearls.* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539709/>
- Mora B, Passamonti F. Developments in diagnosis and treatment of essential thrombocythemia. *Expert Rev Hematol.* [Internet]. 2019;12(3):159-71. DOI:10.1080/17474086.2019.1585239
- Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer.* [Internet]. 2007;109(1):68-76. Disponible: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.22365>
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Bo-

- rowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. [Internet]. 2016;127(20):2391-405. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/127/20/2391/35255/The-2016-revision-to-the-World-Health-Organization>
16. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjan J-J, Kröger N, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. [Internet]. 2015;26 Suppl 5:85-99. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/philadelphia-chromosome-negative-chronic-myeloproliferative-neoplasms>
 17. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. [Internet]. 2018;32(5):1057-69. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41375-018-0077-1>
 18. Besses C, CF, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, et al. Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas Manual de Recomendaciones GEMFIN Segunda Edición, 2016. *Blood Cancer J*. 2015;5(11):e369. Disponible en: http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2017/09/08/DOCGUIAGEMFINDEF2_octubre_infinitem.pdf
 19. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. [Internet]. 2005;353(1):33-45. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa043800?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
 20. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka H-M, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. [Internet]. 2013;121(10):1720-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591796/>
 21. Birgegård G, Besses C, Griesshammer M, Gugliotta L, Harrison CN, Hamdani M, et al. Treatment of essential thrombocythemia in Europe: a prospective long-term observational study of 3649 high-risk patients in the Evaluation of Anagrelide Efficacy and Long-term Safety study. *Haematologica*. [Internet]. 2018;103(1):51-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5777190/>
 22. Martínez-Sellés M, Datino T, Figueiras-Graillet L, Gama JG, Jones C, Franklin R, et al. Cardiovascular Safety of Anagrelide in Healthy Subjects: Effects of Caffeine and Food Intake on Pharmacokinetics and Adverse Reactions. *Clinical Drug Investigation*. [Internet]. 2013;33(1):45-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586167/>
 23. Mesa RA, Miller CB, Thyne M, Mangan J, Goldberger S, Fazal S, et al. Differences in treatment goals and perception of symptom burden between patients with myeloproliferative neoplasms (MPNs) and hematologists/oncologists in the United States: Findings from the MPN Landmark survey. *Cancer*. [Internet]. 2017;123(3):449-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297986/>
 24. Barosi G, Birgegård G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood* [Internet]. 2009;113(20):4829-33. Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/113/20/4829/116483/Response-criteria-for-essential-thrombocythemia>
 25. Gerds A, Gotlib J. Recently updated NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ National Comprehensive Cancer Network. [Internet]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx
 26. Chuzi S, Stein BL. Essential thrombocythemia: a review of the clinical features, diagnostic challenges, and treatment modalities in the era of molecular discovery. *Leuk Lymphoma*. [Internet]. 2017;58(12):2786-98. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10428194.2017.1312371?journalCode=ilal20>

27. Gunawan A, Harrington P, Garcia-Curto N, McLornan D, Radia D, Harrison C. Ruxolitinib for the Treatment of Essential Thrombocythemia. *HemaSphere* [Internet]. 2018;2(4):e56. Disponible en: https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2018/08000/Ruxolitinib_for_the_Treatment_of_Essential.6.aspx
28. Alerts. Drug Office [Internet]. Canada: Summary Safety Review; 2020. Disponible en: https://www.drugoffice.gov.hk/eps/news/showNews/Canada%3A+Summary+Safety+Review+-+Xeljanz+and+Xeljanz+XR+%28tofacitinib%29+and+Jakavi+%28ruxolitinib%29+-+Janus+Kinase+%28JAK%29+inhibitors+-+Assessing+the+Potential+pharmaceutical_trade/2020-06-19/en/40590.html
29. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: algorithmic approach. *Curr Opin Hematol.* [Internet]. 2018;25(2):112-9. Disponible en: https://journals.lww.com/co-hematology/Abstract/2018/03000/Polycythemia_vera_and_essential_thrombocythemia_.9.aspx
30. Godfrey AL, Campbell PJ, MacLean C, Buck G, Cook J, Temple J, et al. Hydroxycarbamide Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in Patients With Essential Thrombocythemia Age 40 to 59 Years Without High-Risk Features. *J Clin Oncol.* [Internet]. 2018;36(34):3361-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6269131/>
31. Gwilt PR, Tracewell WG. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Hydroxyurea: Clinical Pharmacokinetics. [Internet]. 1998;34(5):347-58. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-199834050-00002>
32. Gugliotta L, Besses C, Griesshammer M, Harrison C, Kiladjian J-J, Coll R, et al. Combination therapy of hydroxycarbamide with anagrelide in patients with essential thrombocythemia in the evaluation of Xagrid(R) efficacy and long-term safety study. *Haematologica.* [Internet]. 2014;99(4):679-87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3971078/>
33. Christoforidou A, Pantelidou D, Anastasiadis A, Goutzouvelidis A, Margaritis D, Kotsianidis I, et al. Hydroxyurea and Anagrelide Combination Therapy in Patients with Chronic Myeloproliferative Diseases Resistant or Intolerant to Monotherapy. *Acta Haematol.* [Internet]. 2008;120(4):195-8. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/189381>
34. Besses C, Cervantes F, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, et al. Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas Manual de Recomendaciones GEMFIN Segunda Edición, 2016. *Blood Cancer J* [Internet]. 2015;5(11):e369. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4670947/>
35. Hernández-Boluda J-C, Alvarez-Larrán A, Gómez M, Angona A, Amat P, Bellosillo B, et al. Clinical evaluation of the European LeukaemiaNet criteria for clinicohaematological response and resistance/intolerance to hydroxycarbamide in essential thrombocythaemia. *British Journal of Haematology.* [Internet]. 2011;152(1):81-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2010.08430.x>
36. Wagstaff AJ, Keating GM. A Review of its Use in the Management of Essential Thrombocythaemia. *Drugs.* [Internet]. 2006;66(1):111-131. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200666010-00006>
37. Spencer CM, Brogden RN. Anagrelide: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Potential in the Treatment of Thrombocythaemia. *Drugs.* [Internet], 1994;47(5):809-22. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00003495-199447050-00007>