



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**NUEVOS ESQUEMAS EN EL TRATAMIENTO DE
MIELOFIBROSIS**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

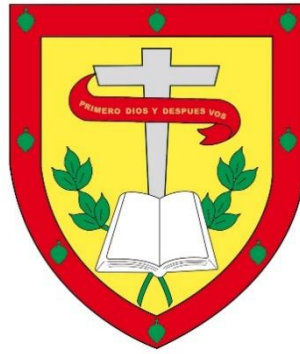
AUTOR: PAULA ALEJANDRA CASTILLO SALCEDO

DIRECTOR: DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**NUEVOS ESQUEMAS EN EL TRATAMIENTO DE
MIELOFIBROSIS**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: PAULA ALEJANDRA CASTILLO SALCEDO

DIRECTOR: DRA. KAROLA ADRIANA PUENTE MOSQUERA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Paula Alejandra Castillo Salcedo portadora de la cédula de ciudadanía N° **1105040016**.

Declaro ser el autora de la obra: “**Nuevos esquemas en el tratamiento de mielofibrosis**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas.

Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 16 de Julio del 2025

F:

Paula Alejandra Castillo Salcedo

C.I. 1105040016

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Nuevos esquemas en el tratamiento de mielofibrosis**" realizado por **Paula Alejandra Castillo Salcedo** con documento de identidad No. **1105040016**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 16 de julio del 2025



F:

Dra. Karola Adriana Puente Mosquera

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A mis padres y a mi querida hermana, este logro no habría sido posible sin su amor, su constante apoyo y su inspiración, gracias por ser mi roca, mi luz y mi motivación a lo largo de este arduo camino académico, cada paso que he dado en esta travesía ha sido guiado por su aliento y su ejemplo de perseverancia, su confianza en mí me ha impulsado a superar obstáculos y a alcanzar nuevas alturas.

A mí papá Edy, por ser quien siempre me ha guiado y mi más grande ejemplo de trabajo duro, tus palabras de sabiduría y tu dedicación inquebrantable son un faro en mi vida. A mi mamá Yadira, por tu amor incondicional, tu infinita paciencia y tu constante apoyo, tu fuerza y tu dedicación son mi fuente de fortaleza. A mi querida hermana Valentina por ser mi compañera de aventuras y mi confidente, tu apoyo incondicional y tu amor han sido un regalo invaluable en este viaje.

A mi Nina, por ser mi compañera fiel, por tus lamidas llenas de cariño y por alegrar mis días con tu presencia. Y a mi querida Nena, que, aunque ya no estás físicamente conmigo, tu recuerdo sigue viviendo en cada rincón de mi corazón. Sé que, desde el cielo, estás celebrando este logro conmigo, moviendo la cola con entusiasmo como solías hacerlo.

Esta tesis es un reflejo de la importancia y del profundo impacto que han tenido todos en mi vida. Con profunda gratitud y amor, dedico este logro a ustedes, mi familia, mi todo.

AGRADECIMIENTO

Primeramente, quiero expresar mi agradecimiento a mi tutora de tesis, la Dra. Adriana Puente, por su constante orientación, guía y dedicación durante toda esta investigación. Su conocimiento profundo y sus valiosas sugerencias fueron esenciales para dar forma a esta investigación y llevarla por el mejor camino.

Agradezco sinceramente a mis padres Edy y Yadira por su apoyo, soporte y por su gran esfuerzo para darme la oportunidad de perseguir mis estudios, su constante apoyo y sus palabras de aliento han sido mi mayor motivación. A mi hermana Valentina quien ha sido mi constante compañera, su presencia, su ánimo y su apoyo incondicional han sido un verdadero regalo.

Agradezco a mis abuelitas Rosa y Neli por su sabiduría, su cariño incondicional y por ser una inspiración en mi vida, sus consejos y su amor han sido una guía invaluable a lo largo de los años. Por último, agradezco a mis queridos amigos con quienes pude crecer académicamente y compartir excelentes momentos en todo el transcurso de la carrera.

Este logro ha sido posible gracias a la ayuda y el apoyo de todas estas maravillosas personas, gracias a todos por formar parte de este viaje académico y por su contribución a esta tesis.

RESUMEN

Introducción: La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) rara caracterizada por la fibrosis de la médula ósea, que causa una eritropoyesis ineficaz e hiperplasia megacariocítica atípica, motivo por el cual el paciente presenta síntomas como esplenomegalia, anemia severa o plaquetopenia, por tal motivo es importante conocer los nuevos esquemas de tratamiento para saber controlar estos síntomas y que se pueda ayudar con la mejoría de la calidad de vida de los pacientes que no son aptos para trasplante de células madres hematopoyéticas.

Revisión bibliográfica: En la actualidad se ha visto que existen varios tratamientos emergentes para la MF, el Ruxolitinib y el Fedratinib han demostrado tener eficacia en el control de los síntomas, la reducción de la esplenomegalia y plaquetopenia dependiendo de los valores de las plaquetas. El Pacritinib es específicamente útil en pacientes con trombocitopenia severa ofreciendo un perfil de seguridad manejable. El Momelotinib ha demostrado beneficios en pacientes con anemia, reduciendo la necesidad de transfusiones, además, también se están investigando otros agentes como los inhibidores BET, Imetelstat, Luspatercept o Navitoclax que aún están en fase de ensayos clínicos.

Conclusiones: Aunque los nuevos tratamientos han mejorado el manejo de la MF, ayudando con la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes, aún persisten desafíos significativos, sobre todo en el control de los efectos adversos y la respuesta de cada paciente, por ende, es esencial seguir investigando para optimizar y desarrollar de mejor manera estos nuevos fármacos emergentes.

Palabras clave: Mielofibrosis Primaria, Terapéutica, Tratamiento Farmacológico.

ABSTRACT

Introduction: Myelofibrosis (MF) is rare Myeloproliferative Neoplasms (MPNs) characterized by fibrosis of the bone marrow, which causes ineffective *erythropoiesis* and atypical *megakaryocytic hyperplasia*, which is why the patient presents symptoms such as splenomegaly, severe anemia, or thrombocytopenia. In consequence, it is important to know the new treatment schemes to know how to control these symptoms and to help improve patients' life quality who are not suitable for hematopoietic stem cell transplantation.

Literature Review: Nowadays, there are several emerging treatments for MF. Ruxolitinib and Fedratinib have been shown to have efficacy in symptom control, reduction of splenomegaly, and platelets depending on platelet values. Pacritinib is specifically useful in patients with severe thrombocytopenia, offering a manageable safety profile. Momelotinib has shown benefits in patients with anemia, reducing the need for transfusions, and other agents such as BET inhibitors. Imetelstat, Luspatercept or Navitoclax are also under investigation and are still in clinical trials.

Conclusion: Although new treatments have improved the management of MF, helping with symptomatology and patients' life quality, significant challenges remain, especially in the control of adverse effects and individual patient response, so further research is essential to better optimize and develop these new emerging drugs.

Keywords: Primary Myelofibrosis, Therapeutics, Pharmacological Treatment.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
METODOLOGÍA.....	11
DESARROLLO DEL TRABAJO	13
Definición.....	13
Fisiopatología	13
Características clínicas.....	13
Diagnóstico	14
Tratamiento.....	14
Ruxolitinib	14
Fedratinib.....	15
Pacritinib.....	16
Momelotinib	17
Otros medicamentos en investigación	17
CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFÍA	22
ANEXOS.....	24
Tabla de selección de estudios	1

INTRODUCCIÓN

La mielofibrosis (MF) es conocida como un trastorno clonal de la célula madre hematopoyética pluripotente en la cual una población anormal de estas células libera varias citocinas y factores de crecimiento al microambiente de la médula ósea (MO) (1). Es poco común, aproximadamente 1 de cada 100.000 personas lo presentan, y es mucho más frecuente en adultos mayores de 60 años (2).

Se estima que la prevalencia mundial de MF es de 1,76 a 4,05 por cada 100.000 habitantes y la incidencia anual es de 0,47 a 1,98 por 100.000, aunque la incidencia es similar entre regiones geográficas, presentando mayor prevalencia en los pacientes masculinos frente a los femeninos (3). En la Unión Europea la incidencia de MF oscila entre 0.1 y 1 por cada 100.000 habitantes anuales, con un promedio de supervivencia global (SG) de 2 a 5 años (4). En Estados Unidos la prevalencia de MF oscila entre 3.6 y 5.7 por 100.000 personas y su incidencia oscila entre 1.7 y 2.4 por 100.000 y la edad promedio es 65 (5)

La MF es la neoplasia mieloproliferativa (NMP) más grave, el diagnóstico es basado en la histología de la MO, presencia de proliferación de megacariocitos (MK) y fibrosis de la MO (grado 2-3) asociada a osteoesclerosis en casos avanzados. La gravedad de la enfermedad está relacionada con el riesgo que tiene a transformación leucémica (14-25%), complicaciones tromboembólicas, hemorrágicas e infecciosas, citopenia grave, caquexia y trastornos cardiovasculares. No existe ningún tratamiento curativo de la MF a excepción del trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas (TCMH), pero este sigue siendo muy arriesgado, sin embargo, en la actualidad existen nuevos tratamientos farmacológicos prometedores (6).

A pesar de que la MF es una enfermedad rara con una baja incidencia, es de importancia destacar que desde hace algunos años se han dado avances considerables en la comprensión de sus mecanismos, lo cual ha llevado a que se desarrollen nuevas terapias que se enfocan en la mejoría de la sintomatología y calidad de vida en los pacientes, es por esto que este estudio proporciona información basada en evidencia que guíe al personal médico en la toma de decisiones terapéuticas, por tal razón, el objetivo principal en esta revisión bibliográfica es indagar cuales son los nuevos esquemas en el tratamiento de mielofibrosis.

METODOLOGÍA

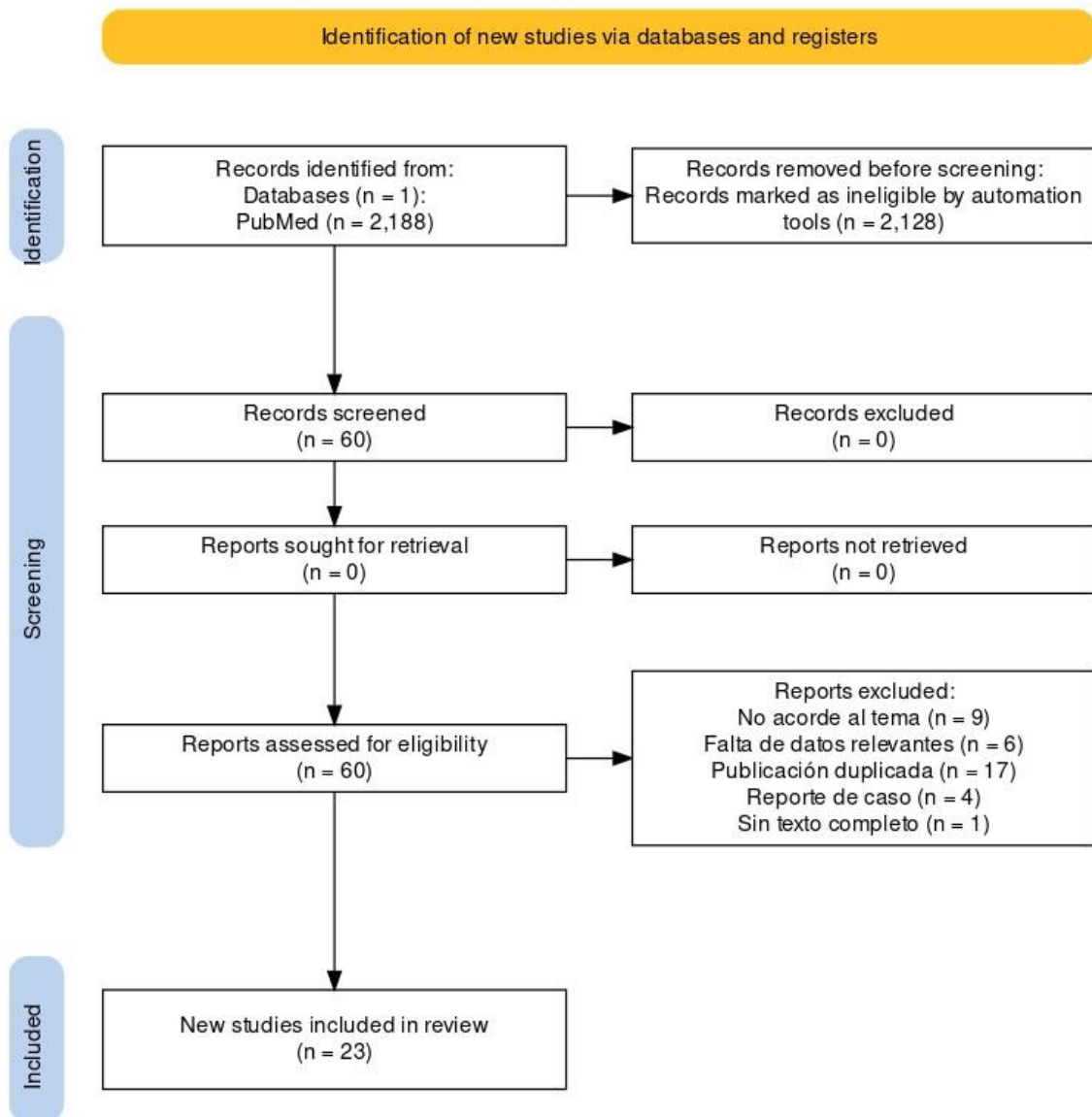
La presente revisión bibliográfica se llevó a cabo del 18 de septiembre del 2023 al 27 de mayo del 2024 a través de la búsqueda de documentos bibliográficos de carácter científico en la base de datos confiable PubMed, empleando las siguientes palabras claves consultadas en la página web de descriptores en ciencia de la salud DeCS/ MeSH: Primary Myelofibrosis, Drug Therapy, Therapeutics, así mismo, se aplicó el operador booleano “AND” para la construcción de los algoritmos de búsqueda (“Primary Myelofibrosis”[Mesh]) AND “Drug Therapy”[Mesh], (“Primary Myelofibrosis”[Mesh]) AND “Therapeutics”[Mesh], (“Primary Myelofibrosis”[Mesh]) AND “ruxolitinib” [Supplementary Concept], (“Primary Myelofibrosis”[Mesh]) AND “N-(cyanomethyl)-4-(2-((4-(4-morpholinyl)phenyl)amino)-4-pyrimidinyl)benzamide” [Supplementary Concept].

Se obtuvieron un total de 2.188 artículos donde se aplicaron los criterios de inclusión:

- Artículos de texto completo gratis.
- Artículos de revisión, ensayos clínicos fase I, II, III, IV, ensayo controlado aleatorio, metaanálisis, estudios multicéntricos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas.
- Artículos publicados en los últimos 5 años.
- Artículos publicados en idioma inglés y español.
- Artículos donde el rango de edad es de 19 años en adelante.

Obteniendo así un total de 60 artículos, se procedió a realizar un análisis de los títulos y resumen de cada uno de los estudios, excluyéndose 9 artículos por no ser acorde al tema, 6 por falta de datos relevantes, 17 por ser publicaciones duplicadas, 4 por ser reportes de caso y 1 sin texto completo. Se analizaron los 23 artículos restantes de forma completa incluyéndose dentro de la revisión bibliográfica como artículos de calidad.

Diagrama de flujo de selección de estudios



*Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios
Elaboración propia empleando: PRISMA Flow Diagram*

DESARROLLO DEL TRABAJO

Definición

La MF es una forma de cáncer de la sangre poco común que se distingue por la presencia de fibrosis en la MO que le impide la producción adecuada de células sanguíneas sanas, es una NMP que puede clasificarse como primaria (MFP) (7). Es parte de las NMP BCR-ABL1 negativas clásicas (8). Se caracteriza por la existencia de una proliferación clonal de las células madres hematopoyéticas que dan lugar a una hematopoyesis extramedular, eritropoyesis ineficaz e hiperplasia megacariocítica atípica (9). Se caracteriza por las mutaciones existentes en el gen JAK2, MPL o CALR (10).

Fisiopatología

Los eventos mediados por JAK/STAT incluyen la hematopoyesis, reparación de tejidos, apoptosis, inflamación, aptitud inmune y adipogénesis. La pérdida o mutación de los componentes JAK/STAT se relaciona con diversas enfermedades, las JAK se asocian de manera no covalente con receptores de citocinas, intervienen en la fosforilación de tirosina de los receptores y reclutan una o varias proteínas STAT, las STAT fosforiladas con tirosina se dimerizan y son transportadas al núcleo por medio de la membrana nuclear para regular genes específicos (11). La patogénesis de la fibrosis reactiva en la MO no es conocida por completo, los megacariocitos (MK) anómalos de la MO favorecen el depósito patológico de fibras de reticulina y colágeno por medio de la expresión alterada de moléculas de adhesión celular, se cree que la localización anómala de la selectina P conduce al deterioro de la emperipolesis y finalmente a la elaboración de citocinas inflamatorias y fibrogénicas, incluyendo al factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) a partir de los MK (12). Estas vías de citocinas activadas dan lugar a la fibrosis desregulada, osteoclerosis y neoangiogenesis (13).

Características clínicas

Los síntomas más comunes incluyen: fiebre, fatiga, pérdida de peso, sudores nocturnos, malestar abdominal, hematuria, disuria, artralgia, hemorragia gastrointestinal y dolor óseo, con la exploración física se puede observar palidez, equimosis, petequias, esplenomegalia, hepatomegalia, alteración del estado de conciencia, linfadenopatías y a su vez, compresión de la médula espinal secundaria a estas (14). Otras manifestaciones

importantes incluyen: anemia severa, caquexia, prurito, trombosis, hemorragias e infarto esplénico (15).

Diagnóstico

Con la sospecha clínica de una MF se deben realizar algunos estudios complementarios para ayudar al diagnóstico, entre estos están: el frotis de sangre periférica (FSP), la biopsia de la MO (BMO), estudio de mutaciones no conductoras y química con LDH incluida (16). Los criterios publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2016 son los más usados para establecer el diagnóstico de las NMP incluyendo la MF (17). Se deben cumplir 3 criterios principales y 1 menor; el diagnóstico de MF post PV y post TE debe cumplir los criterios publicados por el Grupo de Trabajo Internacional para la investigación y el tratamiento de NMP (IWG-MRT) (18).

Tratamiento

El trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH), según la edad, es la única opción terapéutica que ha demostrado ser potencialmente curativa para la MF (19). Sin embargo, las altas tasas de mortalidad y morbilidad limitan su elegibilidad (20). Los fármacos disponibles actualmente tienen beneficios paliativos, no modifican la enfermedad y pueden causar eventos adversos (21). En la figura 1 se describe el tratamiento en base a la estratificación de riesgo del MIPSS v2 (22).

Ruxolitinib

El Ruxolitinib es el inhibidor JAK con mayor seguimiento de efectividad y rango de seguridad para el tratamiento de MF, se encuentra aprobado para pacientes con MF de riesgo intermedio 2 que no son elegibles para TCMH, así mismo, en pacientes con MF de riesgo intermedio 1 con esplenomegalia, en estos pacientes es importante vigilar estrechamente los recuentos de células sanguíneas y sobre todo ajustar y adaptar la dosis caso por caso (23).

Un estudio demostró que el Ruxolitinib tiene un efecto revelador en la regresión del tamaño del bazo luego de 24 semanas de seguimiento, esta reducción logró aliviar los malestares abdominales de los pacientes, por lo tanto, su calidad de vida mejoró, además, se encontró que la reducción luego de la administración del medicamento también se relaciona con una mayor SG; por otro lado, algunos pacientes pudieron experimentar anemia y una disminución en el recuento de leucocitos y plaquetas, pero esta reducción

de parámetros no logró alcanzar un nivel estadísticamente significativo, además, este medicamento se ajusta mejor en pacientes con recuento de plaquetas de 200.000 y en pacientes con 100.000 se debe ajustar la dosis, es importante destacar que este medicamento ha pasado por la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en pacientes con MF de riesgo intermedio y alto, por otro lado, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) lo ha aprobado para tratar síntomas constitucionales y/o esplenomegalia, indistintamente del grupo de riesgo en el que esté el paciente (24).

Fedratinib

Actualmente existen inhibidores JAK2/FLT3 como el Fedratinib, este es el segundo inhibidor aprobado por la FDA que disminuye el tamaño del vaso y mejora los síntomas, ha demostrado una respuesta muy similar a la del Ruxolitinib en varios estudios, sin embargo, algunos pacientes pueden presentar algunos eventos adversos como encefalopatía de Wernicke y los niveles de Tiamina pueden bajar (25).

La aprobación del Fedratinib ha dado lugar a que este se convierta en una buena opción de tratamiento para los pacientes con MF que han tenido recaídas o cuando son intolerantes o refractarios al Ruxolitinib, los médicos pueden optar tanto por el Fedratinib como por el Ruxolitinib para pacientes con alto riesgo o riesgo intermedio 2, pero es importante destacar que este medicamento no está aprobado en pacientes con riesgo intermedio; en los lineamientos del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) se recomienda el uso del Fedratinib en la categoría 2B debido a que existe riesgo de desarrollar encefalopatía de Wernicke, tiene perfil de toxicidad gastrointestinal como vómitos, náuseas o diarrea, y por la falta de estudios comparativos entre este medicamento y el Ruxolitinib, sin embargo el Fedratinib puede ser de preferencia gracias a su perfil metabólico, ya que se ha demostrado que el Ruxolitinib puede causar un aumento considerable de peso y por otro lado el Fedratinib no ha demostrado tener tal efecto, además, según datos de seguimiento a largo plazo, el Fedratinib tiene beneficios en la supervivencia libre de progresión (SLP), por otro lado, este medicamento tiene mayor eficacia y seguridad en pacientes con plaquetas entre 50.000 y 100.000 (26).

Pacritinib

Por otro lado tenemos el Pacritinib, este es un potente inhibidor de JAK2/IRAK1(27), el cual es eficaz en pacientes de riesgo intermedio o alto y trombocitopenia grave, ha demostrado una significativa reducción de la esplenomegalia y es una nueva opción de tratamiento que nos proporciona un perfil de seguridad manejable independientemente de la gravedad de la trombocitopenia que presente el paciente y además ofrece un constante control de la enfermedad y sus síntomas, además presenta efectos adversos fácilmente manejables (28).

Según recientes actualizaciones de la NCCN, el Pacritinib es recomendable en pacientes con recuento de plaquetas < 50.000 y en aquellos con un recuento ≥ 50.000 que han recibido previamente Ruxolitinib o Fedratinib, en los ensayos realizados se ha demostrado que este medicamento tiene un perfil de seguridad aceptable en pacientes con MF, independientemente del recuento de plaquetas; la mayor parte de los pacientes experimenta estabilidad hematológica, toxicidad gastrointestinal, las náuseas y diarrea son los efectos adversos no hematológicos más comunes, en varios ensayos clínicos el Pacritinib ha demostrado que puede ocasionar una reducción duradera y significativa del bazo; es importante destacar que este medicamento pasó por la aprobación de la FDA en el 2022, para pacientes con trombocitopenia grave en MF (28).

El grupo de pacientes con trombocitopenias ha sido una población con una necesidad insatisfecha de terapias efectivas y seguras, sin embargo, estos nuevos avances con el Pacritinib han ayudado a que exista una disminución de las plaquetas en estos pacientes. En algunos estudios la eficacia se ha demostrado independientemente de la exposición previa a un inhibidor JAK2 como el Ruxolitinib o Fedratinib, o del subtipo de MF, por otra parte, es de importancia destacar que las tasas de reducción del tamaño del bazo y la mejoría de los síntomas fueron más altas en pacientes que ya tuvieron una exposición anterior a inhibidores JAK; se observó que se pueden dar algunos eventos hemorrágicos tanto con Pacritinib como con las otras terapias más comunes, esto sugiere que probablemente el sangrado se asocia con la trombocitopenia y la disminución plaquetaria de la enfermedad más que con el medicamento en sí (29).

Momelotinib

Otra opción de tratamiento es el Momelotinib, este tiene una amplia capacidad inhibidora de tres vías de señalización clave JAK1, JAK2, JAK3 y del receptor de activina A tipo I impulsado por citocinas (ACVR1), este actúa en pacientes en los que se presenta anemia, cabe destacar que en varios estudios se ha comprobado que la anemia ocurre con menos frecuencia en pacientes tratados con Momelotinib que en aquellos tratados con Ruxolitinib, Pacritinib o Fedratinib, este medicamento se ha aprobado recientemente por la FDA en el 2023 (30).

La anemia es muy común en los pacientes con MF, esta se asocia a una baja supervivencia y a una mala calidad de vida, hoy en día existen muy pocas terapias que ayuden a mejorar la hemoglobina en estos pacientes, el Momelotinib provoca una regulación negativa en la expresión de la hepcidina y da lugar a una mayor disponibilidad de hierro para la eritropoyesis, en varias pruebas clínicas se ha demostrado que el Momelotinib tiene una gran capacidad para mejorar la hemoglobina y gracias a esto se puede disminuir la carga de transfusiones en estos pacientes con anemia inicial, de igual forma va a reducir el tamaño del bazo y la carga de los síntomas en general. Existen algunos estudios recientes que dicen que el Momelotinib como segunda línea puede asociarse a una supervivencia global (SG) sólida, los pacientes que han sido tratados con Ruxolitinib asociado a el Momelotinib tuvieron una mediana de SG de 34,3 meses; en lo que respecta a los eventos adversos que puede ocasionar este medicamento y llevar a la interrupción del mismo, los más comunes son trombocitopenia, anemia, diarrea, dolor abdominal y uno de los más importantes debido a que un considerable porcentaje de pacientes la presentó, es la neuropatía periférica (31).

Otros medicamentos en investigación

Así mismo también existen tratamientos combinados con Ruxolitinib como los inhibidores de BET, la inhibición combinada de BET/JAK produce una reducción sinérgica de los leucocitos, el peso del bazo, la carga de alelos mutantes, la hematopoyesis extramedular, la fibrosis de la MO y las células madre leucémicas; En ensayos clínicos se están probando estos inhibidores en combinación con Ruxolitinib en caso de una progresión o respuesta subóptima; y también como monoterapia en pacientes que presenten resistencia, sean intolerantes, refractarios o no elegibles para TCMH; cabe

destacar que en estos se observó una mejoría en la anemia, necesidad de transfusión, se redujo la producción de citocinas inflamatorias y la fibrosis de la MO (32).

El Luspatercept es una proteína formada por ActRIIB, un miembro de la superfamilia TGF- β y un receptor de activina IIB modificado, en algunos ensayos clínicos se menciona que este ayuda a mejorar la anemia en la MF (33), tiene una actividad clínica significativa sobre todo en pacientes que reciben concomitantemente Ruxolitinib (34).

El Navitoclax que es un inhibidor BCL-2 que en combinación con los tradicionales inhibidores JAK2 está logrando demostrar resultados alentadores en pacientes con enfermedad refractaria o que están recayendo en tratamientos previos, esta combinación ha demostrado una mejoría bastante relevante en la reducción del volumen del bazo y la reducción de la puntuación total de los síntomas, aún quedan dudas acerca de su uso a largo plazo, su seguridad, tolerancia y duración de respuesta por lo cual es necesario seguir evaluándolo sobre todo en pacientes con MF refractaria o recidivante (35).

Algunos agentes únicos como los inhibidores de telomerasa Imetelstat han logrado mejorar la fibrosis de la MO (36), este es un oligonucleótido de tiofosforamidato (NPS) de 13 unidades, algunos estudios in vitro han demostrado que inhibe selectivamente el crecimiento espontáneo de unidades formadoras de colonias megacariocíticas en la sangre de pacientes con NMP, en algunos ensayos clínicos en pacientes con MF se ha logrado observar una reversión de la fibrosis de la MO (37).

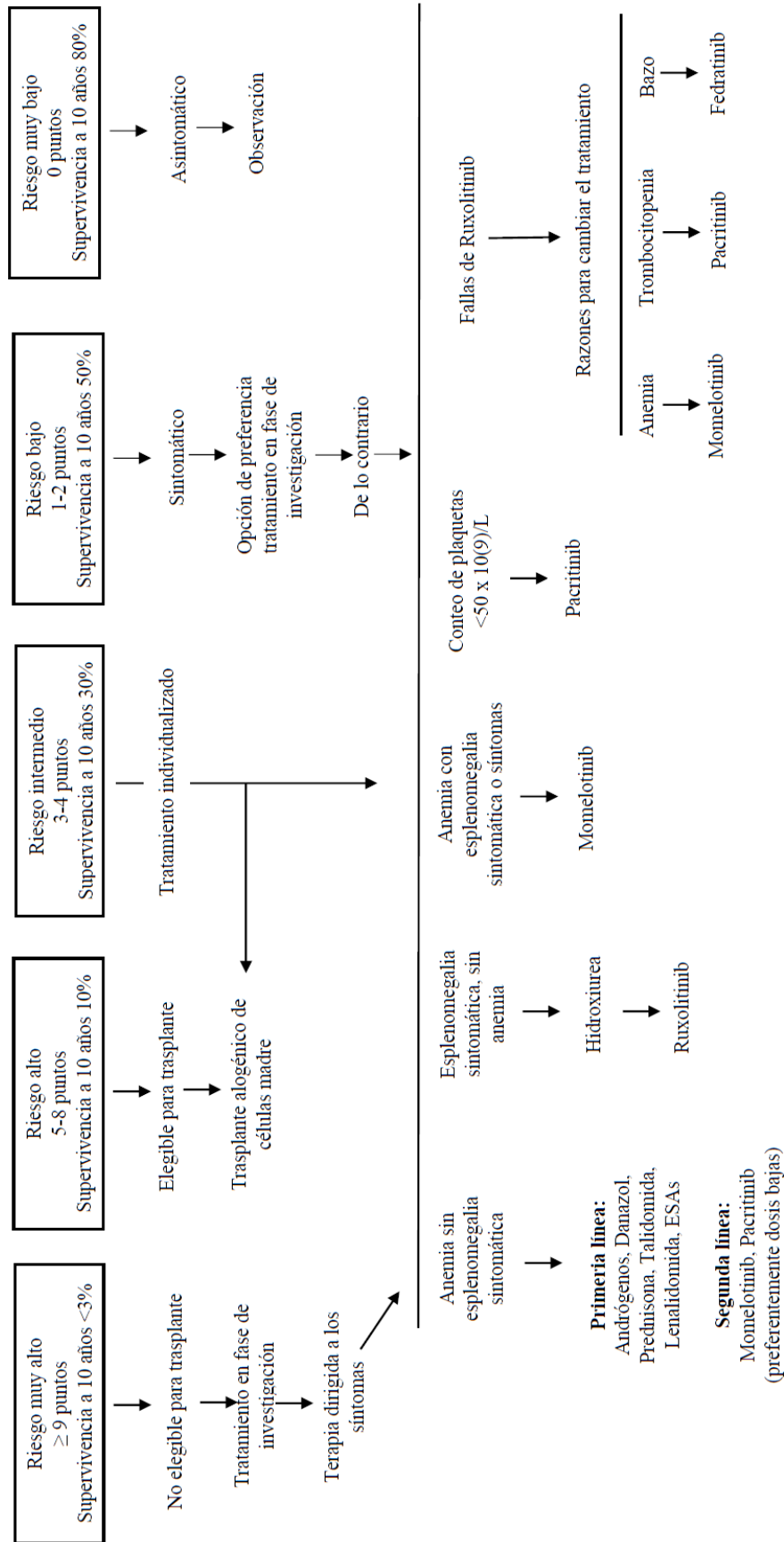


Figura 2. Enfoque de tratamiento adaptado al riesgo en mielofibrosis. *Elaboración propia en base a: Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. 2023 (22).*

CONCLUSIONES

Esta revisión bibliográfica ha permitido indagar a detalle los nuevos esquemas de tratamiento en MF y evaluar su eficacia, beneficios y limitaciones, esta es una NMP caracterizada por la existencia de fibrosis en la MO y mutaciones en los genes JAK, MPL o CALR, se ha visto grandes avances significativos en su manejo gracias al desarrollo de nuevas terapias.

El Ruxolitinib y el Fedratinib han sido aprobados por la FDA para la reducción de la esplenomegalia y para mejorar los síntomas en general, estos medicamentos han demostrado una gran eficacia en ensayos clínicos, ambos pueden usarse en riesgo intermedio y alto, pero estos pueden ocasionar anemia. El Ruxolitinib se ha asociado a una mayor supervivencia, tiene limitaciones en pacientes con plaquetas menos de 100.000 ya que se necesita reajustar dosis, también puede ocasionar leucopenia. El Fedratinib puede usarse en pacientes con un recuento de plaquetas entre 50.000 y 100.000 y en aquellos refractarios o que no responden al Ruxolitinib, entre sus limitaciones más relevantes está que puede ocasionar encefalopatía de Wernicke por lo que debe monitorizarse cuidadosamente.

El Pacritinib y Momelotinib, ambos aprobados por la FDA, surgen como alternativas viables para subgrupos específicos de pacientes. El Pacritinib es recomendable en pacientes con riesgo intermedio o alto, trombocitopenia grave con recuento de plaquetas < 50.000 o ≥ 50.000 , ayuda a la reducción de la esplenomegalia y al control de los síntomas, entre sus limitaciones puede ocasionar toxicidad gastrointestinal, náuseas y diarrea. El Momelotinib tiene una notable capacidad para mejorar la anemia por lo que disminuye la carga de transfusiones, de igual manera que los demás medicamentos también ayudan a la esplenomegalia y a mejorar la carga de los síntomas, uno de sus efectos adversos más importantes y que necesita más investigación es la neuropatía periférica.

Existen varios medicamentos que aún están en varios procesos de investigación en ensayos clínicos y que aún no están aprobados por la FDA, algunos de estos son los inhibidores BET en combinación con el Ruxolitinib, en estos se observó una mejoría en la anemia, necesidad de transfusión, se redujo la producción de citocinas inflamatorias y la fibrosis de la MO, el Luspatercept en combinación también ayuda a la mejoría de la

anemia. El Navitoclax está demostrando resultados alentadores en pacientes refractarios a los inhibidores JAK, por otro lado, el Imetelstat ha demostrado que puede ocasionar una reversión de la fibrosis de la MO. Cabe destacar que estas solo son algunas de las nuevas terapias, existen muchas más que de igual manera están en proceso de investigación y aprobación.

Aunque estos nuevos esquemas actuales estén aprobados y mejoren significativamente los síntomas o situaciones específicas que presente el paciente, aún persisten desafíos importantes al momento de controlar los efectos secundarios y la respuesta de cada paciente al fármaco. La eficacia de estos nuevos medicamentos es prometedora pero siempre se debe evaluar el riesgo-beneficio de cada paciente, cabe destacar que el TCMH sigue siendo la única opción terapéutica que ha demostrado ser curativa, pero no todos los pacientes son elegibles para este procedimiento, es por esto que la investigación continua de estos nuevos medicamentos es fundamental para superar las limitaciones actuales y explorar nuevas vías terapéuticas que mejoren la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes con MF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C. Management of myelofibrosis: from diagnosis to new target therapies. *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(46):4–14.
2. Harrison C, Mclornan D. Myelofibrosis. *Hematology.* 2014;19(2):120–1.
3. Garmezy B, Schaefer J, Mercer J, Talpaz M. A provider's guide to primary myelofibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Blood Rev.* 2021;45:1–16.
4. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa R. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the european union. *Eur J Haematol.* 2014;92:289–97.
5. Mughal T, Vaddi K, Sarlis N, Verstovsek S. Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes. *Int J Gen Med.* 2014;4(7):89–101.
6. Vainchenker W, Yahmi N, Havelange V, Marty C, Plo I, Constantinescu S. Recent advances in therapies for primary myelofibrosis. *Fac Rev.* 2023;12(23):1–19.
7. Palmer J. *Myeloproliferative Neoplasms.* Phoenix: Leukemia & Lymphoma Society (LLS); 2021.
8. Baumeister J, Chatain N, Marios A, Lammers T, Koschmieder S. Progression of myeloproliferative neoplasms (mpn): diagnostic and therapeutic perspectives. *Cells.* 2021;10:1–18.
9. Passamonti F, Harrison C, Mesa R, Kiladjian J, Vannucchi A, Verstovsek S. Anemia in myelofibrosis: current and emerging treatment options. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;180:1–14.
10. Tefferi A, Guglielmelli P, Pardanani A, Vannucchi A. Myelofibrosis treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J.* 2018;8(72):1–7.
11. Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:1–33.
12. Venugopal S, Mascarenhas J. Current clinical investigations in myelofibrosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021;35:353–73.
13. Tefferi A, Gangat N, Pardanani A, Crispino J. Myelofibrosis: genetic characteristics and the emerging therapeutic landscape. *Cancer Res.* 2022;82:749–63.
14. Thapa B, Fazal S, Parsi M, Rog H. Myeloproliferative Neoplasms. *StatPearls;*

- 2023.
15. Varela AI. Trasplante de médula ósea en mielofibrosis. ¿a quienes?¿cuando? ¿cómo?. *Hematología*. 2021;25:443–7.
 16. Bendek G, Camacho M, Carricondo E, Caruso V, Castro M, Elhelou L, et al. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Hematología; 2022. p. 627-666.
 17. Barbui T, Thiele T, Gisslinger H, Kvasnicka H, Vannucchi A, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018;8:1–11.
 18. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2021;96:145–62.
 19. Mannelli L, Guglielmelli P, Vannucchi A. Stem cell transplant for the treatment of myelofibrosis. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(4):363–74.
 20. Harrison C, Schaap N, Mesa R. Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. *Ann Hematol*. 2020;99:1177–91.
 21. Gangat N, Tefferi A. Myelofibrosis biology and contemporary management. *Br J Haematol*. 2020;191:152–70.
 22. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98:801–21.
 23. Devos T, Selleslag D, Granacher N, Havelange V, Benghiat F. Updated recommendations on the use of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Hematology*. 2022;27(1):23–31.
 24. Hasan K, Elmeshhadany A, Shabila N. Evaluation of ruxolitinib versus best available therapy in treating primary myelofibrosis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2022;22(3):393–9.
 25. Carricondo E. Mielofibrosis primaria: actualización de nuevos tratamientos. *Hematología*. 2022;26:23–7.
 26. Waksal J, Tremblay D, Mascarenhas J. Clinical utility of fedratinib in myelofibrosis. *Onco Targets Ther*. 2021;14:4509–21.
 27. Tremblay D, Mascarenhas J. Next generation therapeutics for the treatment of myelofibrosis. *Cells*. 2021;10:1–19.
 28. Mascarenhas J. Pacritinib for the treatment of patients with myelofibrosis and

- thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol.* 2022;15(8):671–84.
29. Verstovsek S, Mesa R, Talpaz M, Kiladjian J, Harrison C, Oh S, et al. Retrospective analysis of pacritinib in patients with myelofibrosis and severe thrombocytopenia. *Haematologica.* 2024;109(4):3010.
 30. Pemmaraju N, Bose P, Rampal R, Gerds A, Fleischman A, Verstovsek S. Ten years after ruxolitinib approval for myelofibrosis: a review of clinical efficacy. *Leuk Lymphoma.* 2023;64(6):1063–81.
 31. Tremblay D, Mesa R. Mometinib for the treatment of myelofibrosis with anemia. *Futur Oncol.* 2022;18(20):2559–71.
 32. Bankar A, Gupta V. Investigational non-JAK inhibitors for chronic phase myelofibrosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29(5):461–74.
 33. Fenaux P, Kiladjian J, Platzbecker U. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Blood.* 2019;133(8):790–4.
 34. Hatzimichael E, Timotheatou D, Koumpis E, Benetatos L, Makis A. Luspatercept: A new tool for the treatment of anemia related to β -thalassemia, myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. *Diseases.* 2022;10(4):85.
 35. Pandravada S, Sandler S. The role of navitoclax in myelofibrosis. *Cureus.* 2021;13(9):1–7.
 36. Passamonti F, Mora B. Myelofibrosis. *Blood.* 2023;141(16):1954–70.
 37. Mascarenhas J, Harrison C, Kiladjian J, Komrokji R, Koschmieder S, Vannucchi A, et al. Imetelstat in intermediate-2 or high-risk myelofibrosis refractory to JAK inhibitor: IMpactMF phase III study design. *Futur Oncol.* 2022;18(22):2393–402.

ANEXOS

Tabla de selección de estudios

Numeración	Año de publicación	Autor	Título del estudio	Nombre de la revista	Cuartil	Incluido	Excluido	Motivo de exclusión
1	2021	Pardanani A, et al.,	Updated results of the placebo-controlled, phase III JAKARTA trial of fedratinib in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis	British Journal of Haematology	Q1	Si		
2	2021	Xiao M, et al.,	Acute promyelocytic leukemia with myelofibrosis: A case report and literature review	Medicine	Q3		Si	No acorde al tema
3	2021	Polverelli N, et al.,	Impact of spleen size and splenectomy on outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: A retrospective analysis by the chronic malignancies working party on behalf of European society for blood and marrow transplantation (EBMT)	American Journal of Hematology	Q1		Si	Falta de datos relevantes
4	2019	Ogasawara K, et al.,	Population pharmacokinetics of fedratinib in patients with myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	Q1	Si		

5	2019	Durrant S, et al.,	Results from HARMONY: an open-label, multicenter, 2-arm, phase 1b, dose-finding study assessing the safety and efficacy of the oral combination of ruxolitinib and buparlisib in patients with myelofibrosis	Haematologica	Q1	Si		
6	2019	Pugliese N, et al.,	Adding hydroxyurea in combination with ruxolitinib improves clinical responses in hyperproliferative forms of myelofibrosis	Cancer Medicine	Q1	Si		
7	2019	Bose, P, et al.,	A phase 2 study of pracinostat combined with ruxolitinib in patients with myelofibrosis	Leukemia & Lymphoma	Q2	Si		
8	2019	Vannucchi A, et al.,	EXPAND, a dose-finding study of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts: 48-week follow-up analysis	Haematologica	Q1	Si		
9	2022	Polverelli N, et al.,	How we manage myelofibrosis candidates for allogeneic stem cell transplantation	Cells	Q1		Si	Falta de datos relevantes
10	2021	England J, et al.,	Novel therapies vs hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis: who, when, how?	Hematology. American Society of Hematology. Education Program	Q1	Si		

11	2022	Kunte S, at al.,	Allogeneic blood or marrow transplantation with haploidentical donor and post-transplantation cyclophosphamide in patients with myelofibrosis: a multicenter study	Leukemia	Q1		Si	Falta de datos relevantes
12	2021	Pardanani A, et al.,	Updated results of the placebo-controlled, phase III JAKARTA trial of fedratinib in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis	British Journal of Haematology	Q1		Si	Publicación duplicada
13	2021	Zeeh F, et al.	Current Concepts of Pathogenesis and Treatment of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms	Hamostaseologie	Q3	Si		
14	2021	Kröger N, et al.	Impact of prior JAK-inhibitor therapy with ruxolitinib on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a study of the CMWP of EBMT	Leukemia	Q1		Si	Falta de datos relevantes
15	2021	Xiao M, et al.,	Acute promyelocytic leukemia with myelofibrosis: A case report and literature review	Medicine	Q3		Si	Publicación duplicada

16	2021	Bossard J, et al.,	Splenectomy before allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: A French nationwide study	American Journal of Hematology	Q1		Si	No acorde al tema
17	2021	Polverelli N, et al.,	Impact of spleen size and splenectomy on outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: A retrospective analysis by the chronic malignancies working party on behalf of European society for blood and marrow transplantation (EBMT)	American Journal of Hematology	Q1		Si	Publicación duplicada
18	2020	Biernat M, et al.,	Fecal microbiota transplantation in the treatment of intestinal steroid-resistant graft-versus-host disease: two case reports and a review of the literature	Journal of International Medical Research	Q3		Si	No acorde al tema
19	2020	Popat U, et al.,	Optimizing the Conditioning Regimen for Hematopoietic Cell Transplant in Myelofibrosis: Long-Term Results of a Prospective Phase II Clinical Trial	Biology of Blood and Marrow Transplantation	Q1		Si	Falta de datos relevantes

20	2021	Khalid F, et al.,	Reactivation of tuberculosis following ruxolitinib therapy for primary myelofibrosis: Case series and literature review	Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy	Q2		Si	No acorde al tema
21	220	Palandri F, at al.,	Life after ruxolitinib: Reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis	Cancer	Q1	Si		
22	2019	Ogasawara K, et al.,	Population pharmacokinetics of fedratinib in patients with myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	Q1		Si	Publicación duplicada
23	2019	Palmer J, et al .,	Assessment of Quality of Life following Allogeneic Stem Cell Transplant for Myelofibrosis	Biology of Blood and Marrow Transplantation	Q1		Si	No acorde al tema
24	2019	McLornan D, et al.,	Myeloablative and Reduced-Intensity Conditioned Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis: A Retrospective Study by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation	Biology of Blood and Marrow Transplantation	Q1		Si	No acorde al tema

25	2019	Durrant S, et al.,	Results from HARMONY: an open-label, multicenter, 2-arm, phase 1b, dose-finding study assessing the safety and efficacy of the oral combination of ruxolitinib and buparlisib in patients with myelofibrosis	Haematologica	Q1		Si	Publicación duplicada
26	2019	Pugliese N, et al.,	Adding hydroxyurea in combination with ruxolitinib improves clinical responses in hyperproliferative forms of myelofibrosis	Cancer Medicine	Q1		Si	Publicación duplicada
27	2019	Murata M, et al:	Comparison of Outcomes of Allogeneic Transplantation for Primary Myelofibrosis among Hematopoietic Stem Cell Source Groups	Biology of Blood and Marrow Transplantation	Q1		Si	No acorde al tema
28	2019	Bose, P, et al.,	A phase 2 study of pracinostat combined with ruxolitinib in patients with myelofibrosis	Leukemia & Lymphoma	Q2		Si	Publicación duplicada
29	2019	Patriarca F, et al.,	Busulfan- or Thiotepa-Based Conditioning in Myelofibrosis: A Phase II Multicenter Randomized Study from the GITMO Group	Biology of Blood and Marrow Transplantation	Q1		Si	No acorde al tema
30	2019	Vannucchi A, et al.,	EXPAND, a dose-finding study of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts: 48-week follow-up analysis	Haematologica	Q1		Si	Publicación duplicada

31	2024	Chen C, et al.,	Ruxolitinib associated psoas muscle tuberculosis abscess in a primary myelofibrosis woman: A case report and literature review	Medicine	Q3		Si	Reporte de caso
32	2023	Koschmieder S, et al.,	Real-world analysis of ruxolitinib in myelofibrosis: interim results focusing on patients who were naïve to JAK inhibitor therapy treated within the JAKoMo non-interventional, phase IV trial	Annals of Hematology	Q1	Si		
33	2023	Mascarenhas J, et al.,	MANIFEST: Pelabresib in Combination With Ruxolitinib for Janus Kinase Inhibitor Treatment-Naïve Myelofibrosis	Journal of Clinical Oncology	Q1	Si		
34	2022	Harrison C, et al.,	Addition of Navitoclax to Ongoing Ruxolitinib Therapy for Patients With Myelofibrosis With Progression or Suboptimal Response: Phase II Safety and Efficacy	Journal of Clinical Oncology	Q1	Si		
35	2021	England J, et al.,	Novel therapies vs hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis: who, when, how?	Hematology. American Society of Hematology. Education Program	Q1		Si	Publicación duplicada

36	2022	Moutel M, et al.,	Iatrogenic Kaposi's sarcoma in a myelofibrosis patient treated with ruxolitinib: Case-report, literature review, and French pharmacovigilance data	American Journal of Hematology	Q1		Si	Reporte de caso
37	2022	Ogai A, et al.,	Fatal Disseminated Tuberculosis and Concurrent Disseminated Cryptococcosis in a Ruxolitinib-treated Patient with Primary Myelofibrosis: A Case Report and Literature Review	Internal Medicine	Q3		Si	Reporte de caso
38	2021	Isberner N, et al.,	Ruxolitinib exposure in patients with acute and chronic graft versus host disease in routine clinical practice—a prospective single-center trial	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	Q1		Si	No acorde al tema
39	2021	Passamonti F, et al.,	Comparing the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with Dynamic International Prognostic Scoring System low-, intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis in JUMP, a Phase 3b, expanded-access study	Hematological Oncology	Q2	Si		

40	2021	Zeeh F, et al.	Current Concepts of Pathogenesis and Treatment of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms	Hamostaseologie	Q3		Si	Publicación duplicada
41	2021	Kröger N, et al.	Impact of prior JAK-inhibitor therapy with ruxolitinib on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a study of the CMWP of EBMT	Leukemia	Q1		Si	Publicación duplicada
42	2021	Cervantes F, et al.,	Efficacy and safety of a novel dosing strategy for ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis and anemia: the REALISE phase 2 study	Leukemia	Q1	Si		
43	2021	Sayabovorn N, et al.,	Cryptococcal fungemia and Mycobacterium haemophilum cellulitis in a patient receiving ruxolitinib: a case report and literature review	BMC Infectious Diseases	Q1		Si	Reporte de caso
44	2020	Barraco F, et al.,	Real-world non-interventional long-term post-authorisation safety study of ruxolitinib in myelofibrosis	British Journal of Haematology	Q1		Si	Sin texto completo

45	2021	Khalid F, et al.,	Reactivation of tuberculosis following ruxolitinib therapy for primary myelofibrosis: Case series and literature review	Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy	Q2		Si	Publicación duplicada
46	2021	Harrison C, et.,	Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure	American Journal of Hematology	Q1	Si		
47	2020	Al-Ali H, et al.,	Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts	British Journal of Haematology	Q1	Si		
48	220	Palandri F, at al.,	Life after ruxolitinib: Reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis	Cancer	Q1		Si	Publicación duplicada
49	2020	Santos F, et al.,	Prognostic impact of RAS-pathway mutations in patients with myelofibrosis	Leukemia	Q1		Si	Falta de datos relevantes
50	2019	Schain F, et al.,	Survival outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib: A population-based cohort study in Sweden and Norway	European Journal of Haematology	Q1	Si		

51	2019	Durrant S, et al.,	Results from HARMONY: an open-label, multicenter, 2-arm, phase 1b, dose-finding study assessing the safety and efficacy of the oral combination of ruxolitinib and buparlisib in patients with myelofibrosis	Haematologica	Q1		Si	Publicación duplicada
52	2019	Pugliese N, et al.,	Adding hydroxyurea in combination with ruxolitinib improves clinical responses in hyperproliferative forms of myelofibrosis	Cancer Medicine	Q1		Si	Publicación duplicada
53	2019	Bose, P, et al.,	A phase 2 study of pracinostat combined with ruxolitinib in patients with myelofibrosis	Leukemia & Lymphoma	Q2		Si	Publicación duplicada
54	2019	Vannucchi A, et al.,	EXPAND, a dose-finding study of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts: 48-week follow-up analysis	Haematologica	Q1		Si	Publicación duplicada
55	2023	Mesa R, et al.,	Symptomatic benefit of momelotinib in patients with myelofibrosis: Results from the SIMPLIFY phase III studies	Cancer Medicine	Q1	Si		
56	2023	Chifotides H, et al.,	SOHO State of the Art Updates and Next Questions: Novel Therapeutic Strategies in Development for Myelofibrosis	Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia	Q3	Si		

57	2022	Mesa R, et al.,	Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis	Leukemia	Q1	Si		
58	2022	Tremblay D, et al.,	Momelotinib for the treatment of myelofibrosis with anemia	Future Oncology	Q1	Si		
59	2022	Chifotides H, et al.,	Momelotinib: an emerging treatment for myelofibrosis patients with anemia	Journal of Hematology and Oncology	Q1	Si		
60	2020	Oh S. et al.,	ACVR1/JAK1/JAK2 inhibitor momelotinib reverses transfusion dependency and suppresses hepcidin in myelofibrosis phase 2 trial	Blood advances	Q1	Si		

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Paula Alejandra Castillo Salcedo portadora de la cédula de ciudadanía N° **1105040016**. En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Nuevos esquemas en el tratamiento de mielofibrosis**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 16 de Julio del 2025

F:
Paula Alejandra Castillo Salcedo
C.I. 1105040016