

Trombocitemia esencial

Raúl Martínez-Castro¹, Gilberto Barranco-Lampón^{2,3}, Luara Arana-Luna⁴, José L. Álvarez-Vera⁴, Flavio Rojas-Castillejos⁵, Rosalinda Peñalosa-Ramírez⁶, Adrián A. Carballo-Zarate⁷, Irma Olarte-Carrillo^{1,8}, Jaime Israel-García Minamy⁴, Javier López-Salazar⁴, Juan J. Navarrete⁹, Arturo Espinosa-Partida¹⁰, Yanet Ventura-Enríquez^{11,12}, Josué I. Ruiz-Contreras⁴, Oyuky G. Aguirre-Reyes¹³, Irene Anaya-Cuéllar¹⁴, Jocelyn Aguilar-Luévano¹⁵, Hugo F. Díaz-Ramírez⁴, Wilfrido Herrera-Olivares¹⁶, José A. Aguilar-Hidalgo⁴, Luisa Ma. Alcívar-Cedeño¹⁷, Álvaro Hernández-Caballero¹⁸, Lourdes Elena Galaz-Cordero⁴, José A. de la Peña-Celaya⁴, Pamela Elena Báez-Islas¹⁹, Ramón A. Bates-Martín²⁰, Ana Ma. de la Luz Cano-León²¹, Ma. Eugenia Espitia-Ríos⁴, Diego Barbosa⁴, Javier Morales-Adrián²², Martín J. Pacheco⁴, Nancy Delgado-López³, Yvette Neme-Yunes²³, Alba E. Morales-Hernández²⁵, Aldo Mújica-Martínez¹², Alejandra B. Pérez-Lizardi³, Karen D. Pérez-Gómez²⁵, Gabriel Barragán-Ibáñez²⁶, Adolfo Martínez²⁷, Karen Flores-Ordúñez²⁸, Paulina Ramírez-Hoyos²⁹, Ma. de los Ángeles Rosales-López⁴, Brenda L. Acosta-Maldonado³⁰, Marco A. Jiménez-Ochoa³¹, Katheryn B. Garzón-Velásquez³², Eleazar Hernández-Ruiz⁴, Bosco M. McNally-Guillén³³, Erick E. Saucedo-Montes³⁴, Carolina Aguilar-Andrade^{35,36}, Cindy L. Vivas-Arteaga⁴, Lidia V. Guerra-Alarcón³⁷, Andrea I. Milán-Salvatierra³⁸, Dafne I. Campa-Monroy³, Xóchitl Cota-Range³⁹, Patricia Estrada-Domínguez²⁵, Alinka S. García-Camacho^{3,40}, Carolina García-Castillo⁴¹, Luisa I. Banda-García⁴¹, Vanía Rodríguez-Sánchez⁴, Luis A. Meillón-García²², Elizabeth Urbina-Escalante³, Mario A. Martínez-Ramírez⁴², Sergio J. Loera-Fragoso⁴³, Jorge Martínez-Corona⁴⁴, Nidia Zapata-Canto^{2,45}, Sue C. Gómez-Cortés³, Jesús E. Medina-Cora⁴⁶, Liliana Mojica-Balderas⁴⁷, Juan M. Pérez-Zúñiga⁴, Fernando J. Pérez⁴⁸, José L. López-Arroyo⁴⁰, Juan F. Zazueta-Pozos¹, Eduardo Romero-Martínez⁴⁹, Hilda Romero-Rodelo⁵⁰, Ana L. Tapia-Enríquez¹⁴, Emely J. Soriano-Mercedes⁴, Óscar Salazar-Ramírez⁵¹, Shendel Paulina Vilchis-González⁵², Fredy Tepepa-Flores⁴ y Martha Alvarado-Ibarra^{4*}

¹Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México; ²Servicio de Hematología, Hospital General de México, Ciudad de México, México; ³Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ⁴Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México; ⁵Servicio de Hematología, Hospital General de Zona No. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Salina Cruz, Oax., México; ⁶Servicio de Hematopatología, Hospital de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca, Oax., México; ⁷Servicio de Hematopatología, Hospital Español de México, Ciudad de México, México; ⁸Biología molecular, Hospital General de México, Ciudad de México, México; ⁹Servicio de Hematopatología, Hospital General de México, Ciudad de México, México; ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital General Belisario Domínguez, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Tuxtla Gutiérrez, Chis., México; ¹¹Banco de Sangre, Hospital Centro Médico Naval, Ciudad de México, México; ¹²Servicio de Hematología, Hospital Centro Médico Naval, Ciudad de México, México; ¹³Servicio de Hematología, Instituto Mexicano del Seguro Social Ciudad Juárez, Ciudad Juárez, Chih., México; ¹⁴Servicio de Hematología, Hospital General Presidente Lázaro Cárdenas, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Chihuahua, Chih., México; ¹⁵Servicio de Hematología, Hospital H+ Querétaro, Querétaro, Qro., México; ¹⁶Servicio de Hematología, Hospital Regional de Puebla, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Puebla, Pue., México; ¹⁷Servicio de Hematología, Grupo Médico Móvil, Manabí, Ecuador; ¹⁸Servicio de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, México; ¹⁹Servicio de Hematología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Zona No. 14, Hermosillo, Son., México; ²⁰Servicio de Hematología, Hospital Regional 1 de Octubre, Ciudad de México, México; ²¹Servicio de Hematología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1, Querétaro, Qro., México; ²²Servicio de Hematología, Hospital Regional de Mérida, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Mérida, Yuc., México; ²³Servicio de Hematología, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México; ²⁴Servicio

*Correspondencia:

Martha Alvarado-Ibarra

E-mail: normoblasto@gmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 04-05-2022

Fecha de aceptación: 09-05-2022

DOI: 10.24875/GMM.M22000665

Gac Med Mex. 2022;158(Supl 3):18-27

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

de Hematología, Hospital General de Zona No. 27, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; ²⁵Servicio de Hematología, Hospital Instituto Mexicano del Seguro Social Chihuahua, Hospital General de Zona No. 1, Chihuahua Chih., México; ²⁶Servicio de Hematología del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca, México; ²⁷Laboratorio de Hematología, Hospital General de México, Ciudad de México, México; ²⁸Servicio de Hematología, Hospital General de Zona No. 24, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; ²⁹Medicina Interna, Hospital Español de México, Ciudad de México, México; ³⁰Unidad de trasplante de médula ósea, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ³¹Unidad de trasplante de médula ósea, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México; ³²Medicina transfusional, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ³³Servicio de Hematología, Trasplante de médula ósea, Centro Médico de Especialidades, Ciudad Juárez, Chih., México; ³⁴Banco de Sangre, Hospital General Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Tampico, Tampico, Tamps., México; ³⁵Banco de Sangre, Instituto Nacional de Cardiología, Ciudad de México, México; ³⁶Hospitalización, Instituto Mexicano del Seguro Social Carlos MacGregor, Ciudad de México, México; ³⁷Servicio de Hematología, Grupo CREHO, Guatemala, Guatemala; ³⁸Servicio de Hematología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México; ³⁹Servicio de Hematología, San Telmo Medical Center, Aguascalientes, Ags., México; ⁴⁰Servicio de Hematología, Oncología Integral Satélite, Estado de México, México; ⁴¹Servicio de Hematología, Hospital Central Militar, SEDENA, Ciudad de México, México; ⁴²Servicio de Hematología, Hospital Regional B, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Veracruz, Ver., México; ⁴³Servicio de Hematología, Hospital Santiago Ramon y Cajal de Durango, Durango, Dgo., México; ⁴⁴Servicio de Hematología, Hospital Regional Valentín Gómez Farías, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Guadalajara, Jal., México; ⁴⁵Servicio de Hematología, Médica Sur, Ciudad de México, México; ⁴⁶Servicio de Hematología, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, Culiacán, Sin., México; ⁴⁷Servicio de Hematología, Hospital Universitario Martín Dockweiler, Santa Cruz, Bolivia; ⁴⁸Servicio de Hematología, Hospital Central Norte, PEMEX, Ciudad de México, México; ⁴⁹Servicio de Hematología, C.H. 5 de Diciembre, Mexicali, B.C., México; ⁵⁰Servicio de Hematología, Hospital Fray Junípero Serra, Tijuana, B.C., México; ⁵¹Servicio de Hematología, Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México; ⁵²Servicio de Hematología, Hospital General Regional No. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa crónica Filadelfia negativa que tiene su principal involucro en la línea megacariopoyética, generando trombocitosis sostenida en la sangre periférica y un incremento en el número de megacariocitos maduros en médula ósea. Además de una marcada trombocitosis, se caracteriza por un mayor riesgo trombótico o hemorrágico y la presencia de síntomas constitucionales. Los pacientes con TE tienen un riesgo bajo, pero conocido, de evolución de la enfermedad a mielofibrosis y/o leucemia aguda. El diagnóstico se realiza con base en los criterios de la Organización Mundial de la Salud del 2016. Los tratamientos actualmente disponibles para los pacientes con TE están dirigidos principalmente a minimizar el riesgo de trombosis y/o hemorragia.

PALABRAS CLAVE: Trombocitemia esencial. Neoplasias mieloproliferativas. Trombocitosis.

Essential thrombocythaemia

Abstract

Essential thrombocythemia (ET) is a chronic Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasm (MPN) that has its main involvement in the megakaryopoietic lineage, generating sustained thrombocytosis in peripheral blood and an increase in the number of mature megakaryocytes in the bone marrow. In addition to marked thrombocytosis, it is characterized by increased thrombotic or hemorrhagic risk and the presence of constitutional symptoms. Patients with ET have a low but known risk of disease progression to myelofibrosis and/or acute leukemia. The diagnosis is made based on the 2016 WHO criteria. Currently available treatments for patients with ET are mainly aimed at minimizing the risk of thrombosis and/or bleeding.

KEYWORDS: Essential thrombocythemia. Myeloproliferative neoplasms. Thrombocytosis.

La trombocitemia esencial (TE) es una neoplasia mieloproliferativa (MPN) crónica Filadelfia negativa que tiene su principal involucro en la línea megacariopoyética, generando trombocitosis sostenida en la sangre periférica y un incremento en el número de megacariocitos maduros en médula ósea. Además de una marcada trombocitosis, se caracteriza por un mayor riesgo

trombótico o hemorrágico y la presencia de síntomas constitucionales. Los pacientes con TE tienen un riesgo bajo, pero conocido, de evolución de la enfermedad a mielofibrosis y/o leucemia aguda¹.

La incidencia anual estimada de TE en los EE.UU. es de 0.6 a 2.5 casos por 100,000 habitantes, mientras que la prevalencia se estima en 24 casos por

100,000 habitantes. Según el registro epidemiológico SEER en EE.UU., no existe un predominio de sexo y otras fuentes reportan que la incidencia es mayor en mujeres que en hombres, con una relación aproximada de 2:1. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 50-60 años, con un 20% de los pacientes menores de 41 años^{2,3}.

En México no se cuenta con datos fidedignos de la incidencia de esta enfermedad, pero sí algunos reportes de casos y estudios descriptivos de diversas instituciones. Uno de los primeros trabajos descriptivos fue realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas, por el Dr. Abraham Majluf et al., en dicho trabajo se describen las características de 14 pacientes con diagnóstico de ET registrados en este instituto de 1958 a 1992. En esta serie se observó que la ET se presenta con mayor frecuencia en mujeres con relación 2:1, la manifestación clínica más frecuente fue la hemorragia (28%) y la mayoría de los pacientes se diagnosticó de forma incidental⁴.

En un análisis publicado por el Dr. Ruiz-Argüelles et al., en 2009, se describió el perfil molecular de 36 pacientes con NMP, específicamente el gen de fusión *BCR/ABL*, la mutación V617F de *JAK2*, exón 12 de *JAK2*, la mutación W515L y W515K de *MPL*. Del total de pacientes incluidos, 17 (42%) cumplían criterios para TE por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2008, de estos 17 pacientes (35%) resultaron portadores de la mutación V617F de *JAK2* y el 6% de la mutación W515L de *MPL*⁵.

Fisiopatología

La TE se caracteriza por una mayor sensibilidad de las células hematopoyéticas comprometidas a sus respectivos factores de crecimiento humorales primarios.

El descubrimiento de tres mutaciones somáticas importantes en la última década tuvo un gran impacto en la comprensión y el diagnóstico de TE, estas mutaciones impulsoras restringidas a las NMP, incluidas las de *JAK2*, calreticulina (*CALR*) y el virus de la leucemia mieloproliferativa (*MPL*), conducen a una señalización aberrante independiente de citocinas a través de la activación constitutiva de la vía JAK-STAT. Las mutaciones en estas tirosinas cinasas conducen a una mieloproliferación que es independiente o hipersensible a los efectos de factores de crecimiento, especialmente la trombopoyetina (TPO)⁶.

La mutación más frecuente, *JAK2* V617F, activa los tres principales receptores de citocinas mieloides

Tabla 1. Trombocitemia esencial (TE)

Criterios principales	
Recuento de plaquetas $\geq 450 \times 10^9/l$	
Biopsia de MO que muestra proliferación principalmente del linaje de megacariocitos con mayor número de megacariocitos maduros agrandados con núcleos hiperlobulados. Eritropoyesis o granulopoyesis sin desplazamiento significativo a la izquierda y, en muy raras ocasiones, aumento leve (grado 1) de las fibras de reticulina	
No cumple con los criterios de la OMS para LMC BCR-ABL1+, PV, MFP, SMD u otras neoplasias mieloides	
Presencia de mutación <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> o <i>MPL</i>	
Criterio menor	
Presencia de un marcador clonal (p. ej., cariotipo anormal) o ausencia de evidencia de trombocitosis reactiva	
El diagnóstico de TE requiere cumplir los cuatro criterios principales o los tres primeros criterios principales y un criterio menor	

MFP: mielofibrosis primaria; MO: médula ósea; LMC: leucemia mieloide crónica; OMS: Organización Mundial de la Salud; PV: policitemia vera; SMD: síndrome mielodisplásico.

(receptor de eritropoyetina [EPO], receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos y *MPL*), mientras que los mutantes *CALR* o *MPL* están restringidos a la activación de *MPL*.

La mutación *JAK2* V617F se encuentra en el 50 al 60% de los pacientes con TE. Dos tipos principales de mutaciones *MPL* localizadas en el exón 10 se han asociado con NMP. Las más frecuentes son las mutaciones en el triptófano W515, ubicado en el límite de la transmembrana y los dominios citosólicos de *MPL*, siendo las mutaciones más destacadas *MPL* W515L y K. Sin embargo, se han descrito varias otras sustituciones, como W515R, W515A y W515G. La mutación en *MPL* W515 está restringida a TE (alrededor del 3%). Las mutaciones en *CALR* se encuentran en el 20-25% de los pacientes con TE⁷.

Las mutaciones en *JAK2*, *MPL* W515L/K y *CALR* suelen ser mutuamente excluyentes y, al parecer, el perfil mutacional influye en el fenotipo. Los pacientes con mutación de *JAK2* tienden a ser más viejos, tener niveles más altos de hemoglobina y más bajos de plaquetas (PLT) y EPO en suero que los pacientes con otras mutaciones, además de un riesgo aumentado de trombosis, de transformación policitémica y de mayor respuesta a hidroxiurea, lo que sugiere un fenotipo similar al de la policitemia vera (PV)⁶.

Los pacientes con mutación en *CALR* tienen un recuento de PLT más alto, menor cifra de hemoglobina y menor recuento de leucocitos, así como menor riesgo trombótico, sugiriendo una fuerte relación entre la mutación y la producción de PLT, ya que se ha

observado que en modelos celulares la CALR mutante conduce a la exportación de MPL a la superficie celular, lo que lleva a una activación inapropiada de JAK-STAT (independiente de TPO) y la producción de megacariocitos mutantes. Estudios recientes han identificado variantes de CALR que pueden estar asociadas con diferentes fenotipos clínicos. Las variantes de tipo 1 (delección de 52 pb) y tipo 2 (inserción de 5 pb) son las más frecuentes. Las mutaciones de tipo 1 pueden conferir mayor riesgo de transformación mielofibrótica, mientras que las variantes de tipo 2 se asocian con un curso clínico más indolente⁶.

Si bien más del 90% de los pacientes con TE portarán una de las tres mutaciones clásicas, el estímulo molecular del 10% restante de los pacientes (denominado «triple negativo») sigue siendo desconocido y es un área de estudio activo. Utilizando la secuenciación del exoma completo y de próxima generación, se han identificado nuevas mutaciones somáticas y de la línea germinal, incluidas las mutaciones atípicas/no canónicas de MPL y JAK2, en la enfermedad triple negativa⁷.

Criterios de diagnóstico

En comparación con las directrices de la OMS de 2008 se han destacado varias mejoras importantes, derivadas principalmente de estudios clínico-patológicos y genéticos moleculares⁸:

- Descubrimiento de nuevos hallazgos moleculares que brinden conocimientos más profundos para la comprensión de la patobiología de las NMP, que están en consonancia con la clonalidad y ejercen un impacto en el diagnóstico y tratamiento.
- Enfatizando la necesidad de discriminar la TE «verdadera» de la MFP prefibrótica (pre-MFP) mediante una evaluación precisa de las características de la biopsia de médula ósea (BMO), incluida la falta de fibrosis de reticulina al inicio en < 5% de los casos, que anteriormente se había omitido. Esta distinción tiene una relevancia pronóstica y terapéutica significativa.
- Los avances en la evaluación y estandarización de las características morfológicas de la BMO produjeron una mejora en la diferenciación de los subtipos de NMP, particularmente entre TE, pre-MFP y PV. Esto último presenta una de las cuestiones críticas para hematopatólogos para mejorar sus tasas de concordancia (hasta ~ 80%, dependiendo del diseño del estudio) y disminuir

Tabla 2. Diagnóstico de trombocitemia esencial

Citometría hemática con frotis
Perfil de hemostasia
Proteína C reactiva y reactantes de fase aguda
Pruebas de función renal y hepática
Panel metabólico
Niveles de ferritina sérica
Eritropoyetina sérica
Biopsia de médula ósea
Cariotipo
Análisis del reordenamiento BCR-ABL1
Análisis mutacional de JAK2, CALR y MPL
Secuenciación de nueva generación en búsqueda de «mutaciones de alto riesgo»

Tabla 3. Puntuación de pronóstico internacional para trombocitemia esencial (IPSET)-Trombosis para predecir el riesgo anual de trombosis

Factores	Puntaje	Clasificación	Riesgo anual de trombosis
Edad > 60 años	1	Bajo < 2	1.03%
Historia de trombosis	2	Intermedio 2	2.35%
		Alto > 2	3.56%
Factores de riesgo cardiovascular*	1		
Mutación de JAK2 V617F	2		

*Diabetes, hipertensión, tabaquismo.

Tabla 4. Puntuación de pronóstico internacional para trombocitemia esencial (IPSET)-revisado

Clasificación	Factores	Riesgo anual de trombosis
Muy bajo	Sin factores de riesgo	0.54%
Bajo	JAK2 V617F	2.23%
Intermedio	Edad > 60 años	2.44%
Alto	Historial de trombosis o Edad > 60 años + JAK2 V617F	2.69%

el número de casos inclasificables (actualmente hasta un máximo del 5%).

La tabla 1 enumera los criterios actuales (2016) de la OMS para el diagnóstico de TE⁸.

Debido a las similitudes clínicas y de laboratorio que existen entre las NMP, es obligado mencionar las características que pueden distinguirlas, ya que es relevante para efectos pronósticos y terapéuticos.

El abordaje diagnóstico propuesto por la OMS utiliza características clínicas, análisis del frotis de sangre periférica, médula ósea, cariotipo y pruebas

genéticas moleculares para clasificar a los subtipos de NMP. Si bien la detección de las mutaciones *driver* como JAK2, MPL y CALR son un criterio diagnóstico mayor, estas no son exclusivas de una NMP en particular, por lo tanto, la valoración morfológica y molecular es central en el diagnóstico, en especial en casos en quienes no hay expresión de estas mutaciones, conocidas como NMP triple negativo⁹.

En comparación con los pacientes con TE, los pacientes con pre-MFP suelen tener un mayor recuento de leucocitos, menores niveles de hemoglobina, mayor recuento de PLT, valores mayores de deshidrogenasa láctica, mayor número de células CD34+ circulantes y, con mayor frecuencia, esplenomegalia. La trombocitosis extrema (recuento de plaquetas > 1,000 ×10⁹/l) es más frecuente en pacientes afectados con pre-MFP que en pacientes con TE (31.2 vs. 11.5%; p < 0.001)¹⁰.

Pruebas iniciales y de seguimiento

Como parte inicial del abordaje, debe tenerse en cuenta que la trombocitosis puede ser ocasionada por causas reactivas o procesos autónomos. Los procesos reactivos, también descritos como trombocitosis reactiva, son causados por procesos independientes al megacariocito y corresponden a la mayoría de los casos de trombocitosis en todas las edades y contextos clínicos. Entre las causas comunes se incluyen: deficiencia de hierro, hemorragia, hemólisis, infecciones virales, bacterianas, por micobacterias y fúngicas, procesos inflamatorios no infecciosos como malignidades, patologías reumatológicas, trauma o reacciones medicamentosas, o incluso un estado postesplenectomía o asplenia funcional, lo cual deberá considerarse en el abordaje inicial diagnóstico¹¹.

En la tabla 2 se muestra un panel inicial enfocado en descartar causas secundarias de trombocitosis, así como en cubrir los criterios diagnósticos mayores y menores necesarios para integrar el diagnóstico y diferenciar de otras NMP.

Una vez conseguida una normalización de la cifra de PLT en los pacientes que reciben tratamiento citorreductor, los controles pueden espaciarse a cada 3-4 meses. Se deben interrogar en cada visita sobre la presencia de síntomas generales y específicos, así como la tolerancia al tratamiento citorreductor utilizado.

Factores pronósticos y evolución

La morbimortalidad está relacionada con la evolución a leucemia, transformación a mielofibrosis,

complicaciones trombohemorrágicas y alteraciones vasomotoras. La supervivencia en pacientes con TE a 15 años está estimada en un 80%¹¹.

Riesgo de trombosis

Los eventos trombóticos son la complicación más frecuente, se reporta > 20%, con una incidencia acumulativa a 10 años del 18.5%; incluye vasos arteriales o venosos^{3,12}. La incidencia acumulativa de sangrado a 10 años se reporta con un 14.9%¹⁰.

La *European LeukemiaNet* y la *National Comprehensive Cancer Network* recomiendan el uso de la puntuación de pronóstico internacional para trombocitemia esencial (IPSET) e IPSET-revisado. El módulo IPSET fue desarrollado por el Grupo internacional de trabajo para investigación y tratamiento de NMP (*International Working Group for MPN Research and Treatment/IWG-MRT*), publicado en 2012, el cual permite clasificar a los pacientes en función del riesgo trombótico con base en cuatro factores pronósticos (edad > 60 años, historial de trombosis, mutación JAK2 V617F y factores de riesgo cardiovascular)¹³⁻¹⁵. Posteriormente se realizó el análisis multivariante de los datos iniciales, encontrando como de mayor impacto para el desarrollo de trombosis: historia de trombosis (*hazard ratio* [HR]: 2.08; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.21-3.58; p = 0.008) y presencia de JAK2 V617F (HR: 1.78; IC 95%: 1.07-2.94; p = 0.025) (Tablas 3 y 4)¹⁵.

Riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda, mielofibrosis y otras neoplasias

El riesgo de transformación leucémica se estima en el 0.7% a 10 años y el 2.1% a los 15 años¹⁶. Se han identificado múltiples factores de riesgo de progresión leucémica, como la anemia, recuento de PLT ≥ 1,000,000, edad avanzada, leucocitosis, trombosis previa, aumento de reticulina y celularidad en la médula ósea¹⁶⁻¹⁹.

EXELS es el estudio prospectivo más grande de TE de alto riesgo y tuvo un tiempo de observación de 5 años en 3,649 pacientes. Todos los pacientes que desarrollaron leucemia aguda tuvieron leucemia mieloide. Se reportaron 67 casos de leucemia mieloide aguda (LAM) y 19 casos de SMD. Se encontró una proporción mayor de transformación a leucemia aguda en pacientes tratados con hidroxycarbamida. La incidencia general de neoplasias no hematológicas fue

Tabla 5. Tratamiento adaptado al riesgo. La estratificación del riesgo se basa en las recomendaciones de la *European LeukemiaNet*: edad ≥ 60 años, antecedentes de trombosis o hemorragia mayor y recuento de PLT $\geq 1,500 \times 10^9/l$ son los tres factores de riesgo utilizados para esta estratificación

Categoría de riesgo	Enfoque terapéutico
Riesgo bajo (< 60 años y sin antecedentes de trombosis o hemorragia mayor y recuento de PLT < $1,500 \times 10^9/l$, es decir, ninguno de los 3 factores de riesgo principales)	Mutación de JAK2 (V617F) Aspirina en dosis baja* CALR-ET mutante, MPL-ET mutante y pacientes triple negativos Aspirina en dosis bajas* en pacientes con al menos 1 factor de riesgo cardiovascular concomitante† y/o síntomas microvasculares Observación sola o aspirina en dosis baja* en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular concomitantes† y sin síntomas microvasculares (toma de decisiones individual)‡
Riesgo alto (edad ≥ 60 años y/o antecedentes de trombosis o hemorragia mayor y/o recuento de PLT $\geq 1,500 \times 10^9/l$, es decir, al menos 1 de los 3 factores de riesgo principales)	Aspirina en dosis baja* + terapia citorreductora

*Si el recuento de PLT es $\geq 1,000 \times 10^9/l$ y/o las manifestaciones clínicas incluyen sangrado, la posibilidad de un síndrome de von Willebrand adquirida debe ser considerada: por lo tanto von Willebrand nivel de antígeno de factor y la actividad del cofactor ristocetina deben ser evaluados. Si se diagnostica AVWS, el uso de aspirina en dosis bajas está contraindicado; en cualquier caso, no utilizamos aspirina en pacientes de alto riesgo cuyo recuento de PLT sea $\geq 1,500 \times 10^9/l$.

†Los factores de riesgo cardiovascular incluyen hipertensión, diabetes, dislipidemia y tabaquismo activo.

‡Brindarle al paciente la información que necesita para comprender el balance beneficio-riesgo de tomar aspirina en dosis bajas durante años, considerando la edad, la ocupación y el estilo de vida, y luego apoyar su elección.

AVWS: síndrome de von Willebrand adquirida.

Adaptada de Rumi et al., 2016⁹⁷.

Tabla 6. Criterios de resistencia a la hidroxiurea

1. Recuento de plaquetas $> 600 \times 10^9/l$ después de 3 meses de al menos 2 g/d de hidroxiurea (2.5 g/d en pacientes con un peso corporal > 80 kg), o
 2. Recuento de plaquetas $> 400 \times 10^9/l$ y recuento de leucocitos $< 2.5 \times 10^9/l$ con cualquier dosis de hidroxiurea, o
 3. Recuento de plaquetas $> 400 \times 10^9/l$ y hemoglobina < 10 g/dl con cualquier dosis de hidroxiurea, o
 4. Presencia de úlceras en las piernas u otras manifestaciones mucocutáneas inaceptables con cualquier dosis de hidroxiurea, o
 5. Fiebre relacionada con la hidroxiurea
- La definición de resistencia/intolerancia exige el cumplimiento de un criterio como mínimo

Adaptada de Barbui et al., 2011⁹⁶.

similar a la población general, excepto por el cáncer de piel, cuyo riesgo fue mayor en los pacientes tratados con hidroxycarbamida, en comparación con el tratamiento con anagrelida²⁰.

En una cohorte de pacientes de alto riesgo tratados con ruxolitinib se encontró que la transformación leucémica ocurrió en el 12.7% de los pacientes. Los pacientes con mutaciones en TP53 tuvieron una menor supervivencia libre de transformación a cuatro años del 42.9% (IC 95%: 9.8-73.4%) vs. 79.8% (IC 95%: 69.7-86.8%) para los pacientes no mutados ($p = 0.011$). Las mutaciones del factor de *splicing* confirmaron una supervivencia libre de transformación a cuatro años del 40% (IC 95%: 12.3-67%) vs. 81.5%

para los no mutados (IC 95%: 71.4-88.3%; $p = 0.00039$). El riesgo de transformación no fue modificado por el tratamiento de ruxolitinib²¹.

Los factores de riesgo para la transformación de MF incluyen edad, anemia, hiperplasia y aumento de reticulina en la médula ósea. Similar a la transformación leucémica, el riesgo de post-TE MF aumenta con el tiempo desde el diagnóstico y es acumulativo. Uno de los estudios de cohortes longitudinales más grandes describió una probabilidad acumulada de transformación a MF del 3.8% a los 10 años, el 19.9% a los 20 años y del 28.9% a los 30 años. Se ha reportado una mediana de tiempo hasta el desarrollo de mielofibrosis de 12.4 años^{6,16,17,22-25}.

Tratamiento

Los tratamientos actualmente disponibles para los pacientes con TE están dirigidos principalmente a minimizar el riesgo de trombosis y/o hemorragia.

La edad ≥ 60 años, antecedentes de complicaciones vasculares (trombosis o hemorragia mayor) y el recuento de PLT $\geq 1,500 \times 10^9/l$ son los tres factores de riesgo utilizados para clasificar a los pacientes con TE en bajo (sin factores de riesgo) y alto riesgo (uno o más factores de riesgo). Un recuento de PLT $\geq 1,500 \times 10^9/l$ representa una indicación para el tratamiento

Tabla 7. Criterios de respuesta al tratamiento

Respuesta completa	
A	Resolución duradera* de los signos relacionados con la enfermedad, incluida la hepatoesplenomegalia palpable, la mejoría de los síntomas importantes†, y
B	Remisión duradera del recuento de sangre periférica, definida como: hematocrito inferior al 45% sin flebotomías; recuento de plaquetas $\leq 400 \times 10^9/l$, recuento de leucocitos $< 10 \times 10^9/l$, y
C	Sin enfermedad progresiva y ausencia de cualquier evento hemorrágico o trombótico, y
D	La remisión histológica de la médula ósea se define como la presencia de normocelularidad ajustada por edad y desaparición de la hiperplasia trilineaje y ausencia de fibrosis de reticulina de grado 1
Respuesta parcial	
A	Resolución duradera* de los signos relacionados con la enfermedad, incluida la hepatoesplenomegalia palpable, la mejoría de los síntomas importantes, y
B	Remisión duradera del recuento de sangre periférica, definida como: hematocrito inferior al 45%, sin flebotomías; recuento de plaquetas $\leq 400 \times 10^9/l$, recuento de leucocitos $< 10 \times 10^9/l$, y
C	Sin enfermedad progresiva y ausencia de cualquier evento hemorrágico o trombótico, y
D	Sin remisión histológica de la médula ósea definida como persistencia de hiperplasia trilineaje
Sin respuesta	Cualquier respuesta que no satisfaga la remisión parcial
Enfermedad progresiva	Transformación en mielofibrosis post-PV, síndrome mielodisplásico o leucemia aguda

PV: policitemia vera.

*En las últimas 12 semanas.

†Gran mejoría de los síntomas (> 10 puntos de disminución) en el *The Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score* (MPN-SAF TSS).

citorreductor porque la trombocitosis extrema se asocia con frecuencia con el síndrome de von Willebrand adquirido. La puntuación IPSET en la actualidad no la utilizamos para la toma de decisiones clínicas, aunque provee información pronóstica (Tabla 5)^{26,27}.

La hidroxiurea se convirtió en el tratamiento de elección de primera línea posterior al estudio de Cortelazzo et al., en el cual 114 pacientes de alto riesgo se asignaron aleatoriamente a recibir hidroxiurea o terapia no citorreductora y posterior a una media de seguimiento de 27 meses; la tasa de trombosis fue del 3.6% en pacientes tratados, en comparación del 24% en los que no. Esta observación fue confirmada por los resultados del estudio PT-1 de Harrison et al., siendo un estudio aleatorizado donde se comparó hidroxiurea más aspirina contra anagrelida más aspirina en 809 pacientes con TE de alto riesgo. Posterior a un seguimiento de 39 meses, los resultados demostraron la superioridad de la combinación de hidroxiurea más aspirina en prevenir eventos vasculares en general, transformación a mielofibrosis a pesar de la probada superioridad de la anagrelida en la prevención de trombosis venosa. La dosis inicial de hidroxiurea es de 15 mg/kg/día, con posterior ajuste de dosis para conseguir controlar los síntomas y normalizar los recuentos plaquetarios sin inducir anemia o

neutropenia. Sin embargo, en pacientes que requieren dosis muy altas de tratamiento citorreductor, una cifra de $PLT < 600 \times 10^9/l$ puede ser un objetivo razonable si ello conlleva una mejor tolerancia al tratamiento, ya que no se ha podido demostrar que la normalización de la cifra de PLT se asocia a un menor riesgo de trombosis²⁸.

La mayoría de los pacientes toleran bien la hidroxiurea. En torno al 20% desarrolla resistencia o intolerancia al fármaco. La resistencia primaria a la hidroxiurea es muy infrecuente. Algunos pacientes desarrollan resistencia secundaria, generalmente en forma de aparición simultánea de trombocitosis y citopenias como leucopenia o anemia, que impiden aumentar las dosis. Dichos pacientes tienen un riesgo incrementado de presentar transformación de la enfermedad y su pronóstico es malo. La intolerancia a la hidroxiurea suele manifestarse en forma de úlceras cutáneas o mucosas, lesiones en la piel y molestias gastrointestinales²⁹.

Se debe evaluar la posibilidad de resistencia al tratamiento citorreductor con hidroxiurea (Tabla 6).

Los pacientes con resistencia o intolerancia a la hidroxiurea son candidatos a tratamiento de segunda línea, siendo la anagrelida el tratamiento de elección. La dosis inicial de anagrelida es de 0.5 mg c/12 h,

con posterior ajuste de dosis para conseguir la normalización en la cifra de PLT. Hasta un 30% de los pacientes suspenden el tratamiento por efectos secundarios, siendo los más frecuentes las palpitaciones, cefalea, retención de líquidos y anemia. De forma infrecuente puede aparecer miocardiopatía o insuficiencia cardíaca. En el estudio ANAHYDRET se concluyó que la anagrelida no es inferior comparado con hidroxiurea en la prevención de complicaciones trombóticas en pacientes diagnosticados con TE, de acuerdo con los criterios de la OMS 2008²⁷.

El busulfano puede considerarse en pacientes de edad avanzada o resistencia/intolerancia a la hidroxiurea a una dosis de 2 mg/día. En el estudio de Álvarez et al. evaluaron 21 pacientes con TE refractaria/intolerante a la hidroxiurea, alcanzando respuesta completa en el 83% de los pacientes con una media de tratamiento de 203 días, la probabilidad de trombosis fue del 11% a los dos años y se observó la transformación a leucemia aguda y síndrome mielodisplásico en tres pacientes, con una tasa de transformación de 2.5 eventos x 100 personas-años³⁰.

Otras opciones de tratamiento son interferón alfa en dosis de 3 millones de U/3 7 días a la semana o interferón alfa pegilado a dosis de 90 mcg sc semanal, reportándose en dos estudios respuestas hematológicas del 80%, acompañado de una tasa de respuesta completa molecular del 5-10%²⁸.

Un metaanálisis publicado en mayo de 2021 que incluyó los datos de 37 estudios y 1,794 pacientes evaluó los desenlaces clínicos del tratamiento de interferón en PV y TE. La respuesta hematológica fue del 86%, siendo mayor con el uso de interferón de efecto prolongado ($p < 0.001$) y en pacientes jóvenes ($p = 0.038$). La respuesta molecular fue del 48%. La incidencia de trombosis fue de 0.42/100 años-persona, de hemorragia 0.01/100 años-persona, de transformación mielofibrótica 0.21/100 años-persona y de transformación leucémica 0.08/100 años-persona. El tratamiento con interferón obtuvo una respuesta hematológica no inferior y una mayor respuesta molecular, en comparación con hidroxiurea. El tratamiento con interferón se asoció a mejor pronóstico³¹.

Otro metaanálisis publicado en junio de 2021 que incluyó los datos de 44 estudios y 1,359 pacientes tratados con interferón reportó una respuesta global del 80.6% (IC 95%: 76.6-84.1%) y una respuesta hematológica completa del 59% (IC 95%: 51.5-66.1%) en pacientes con TE. No se encontraron diferencias entre formas pegiladas o no pegiladas de interferón. Las incidencias anualizadas de complicaciones trombóticas

fueron del 1.2% y de discontinuación por eventos adversos del 8.8%³².

El fósforo radiactivo se debe considerar en pacientes de edad avanzada, en dosis de 1.7 mCi/m² y una dosis máxima de 5 mCi, evaluando la respuesta a los tres meses para ajustes de dosis³³.

En cuanto al tratamiento de dosis bajas de aspirina para tromboprolifaxis, un estudio evaluó el uso de 100 mg administrado una, dos o tres veces al día en pacientes con TE. Los pacientes con administración de dos veces al día tuvieron una menor variabilidad interindividual y niveles menores de tromboxano B2 en comparación con el uso una vez al día. La excreción urinaria de metabolitos del tromboxano y la incidencia de eventos adversos fueron similares en ambos grupos. Se concluyó que la respuesta a dosis bajas de aspirina se puede mejorar significativamente en pacientes con TE acortando el intervalo de administración a 12 horas³⁴.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es actualmente el único tratamiento potencialmente curativo en pacientes con progresión a mielofibrosis post-TE o leucemia aguda³⁵.

Respuesta al tratamiento

En la tabla 7 se describen los criterios de respuesta al tratamiento³⁶.

Otras alternativas de tratamiento y terapias innovadoras

Imetelstat

El imetelstat es un oligonucleótido 13-mer covalentemente modificado con extensiones lipídicas que inhibe competitivamente la actividad enzimática de la actividad de telomerasa³⁷.

In vitro ha demostrado inhibir la proliferación de megacariocitos en pacientes con TE. En un estudio fase II, el uso de imetelstat a dosis de 7.4-9.4 mg/kg administrado una vez por semana, indujo respuesta hematológica completa en el 89%. Se obtuvo respuesta molecular en el 88% de los pacientes con mutación de JAK2 V617F (IC 95%: 47-100). La carga de CALR y MPL fue reducida de un 15 a un 66%. Los eventos adversos más frecuentes fueron anemia, cefalea y síncope en un 22%. Sin embargo también se presentó un riesgo alto de neutropenia grado 3 y 4, trombosis y alteración de las pruebas de funcionamiento hepático^{37,38}.

Vorinostat

En pacientes con NMP se ha descrito una pronunciada sobreexpresión de las desacetilasas de histona (*HDAC6*, *HDAC9*, y *HDAC11*)³⁷⁻³⁹. El vorinostat inhibe la actividad de la desacetilasa de histona HDAC1, HDAC2, HDAC3 (clase I) y HDAC 6 (clase II). En un estudio multicéntrico fase II, abierto, no aleatorizado, con intención para tratar, el vorinostat produjo una tasa de respuesta del 35%, resolución del prurito del 19 al 0% ($p = 0.06$) y la prevalencia de esplenomegalia se redujo del 50 al 27% ($p = 0.03$). En el 63% de los pacientes se redujo la carga alélica de JAK2 V617F. Sin embargo, se asoció a efectos adversos significativos y a una alta tasa de discontinuación del medicamento⁴⁰.

Ruxolitinib

El ruxolitinib es un inhibidor oral del JAK1/JAK2 con beneficio clínico en NMP, como la PV y la mielofibrosis primaria^{40,41}. Los resultados de un estudio de una cohorte abierta, fase II, en pacientes con TE y PV refractarios o intolerantes a hidroxiurea, reportaron una reducción clínica significativa en los valores de PLT y leucocitos y mejoría en los síntomas relacionados a TE⁴².

Financiamiento

La presente investigación recibió apoyo de Novartis.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Accurso V, Santoro M, Mancuso S, Napolitano M, Carlisi M, Mattana M, et al. The essential thrombocythemia in 2020: What we know and where we still have to dig deep. *Clin Med Insights Blood Disord.* 2020;13:2634853520978210.

2. Johansson P. Epidemiology of the myeloproliferative disorders polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32(3):171-3.
3. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, D'Emilio A, Rodeghiero F, Barbui T. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. *J Clin Oncol.* 1990;8:556-62.
4. Majluf CA, Mijangos HJ, Re SC, Gómez FG, Bolaños UF, Labardini MJ. [Essential thrombocythemia: a 35-year experience and review of the literature]. *Rev Invest Clin.* 1994;46(5).
5. Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Ortiz-López R, Rivas-Llamas R, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Delgado GJ. Molecular characterization of chronic myeloproliferative neoplasias in México. *Hematology.* 2009;14(5).
6. 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.* 2017;58(12):2786-98.
7. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2017;129(6):667-79.
8. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J.* 2018;8(2):15.
9. Aumann K, Frey AV, May AM, Hauschke D, Kreutz C, Marx JP, et al. [Differential diagnosis of myeloproliferative neoplasms. Quantitative NF-E2 immunohistochemistry for differentiating between essential thrombocythemia and primary myelofibrosis]. *Pathologe.* 2013;34(Suppl 2).
10. Rumi E, Boveri E, Bellini M, Pietra D, Ferretti VV, Sant'Antonio E, et al. Clinical course and outcome of essential thrombocythemia and prefibrotic myelofibrosis according to the revised WHO 2016 diagnostic criteria. *Oncotarget.* 2017;8(60):101735-44.
11. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, Richards F 2nd, Case LD. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases. *Am J Med.* 1994;96(3):247-53.
12. Fenaux P, Simon M, Caulier MT, Lai JL, Goudemand J, Bautres F. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer.* 1990;66(3):549-56.
13. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood.* 2012;120:5128-33.
14. Fu R, Xuan M, Lv C, Zhang L, Li H, Zhang X, et al. External validation and clinical evaluation of the International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in a large cohort of Chinese patients. *Eur J Haematol.* 2014;92(6):502-9.
15. Haider M, Gangat N, Lasho T, Abou Hussein AK, Elala YC, Hanson C, et al. Validation of the revised international prognostic score of thrombosis for essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis) in 585 Mayo clinic patients. *Am J Hematol.* 2016;91:390-4.
16. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Ruggeri M, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: An international study. *J Clin Oncol.* 2011;29:3179-84.
17. Abdulkarim K, Ridell B, Johansson P, Kutti J, Safai-Kutti S, Andréasson B. The impact of peripheral blood values and bone marrow findings on prognosis for patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Haematol.* 2011;86(2):148-55.
18. Chim C-S, Kwong Y-L, Lie AK-W, Ma S-K, Chan C-C, Wong L-G, et al. Long-term outcome of 231 patients with essential thrombocythemia: prognostic factors for thrombosis, bleeding, myelofibrosis, and leukemia. *Arch Intern Med.* 2005;165(22):2651-8.
19. Barosi G, On behalf of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT), Mesa RA, Thiele J, Cervantes F, Campbell PJ, et al. Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Leukemia.* 2008;22:437-8.
20. Birgegård G, Folkvaljon F, Garmo H, Holmberg L, Besses C, Griesshammer M, et al. Leukemic transformation and second cancers in 3649 patients with high-risk essential thrombocythemia in the EXELS study. *Leuk Res.* 2018;74:105-9.
21. O'Sullivan JM, Hamblin A, Yap C, Fox S, Boucher R, Panchal A, et al. The poor outcome in high molecular risk, hydroxycarbamide-resistant/intolerant ET is not ameliorated by ruxolitinib. *Blood.* 2019;134(23).
22. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Boveri E, Elena C, Pietra D, et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica.* 2008;93(11):1645-51.
23. Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Elala Y, Barraco D, Hanson CA, et al. Targeted next-generation sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood.* 2015;126:354.

24. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Bellosillo B, Giralt M, Juliá A, Hernández-Boluda JC, et al. Essential thrombocythemia in young individuals: frequency and risk factors for vascular events and evolution to myelofibrosis in 126 patients. *Leukemia*. 2007;21(6):1218-23.
25. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(2):159-66.
26. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-70.
27. Rumi E, Cazzola M. How I treat essential thrombocythemia. *Blood*. 2016;128(20):2403-14.
28. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1599-613.
29. Cervantes F. Management of essential thrombocythemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011(1):215-21.
30. Alvarez-Larrán A, Martínez-Avilés L, Hernández-Boluda JC, Ferrer-Marín F, Antelo ML, Burgaleta C, et al. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Ann Hematol*. 2014;93:2037-43.
31. Gu W, Yang R, Xiao Z, Zhang L. Clinical outcomes of interferon therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol*. 2021;114(3):342-54.
32. Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, Podoltsev N, Williams RT, Tallman MS, et al. Interferon alpha therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera—a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2021;35(6):1643-60.
33. 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*. 2005;353(1):33-45.
34. Rocca B, Tosetto A, Betti S, Soldati D, Petrucci G, Rossi E, et al. A randomized double-blind trial of 3 aspirin regimens to optimize antiplatelet therapy in essential thrombocythemia. *Blood*. 2020;136(2):171-82.
35. Lussana F, Rambaldi A, Finazzi MC, van Biezen A, Scholten M, Oldani E, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia transformed to myelofibrosis or acute myeloid leukemia: a report from the MPN Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2014;99:916-21.
36. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, Harrison C, Kiladjian J-J, Lengfelder E, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013;121:4778-81.
37. Baerlocher GM, Haubitz M, Braschler TR, Brunold C, Burington B, Oppliger Leibundgut E, et al. Imetelstat inhibits growth of megakaryocyte colony-forming units from patients with essential thrombocythemia. *Blood Adv*. 2019;3(22):3724-8.
38. Baerlocher GM, Oppliger Leibundgut E, Ottmann OG, Spitzer G, Odenike O, McDevitt MA, et al. Telomerase inhibitor imetelstat in patients with essential thrombocythemia. *N Engl J Med*. 2015;373(10):920-8.
39. Skov V, Larsen TS, Thomassen M, Riley CH, Jensen MK, Bjerrum OW, et al. Increased gene expression of histone deacetylases in patients with Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(1):123-9.
40. Andersen CL, McMullin MF, Ejerblad E, Zweegman S, Harrison C, Fernandes S, et al. A phase II study of vorinostat (MK-0683) in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Br J Haematol*. 2013;162(4):498-508.
41. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(9):799-807.
42. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, Barosi G, Rumi E, Gattoni E, et al. Ruxolitinib for essential thrombocythemia refractory to or intolerant of hydroxyurea: long-term phase 2 study results. *Blood*. 2017;130(15):1768-71.