

# Tratamiento de la Policitemia Vera (PV). ¿Se utilizan oportunamente los recursos terapéuticos disponibles?

Musso, AM

*Consultor en Hematología. Hospital Militar Central, Buenos Aires*

*arturomusso@yahoo.com.ar*

*Fecha de recepción: 30/04/2013  
Fecha de aprobación: 15/05/2013*



YO  
OPINO

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N°2: 147-152  
Mayo - Agosto 2013

## RESUMEN:

La PV es una enfermedad clonal adquirida, crónica y progresiva. En su evolución se reconocen dos fases, la fase eritrémica (FE) y la mielofibrosis postpolicitémica (MFPP). Las complicaciones más graves de esta enfermedad son la trombosis, la hemorragia, y la evolución a MFPP, mielodisplasia y leucemia aguda. El pronóstico de los pacientes con PV en FE depende de: la naturaleza y severidad de las complicaciones; la duración de la FE que precede a la evolución a MFPP, mielodisplasia o leucemia aguda; y el tratamiento instituido oportunamente para controlar la enfermedad y prevenir las complicaciones. La FE tiene diferentes grados de severidad. Los recursos terapéuticos efectivos deben utilizarse tempranamente, antes que se presenten las complicaciones. Los pacientes con bajo riesgo trombótico/hemorrágico y un cuadro de PV indolente pueden ser tratados con sangrías, para mantener Hto <45%, y aspirina 100 mg/día si no hay contraindicación. Los pacientes con alto riesgo trombótico/hemorrágico, necesidad de realizar sangrías frecuentes o con intolerancia a las mismas, leucocitosis elevada e inexplicable, trombocitosis progresiva, síntomas persistentes y/o aumento de tamaño del bazo, requieren citorreducción. El tratamiento con sangrías, Hidroxiurea e Interferón-alfa pegilado desde un comienzo, con aspirina en bajas dosis, sería lo indicado para los pacientes en FE con cuadro clínico y hematológico florido, y alto riesgo de complicaciones. La Hidroxiurea administrada durante períodos cortos, hasta que el Interferón haga efecto, tendría menos riesgos que si se administra en forma sostenida y prolongada. El tratamiento de la PV con Interferón pegilado es efectivo, tiene baja incidencia de complicaciones trombóticas y carece de efectos oncogénico o teratogénico. Está indicado en embarazadas, y se puede usar en pacientes de cualquier edad. El TCPH en los pacientes con MFPP tiene alto riesgo de morbimortalidad, y ésta es mayor en la fase leucémica de la enfermedad. Es posible que la combinación de Ruxolitinib con Interferón, u otras medicaciones, tenga un lugar en el tratamiento de los pacientes con MFPP en el futuro.

Palabras clave: Policitemia, Interferón, tratamiento.

## ABSTRACT:

PV is an acquired clonal, chronic, progressive disease. Two phases can be recognized, the erythrocytotic phase (EP) and the spent phase (PPMM). The main complications of PV are vascular thrombosis, bleeding, myelofibrosis, myelodysplasia and acute leukemia.

The prognosis of a patient with PV depends on the nature and severity of the complications; the duration of the EP previous to the development of PPMM, myelodysplasia or acute leukemia; and the treatment instituted during the EP phase of the disease.

The EP has different degrees of severity. Appropriate treatment should be given to the patient in the early stage of the disease, before serious complications develop.

Patients at low-risk for thrombosis or bleeding, with an indolent form of PV can be treated with phlebotomy plus low-dose aspirin (100 mg/day), to maintain hematocrit <45%.

Patients at high risk of thrombosis and/or bleeding, with progressive leukocytosis or thrombocytosis, enlargement of the spleen, uncontrolled symptoms, or intolerance to or high need of phlebotomy, should receive cytoreductive therapy.

Treatment with phlebotomy, hydroxyurea and pegylated interferon-alfa from the beginning, plus low-dose aspirin, can be an appropriate cytoreductive therapy. Hydroxyurea given for a short period of time, until interferon is effective, has a lower risk of adverse events.

Pegylated interferon-alfa therapy has neither oncogenic nor teratogenic effects, is associated with low risk of thrombosis, can be given to pregnant women and can be used at any age.

It is possible that pegylated interferon-alfa combined with Ruxolitinib will be of help in the treatment of patients with PPMM in the future. Allogeneic stem cell transplantation for PPMM though effective in some cases has significant morbimortality.

Key words: Polycytemya Vera, treatment

La PV es una enfermedad clonal adquirida, crónica y progresiva. Se caracteriza por la presencia de eritrocitosis absoluta y, con frecuencia, leucocitosis, trombocitosis y esplenomegalia<sup>1</sup>. Estas características y la mutación JAK2V617F en el exón 14, u otras en el exón 12, distinguen a esta enfermedad de otras formas de policitemia conocidas<sup>2,3</sup>.

A partir de la descripción original se señaló que los pacientes con PV, sin tratamiento, tenían una supervivencia media aproximada de 18 meses desde el diagnóstico. Las complicaciones más graves de esta enfermedad son la trombosis, la hemorragia, y la eventual evolución a mielofibrosis, mielodisplasia y leucemia aguda<sup>1</sup>.

Se reconocen dos fases en la evolución de la PV, la fase eritrémica o de plétora (FE), y la fase de mielofibrosis postpolicitémica (MFPP).

Diversas estrategias terapéuticas, empleadas a lo largo de los años, han permitido prolongar significativamente la vida de los pacientes. Sin embargo las complicaciones propias de la enfermedad, y otras inducidas por los tratamientos utilizados, continúan comprometiendo la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

### ¿Tiene diferentes grados de severidad la FE de la PV?

Algunos pacientes se presentan con un cuadro indolente, sin antecedentes de trombosis, con eritrocitosis y escasa leucocitosis / trombocitosis, poca sintomatología, y esplenomegalia leve o ausente. Estos casos pueden presentar la mutación del gen JAK2 en el exón 12<sup>4</sup>.

Otros pacientes tienen floridos síntomas y signos de plétora, leucocitosis y trombocitosis importantes, esplenomegalia y mutación JAK2V617F. Los mayores de 60 años, con antecedente de trombosis, leucocitosis  $>15.000/\mu\text{l}$  y trombocitosis  $>1,5 \times 10^6/\mu\text{l}$ , tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas. El riesgo trombótico aumenta con el tabaquismo y, posiblemente, también con obesidad, diabetes, hipertensión arterial e hiperlipidemia<sup>11, 17, 27</sup>.

Hay pacientes sin signos clínicos particulares, que tienen un curso desfavorable con resistencia al tratamiento y rápida evolución hacia las fases avanzadas de la enfermedad. El estudio de un panel de 10 genes permitiría distinguir estos pacientes con en-

fermedad agresiva y anticipar su transformación<sup>5</sup>.

### ¿De qué depende el pronóstico de los pacientes en FE?

- El pronóstico de estos pacientes depende de:
- a) la naturaleza y severidad de las complicaciones;
  - b) la duración de la FE, que precede a la evolución a MFPP, mielodisplasia o leucemia aguda; y
  - c) el tratamiento instituido oportunamente para controlar la enfermedad y prevenir las complicaciones<sup>1</sup>.

### ¿Cuáles son los problemas inmediatos de un paciente en FE?

Los síntomas causados por la plétora y las complicaciones trombóticas o hemorrágicas, son los problemas que habitualmente presentan los pacientes en el momento del diagnóstico.

Los síntomas más frecuentes son: adelgazamiento, alteraciones visuales (fosfenos) y auditivas (acúfenos), cefalea, debilidad, mareos, artralgia, dolor óseo, epigastralgia, malestar abdominal, parestesias, prurito acuagénico, sudoración profusa, somnolencia o insomnio, cambios de carácter.

La trombosis arterial (AIT, ACV, IAM, etc.) o venosa (TVP, síndrome de Bud-Chiari, etc.), puede ser el motivo de consulta. En distintas series, la frecuencia de trombosis mayor al diagnóstico se estimó entre 34 y 38,6%, y en el curso de la enfermedad entre 8 y 19%. Los eventos trombóticos son causa de muerte en el 30-40% de los pacientes<sup>1</sup>. La edad  $> 60$  años y el antecedente de trombosis son factores de riesgo para nuevos episodios trombóticos<sup>27</sup>.

La importancia de la mutación JAK2V617F, en relación con el desarrollo de trombosis, no se conoce con exactitud<sup>6</sup>.

Un aspecto interesante es el hallazgo de la mutación JAK2V617F en células endoteliales del bazo, en pacientes con mielofibrosis primaria<sup>7</sup>.

Las hemorragias se presentan en el 30-40% de los pacientes con PV. Suelen ser de severidad diversa, y las de mayor gravedad ocurren en SNC y aparato digestivo<sup>1</sup>. La trombocitosis es un factor de riesgo para complicaciones hemorrágicas<sup>27</sup>, desarrollo de mielofibrosis y, en menor grado, trombosis<sup>10</sup>.

### ¿Qué complicaciones comprometen la sobrevida de los pacientes con PV?

Además de trombosis y hemorragia, la evolución a MFPP, mielodisplasia y leucemia aguda son complicaciones que comprometen la sobrevida de los pacientes.

La edad (> 60 años), los antecedentes trombóticos, la leucocitosis ( $>11 \times 10^6/\mu\text{l}$ ), la trombocitosis, la fibrosis medular, y la anemia, son factores de riesgo para la sobrevida<sup>17, 27</sup>.

El 10% de los pacientes, aproximadamente, puede evolucionar a MFPP<sup>17</sup>. Este cuadro tiene pronóstico severo, con corta sobrevida. La mielodisplasia suele preceder a la leucemia aguda, y ambas tienen un pronóstico grave con mala respuesta al tratamiento<sup>1</sup>.

En pacientes con PV se ha demostrado que, la incidencia de leucemia aguda y tumores sólidos está influenciada por el tratamiento instituido. En el lapso de 15 años se observó desarrollo de leucemia aguda en < 2% de los casos tratados con sangrías únicamente, en 10,9% con 32P, y en 17,5% con clorambucil<sup>8</sup>. La incidencia de LMA/SMD luego de 15 años de tratamiento con hidroxiquina fue 16,5%, y con pipobroman 34%<sup>9</sup>. La evidencia sobre el efecto leucemogénico de la hidroxiquina, y del busulfan, ha sido cuestionada<sup>27</sup>.

El tratamiento con sangrías repetidas, únicamente, tiene menor riesgo de leucemia aguda y tumores sólidos, pero se acompaña de mayor incidencia de accidentes trombóticos y mayor riesgo de evolución a MFPP<sup>8, 10</sup>.

### ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento en la PV?

El tratamiento de la PV tiene por objeto prolongar la sobrevida y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Para ello es necesario:

- 1) controlar las manifestaciones generales (plétora, prurito, esplenomegalia, etc.);
- 2) reducir el riesgo de trombosis y hemorragia;
- 3) minimizar la posibilidad de desarrollar MFPP, mielodisplasia y leucemia aguda;
- 4) tratar adecuadamente esta enfermedad en cada una de sus fases.

### ¿Cuáles son los recursos terapéuticos efectivos para el tratamiento de la PV?

Los recursos efectivos para lograr los objetivos planteados son:

**Sangría (flebotomía):** Sangrías de 350-500 ml cada 48-72 horas, con hematocrito previo (hasta <45%), mejoran la sintomatología y el pronóstico. Es aconsejable hacer reposición del plasma autólogo (sangrías isovolémicas), para prevenir la disminución del volumen minuto cardíaco.

**Aspirina:** en baja dosis demostró ser efectiva en PV para reducir la incidencia de eventos trombóticos arteriales no fatales, trombosis venosas mayores y muerte por causa cardiovascular, sin aumento significativo de manifestaciones hemorrágicas. Se administra en dosis de 100 mg/día, cuando las plaquetas son  $< 0,65 \times 10^6/\mu\text{l}$ <sup>12</sup>. Los pacientes con trombocitosis  $>1 \times 10^6/\mu\text{l}$ , y en ocasiones menos, pueden presentar un síndrome de von Willebrand adquirido. En estos casos la administración de aspirina puede ser causa de hemorragia<sup>27</sup>.

**Hidroxiquina:** es un agente citorreductor de acción rápida, efectivo para disminuir el número de eventos trombóticos en PV. Se administra por vía oral en dosis de 500-2000 mg/día. Los efectos adversos son: mielosupresión, citopenias, macrocitosis, hipersegmentación nuclear en neutrófilos, estomatitis, fotosensibilización, úlceras en piernas, aumento de la creatinina sérica e ictericia, entre otros<sup>1</sup>. Se ha señalado que su administración prolongada tiene efecto leucemogénico<sup>9</sup>.

**Busulfan:** es un agente alquilante con potente acción mielosupresora. Ha sido propuesto para el tratamiento de pacientes mayores de 65 años, en dosis de 2-4 mg/día por vía oral<sup>27</sup>. Los efectos adversos son: náuseas, vómitos, edema y fibrosis pulmonar, toxicidad de las células progenitoras y del estroma de la médula ósea<sup>1</sup>.

**Anagrelide:** su acción se limita a reducir el número de plaquetas, únicamente. Se administra por vía oral en dosis de 0,5-2,5 mg/día. Los efectos adversos son: cefalea, taquicardia, edema, diarrea, anemia y desarrollo de mielofibrosis<sup>24-26</sup>.

**Interferón:** se utiliza como agente citorreductor para el tratamiento de la PV desde hace aproximadamente 25 años<sup>13</sup>. Las formas pegiladas de Interferón alfa-2a y alfa-2b demostraron tener

igual o mayor efectividad que la forma estándar, con menos efectos adversos<sup>14</sup>. Actualmente se acepta que puede administrarse en PV en primera línea de tratamiento a cualquier edad<sup>11</sup>.

Se probó su efectividad en PV para tratar la sintomatología (ej. prurito acuagénico), normalizar las manifestaciones hematológicas, reducir la esplenomegalia, disminuir la carga alélica de la mutación JAK2V617F y, en algunos casos, hacer desaparecer el clon mutado<sup>14, 15</sup>. En distintas series de pacientes tratados con Interferón, la incidencia de complicaciones trombóticas fue baja<sup>16</sup>. Esta medicación carece de efectos leucemogénico y teratogénico, razón por la cual es de elección para el tratamiento de mujeres embarazadas<sup>11, 17</sup>. El Interferón pegilado se administra por vía subcutánea cada 7 días, el alfa-2a en dosis de 45-90-180 µg y el alfa-2b en dosis de 80-160 µg.

El Interferón estándar se administra por vía subcutánea, inicialmente en dosis de 3 millones de unidades tres veces por semana, aumentando la dosis cada dos semanas a 5 millones tres veces por semana y luego hasta cinco veces por semana, si fuese necesario. El aumento lento y progresivo de la dosis mejora la tolerancia.

Las contraindicaciones formales para administrar Interferón son: antecedente de depresión, compromiso psiquiátrico, neuropatía, disfunción tiroidea, enfermedad autoinmune, cardiopatía e insuficiencia hepática o renal<sup>14, 18, 19</sup>.

Los efectos adversos del Interferón se manifiestan como citopenias hematológicas, alteraciones cutáneas, metabólicas, cardiovasculares, tiroideas, hepáticas, renales, gastrointestinales, neurológicas e inmunológicas. La mayoría son de grado leve<sup>14</sup>.

El efecto más frecuente que se presenta poco después de la inyección, al comienzo del tratamiento, es el "síndrome gripal" con cefalea, malestar general, fiebre, artralgia y mialgia. La administración de 400 mg de paracetamol antes de la inyección y 6 horas después de la misma, permite atenuar la sintomatología. En pocas semanas se produce acostumbamiento y es posible suprimir el paracetamol.

Con Interferón estándar, los efectos adversos son causa de abandono del tratamiento en alrededor del 25% de los pacientes, la mitad aproximadamente en el primer año<sup>14</sup>. El Interferón pegilado

tiene menos efectos adversos y la tolerancia es mejor, lo que se traduce en mayor aceptación por los pacientes<sup>15, 16</sup>.

Si el Interferón está indicado, y no hay contraindicaciones formales, los posibles efectos adversos no son motivo para descartarlo sin probar la tolerancia del paciente. La tolerancia es un factor personal y dosis dependiente. En general es buena, aún en pacientes mayores<sup>23</sup>.

**Ruxolitinib:** es un potente inhibidor de JAK1/JAK2. Se administra por vía oral, y ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de pacientes con mielofibrosis<sup>20, 21</sup>.

Resultados del uso de Ruxolitinib en PV han sido analizados recientemente<sup>17</sup>.

Esta medicación se utilizó en 34 pacientes con PV en fase eritrémica, resistentes o intolerantes a hidroxiurea. Se administró durante 35-168 semanas y la dosis media fue 21,4 mg/día. La tolerancia fue buena, y se observó beneficio clínico en el 97% de los pacientes a las 24 semanas. También se redujo la carga alélica de la mutación JAK2V617F (22% en la semana 144). Los efectos adversos más frecuentes fueron anemia y trombocitopenia. Se observó embolismo pulmonar en un caso y progresión a mielofibrosis en cinco pacientes. En 12 pacientes se presentaron efectos adversos de grado > 3, que obligaron a suspender el tratamiento en dos casos<sup>22</sup>.

**Trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (TCPH):** puede tener indicación en pacientes jóvenes (<50 años) con MFPP ó leucemia aguda. El trasplante no mieloablativo estaría indicado en pacientes mayores. El TCPH en estos pacientes tiene alta morbimortalidad. La mortalidad relacionada con el trasplante es mayor en la fase leucémica que en la MFPP<sup>1</sup>.

## ¿CÓMO UTILIZAR OPORTUNAMENTE

### LOS RECURSOS TERAPÉUTICOS DISPONIBLES?

Los recursos terapéuticos deben utilizarse tempranamente, antes que se presenten las complicaciones que ensombrecen el pronóstico de estos pacientes. La conducta, como siempre, debe tener en cuenta los antecedentes, el cuadro clínico y los exámenes complementarios.

Los pacientes con un cuadro indolente pueden ser tratados con sangrías, para mantener Hto <45%, y aspirina 100 mg/día si no hay contraindicación.

El control evolutivo de estos pacientes debe contemplar que las sangrías repetidas causan ferropenia sintomática, que compromete la calidad de vida del paciente, y aumentan el riesgo de trombosis y evolución a MFPP.

La necesidad de realizar sangrías frecuentes o mala tolerancia a las mismas, leucocitosis elevada e inexplicable, trombocitosis  $>1,5 \times 10^6/\mu\text{l}$ , presencia de síntomas y/o aumento de tamaño del bazo, son indicaciones para asociar citorreducción<sup>11,17</sup>.

### ¿CUÁL ES EL MEJOR TRATAMIENTO CITORREDUCTOR?

El tratamiento citorreductor debe ser rápido, efectivo y con mínimos efectos adversos, inmediatos y mediatos.

Ni la severidad de las complicaciones trombóticas (más frecuentes) o hemorrágicas, ni sus secuelas, pueden conocerse antes de su aparición. Por lo tanto, es necesario tratar oportunamente a los pacientes a riesgo con todos los recursos disponibles para evitarlas.

Las sangrías, aplicadas con regularidad, son efectivas para reducir la eritrocitosis. Es conveniente hacer reposición del plasma autólogo.

La acción citorreductora de la Hidroxiurea, especialmente sobre leucocitos y plaquetas, es más rápida que la del Interferón. Su empleo al comienzo del tratamiento es lo indicado. La administración de Hidroxiurea por breves períodos, asociada con Interferón, reduciría sus riesgos.

El Interferón pegilado, por su efectiva acción citorreductora y estar desprovisto de efectos oncogénico y teratogénico, es de elección para el tratamiento a largo plazo de pacientes de cualquier edad y en el embarazo<sup>11</sup>.

El tratamiento con sangrías, Hidroxiurea e Interferón pegilado, desde un comienzo, sería lo indicado para pacientes en FE con cuadro clínico y hematológico florido, y alto riesgo de complicaciones. Si no hay contraindicación, se asocia aspirina en baja dosis cuando la cifra de plaquetas lo permite.

Las sangrías se practican cada 48-72 horas. Los pacientes se controlan con hemograma antes de cada sangría, y las mismas se suspenden cuando el Hto  $<45\%$ .

La dosis inicial de Hidroxiurea (500-1000 mg/día) se ajusta en los controles semanales, según la

respuesta del paciente, y se suspende cuando el recuento de leucocitos y plaquetas se normaliza.

El Interferón pegilado se administra cada 7 días, comenzando con dosis bajas, y manteniendo los neutrófilos  $>1500/\mu\text{l}$  y las plaquetas  $0,15-0,40 \times 10^6/\mu\text{l}$ . La acción citorreductora del Interferón suele manifestarse entre 4 y 12 semanas de iniciado el tratamiento, según el tipo de Interferón y la dosis. Los controles se hacen semanalmente hasta alcanzar la remisión, y luego cada 15-30 días. En el curso del tratamiento es posible observar aumento del Hto, de los leucocitos y/o de las plaquetas. En esos casos se puede modificar la dosis o el intervalo de aplicación del Interferón, y si es necesario recurrir a sangrías, Hidroxiurea o Anagrelide temporariamente, según corresponda. Cuando la citorreducción es efectiva, es conveniente tratar la ferropenia provocada por la enfermedad y las sangrías. La administración de hierro se hace por vía oral con cuidado, ya que puede producirse un aumento rápido del Hto y presentarse complicaciones trombóticas. No hay acuerdo con respecto a la suspensión del Interferón. Se ha comunicado que es posible suspenderlo en remisión hematológica, haya desaparecido o no el clon mutado. Algunos pacientes han continuado en remisión clínica y hematológica durante varios meses, sin tratamiento<sup>15,16,23</sup>.

### ¿QUÉ RECURSOS TENEMOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA MFPP?

Los recursos utilizados habitualmente para el tratamiento de la MFPP son de efecto limitado y temporario, salvo el TCPH en los pacientes que reúnen las condiciones necesarias<sup>1</sup>. Si bien la experiencia con Ruxolitinib está en sus comienzos, los resultados conocidos son alentadores<sup>22</sup>. Es posible que la combinación de Ruxolitinib con Interferón, u otras medicaciones disponibles, tenga un lugar en el tratamiento de los pacientes con MFPP en el futuro.

### Declaración de conflictos de intereses

El autor declara no poseer conflictos de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al – "Hematology. Basic Principles and Practice". 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2008.

2. Tefferi A, and Vainchenker W – “Myeloproliferative Neoplasms: Molecular Pathophysiology, Essential Clinical Understanding, and Treatment Strategies”. *J Clin Oncol*. 2011; 29:573-582.
3. Musso AM – “Las Policitemias en el Año 2001”. *Hematología* 2001; 5: 1-8.
4. Scott LM, Tong W, Levine RL, et al – “JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis”. *N Eng J Med*. 2007; 356:444-445.
5. Spivak JL, Williams DM, Rogers O, et al – “A Molecular Basis for Risk Stratification in Polycythemia Vera”. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH). *Blood*. 2012; Vol 120(21), Abstract 429.
6. Tefferi A, and Elliott M – “Thrombosis in Myeloproliferative Disorders: Prevalence, Prognostic Factors, and the Role of Leukocytes and JAK2V617F”. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2007; 33:313-320.
7. Rosti V, Villani L, Riboni R, et al – “Spleen endothelial cells from patients with myelofibrosis harbor the JAK2V617F mutation”. *Blood*. 2013; 121:360-368.
8. Berk PD, Goldberg JD, Silverstein MN, et al – “Increased evidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy”. *N Eng J Med*. 1981; 304:441-447.
9. Kiladjan J-J, Chevret S, Dosquet C, et al – “Treatment of Polycythemia Vera with Hydroxyurea and Pipobroman: Final Results of a Randomized Trial Initiated in 1980”. *J Clin Oncol*. 2011; 29:3907-3913.
10. Najean Y and Rain J-D – “The Very Long-Term Evolution of Polycythemia Vera: An Analysis of 318 Patients Initially Treated by Plebotomy or 32P Between 1969 and 1981”. *Seminars in Hematology*. 1997; 34:6-16.
11. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al – “Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations from European LeukemiaNet”. *J Clin Oncol* 2011; 29:761-770.
12. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. – “Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera”. *N Eng J Med*. 2004; 350:114-124.
13. Silver RT – “Recombinant interferon-alfa for treatment of polycythemia vera”. *Lancet*. 1988; 2:403 (letter).
14. Kiladjan J-J, Chomienne C, and Fenaux P – “Interferon- $\alpha$  therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms”. *Leukemia*. 2008; 22:1990-1998.
15. Kiladjan J-J, Cassinat B, Chevret S, et al – “Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera”. *Blood*. 2008; 112:3065-3072.
16. Kiladjan J-J, Mesa RA, and Hoffman R – “The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies”. *Blood*. 2011; 117:4706-4715.
17. Passamonti F – “How I treat polycythemia vera”. *Blood*. 2012; 120:275-284.
18. Hasselbalch HC, Kiladjan JJ, Silver RT – “Interferon Alfa in the Treatment of Philadelphia-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms”. *J Clin Oncol* 2011; 29: e554-e565.
19. Silver RT, Vandris K, Goldman JJ – “Recombinant interferon- $\alpha$  may retard progression of early primary myelofibrosis: a preliminary report”. *Blood* 2011; 117: 6669-6672.
20. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al – “Long-Term Outcome of Ruxolitinib Treatment in Patients with Myelofibrosis: Durable Reductions in Spleen Volume, Improvements in Quality of Life, and Overall Survival Advantage in COMFORT-I”. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH). *Blood*. 2012; Vol 120(21), Abstract 800.
21. Cervantes F, Kiladjan J-J, Niederwieser D, et al – “Long-Term Safety, Efficacy, and Survival Findings From Comfort-II, a Phase 3 Study Comparing Ruxolitinib with Best Available Therapy (BAT) for the Treatment of Myelofibrosis (MF)”. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH). *Blood*. 2012; Vol 120(21), Abstract 801.
22. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A, et al – “Long-Term Efficacy and Safety Results From a Phase II Study of Ruxolitinib in Patients with Polycythemia Vera”. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH). *Blood*. 2012; Vol 120(21), Abstract 804.
23. Musso AM – Observación personal.
24. Storen EC and Tefferi A – “Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia”. *Blood*. 2001; 97:863-866.
25. Kornblihtt LI, Vassallu PS, Heller P, Molinas FC – “Diez Años de Experiencia con Anagrelide en el Tratamiento de la Trombocitemia Esencial”. *Medicina*. 2002; 62:231-236.
26. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, et al – “Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia”. *N Eng J Med*. 2005; 353:33-45.
27. Tefferi A – “Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management”. *Am J Hematol*. 2012; 87:285-293.