

DIEZ AÑOS DE EXPERIENCIA CON ANAGRELIDE EN EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOCITEMIA ESENCIAL

Laura I. Kornblihtt, Patricia S. Vassallu, Paula Heller, Felisa C. Molinas

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen La trombocitemia esencial (TE) es un síndrome mieloproliferativo crónico caracterizado por el aumento de megacariocitos en médula ósea, trombocitosis y manifestaciones trombóticas y/o hemorrágicas. Presentamos aquí nuestra experiencia de 10 años en el tratamiento de la TE con anagrelide (A), droga no mutagénica que inhibe la maduración del megacariocito. Se incluyeron 54 pacientes diagnosticados según criterios establecidos y que iniciaron tratamiento con recuentos de plaquetas $>900 \times 10^9/l$ o, en sintomáticos, $>600 \times 10^9/l$, edad 39 años (11-83), plaquetas $1200 \times 10^9/l$ (600-3742). Previamente recibieron tratamiento 30 pacientes, con hidroxiurea, α INF, busulfán y/o ^{32}P . Al diagnóstico 18 pacientes presentaron obstrucción de microcirculación (OM), 7 trombosis (T), 8 hemorragias (H) y 3 hemorragia y trombosis. El tiempo de evolución desde el diagnóstico fue de 68 meses (9-172) y del tratamiento con A 34 meses (2-100). La dosis inicial de A fue 2.5mg/d (1-3) y de mantenimiento 1.5mg/d (0.5-5.5). Respondieron al tratamiento el 96.3%, 77.7% con recuentos de plaquetas $<400 \times 10^9/l$. El tiempo medio para alcanzar la respuesta fue de 14 días. Desarrollaron efectos adversos transitorios el 66% de los casos y no fue necesaria la suspensión de la medicación. El 40% desarrolló anemia en el lapso de 2 a 8 meses. Durante el tratamiento 8 casos presentaron OM con plaquetas $>400 \times 10^9/l$ y 7 con plaquetas normales. Un paciente evolucionó a mielofibrosis. Fallecieron 5 pacientes por causas ajenas a la TE. El tratamiento con anagrelide fue efectivo para reducir las cifras de plaquetas y prevenir la aparición de episodios trombóticos.

Palabras clave: trombocitemia esencial, anagrelide

Abstract *Treatment of essential thrombocythemia with anagrelide. A ten-year experience.* Essential thrombocythemia (ET) is a chronic myeloproliferative syndrome characterized by thrombocythemia and increased megakaryocytes in bone marrow, thrombosis and/or hemorrhagic manifestations. We report here a ten-year experience in the treatment of ET with anagrelide (A), a non mutagenic drug that inhibits megakaryocyte maturation. Between April 1991 and June 2001, 54 ET patients were included with platelet counts $>900 \times 10^9/l$ in asymptomatic cases and $>600 \times 10^9/l$ in symptomatic ones. Age at diagnosis was 39 years (11-83). Previously 30 patients had received treatment with hydroxyurea, α INF, busulfan and/or ^{32}P . At diagnosis 18 patients had microvascular obstruction, 7 thrombosis, 8 hemorrhagic manifestations and 3 both hemorrhage and thrombosis. Platelet counts at diagnosis were $1200 \times 10^9/l$ (600-3742) and before A $995 \times 10^9/l$ (520-2206). The follow-up from diagnosis was 68 months (9-172) and with A treatment 34 months (2-100). The A dose during the first week of treatment was 2.5 mg/d (1-3) and at maintenance 1.5 mg/d (1-3). Complete response was obtained in 96.3% cases, 77% with platelet counts $<400 \times 10^9/l$, and 18.5% $<600 \times 10^9/l$. The median time to obtain a complete response was 14 days. Transient adverse effects were present in 66% of patients (headache, nausea, abdominal distention, palpitation and edema). Mild to moderate anemia developed within 2-8 months in 40% of patients. During treatment 8 patients had microvascular obstruction with platelet counts over $400 \times 10^9/l$ and 7 with normal values. One patient developed myelofibrosis. Five patients died for reasons unrelated to ET. In conclusion, anagrelide was effective in reducing platelet counts and preventing major thrombotic events.

Key words: essential thrombocythemia, anagrelide

La trombocitemia esencial (TE) es un síndrome mieloproliferativo crónico caracterizado por trombocitosis,

aumento de megacariocitos en médula ósea y manifestaciones trombóticas y/o hemorrágicas.

Varias son las opciones terapéuticas que se utilizan en el tratamiento de esta enfermedad, algunas de las cuales están limitadas por los efectos secundarios como el ^{32}P y el busulfán; en cambio otras como la hidroxiurea y el α INF siguen vigentes. Los inhibidores de la función plaquetaria son empleados para el control de las mani-

Recibido: 10-I-2002

Aceptado: 5-III-2002

Dirección postal: Dra. Felisa C. Molinas, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4523-8947

e-mail: fmolinas@mail.retina.ar

festaciones de obstrucción de la microcirculación. Silverstein et al¹ demostraron la eficacia del anagrelide, compuesto imidazoquinazolina que inhibe la actividad de la fosfodiesterasa², para el tratamiento de la TE. Este compuesto se había utilizado inicialmente como antiagregante plaquetario, pero posteriormente se observó que este efecto ocurre a dosis elevadas³. El anagrelide produce en el megacariocito alteración de la maduración induciendo reducción del tamaño y de la ploidía celular⁴,⁵, con la consecuente disminución de la producción de plaquetas, sin interferir con la síntesis de ADN por que carece de propiedades mutagénicas y leucemogénicas. Por tal motivo la utilización de este medicamento es beneficiosa en el tratamiento de la trombocitemia esencial en la que la expectativa de vida, cuando se reduce el número de plaquetas, es similar a la de la población normal⁶. El objetivo de esta presentación es mostrar la experiencia de 10 años de tratamiento con anagrelide en una población no seleccionada de pacientes con TE^{7, 8}.

Materiales y métodos

Se incluyeron en el estudio 54 pacientes con TE diagnosticados entre abril de 1991 y junio de 2001 según los criterios establecidos por el Grupo de Estudio de Policitemia Vera⁷, por exclusión de ferropenia, trombocitosis reactiva, leucemia mieloide crónica, policitemia vera, mielofibrosis y mielodisplasia. Ingresaron en este tratamiento pacientes con recuentos de plaquetas (RP) $\geq 900 \times 10^9/l$ o bien $\geq 600 \times 10^9/l$ en pacientes sintomáticos. Previo al inicio del tratamiento se efectuaron hemograma, estudios de ferremia, medio interno, *clearance* de creatinina, urea, orina completa, colesterol total y fracciones, triglicéridos, hepatograma, proteinograma electroforético, LDH. Además, en las mujeres en edad fértil se dosó la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana y se les recomendó la utilización de medidas de contracepción porque se desconoce si el anagrelide tiene efecto teratogénico en humanos. Estos estudios se repitieron cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses durante el segundo y/o cuando fueran necesarios por la evolución clínica del paciente. En los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca se efectuaron electrocardiograma y ecocardiograma bidimensional. Se excluyeron de este protocolo los pacientes con enfermedad hepática, renal, alteraciones de la hemostasia no relacionadas a la trombocitemia, aquellos con enfermedades preexistentes con expectativa de vida menor de 3 meses, embarazo y/o lactancia. Las edades al diagnóstico fueron, 39 años (11-83) (mediana y rango); agrupados en ≤ 40 años 29 pacientes; >40 y ≤ 60 , 10; >60 , 15; sexo femenino 39. Previamente 30 pacientes (55%) habían recibido tratamiento durante un período de 16

meses (1-89), en 7 casos recibieron en forma sucesiva más de un tratamiento, con hidroxurea 27; α INF, 9; busulfan, 2; ^{32}P , 1. La falta de respuesta o el desarrollo de efectos adversos al tratamiento previo motivaron el cambio por el anagrelide. El tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la actualidad fue de 68 meses (9-172) y el tiempo de seguimiento con anagrelide de 34 meses (2-100). Las características de la población se detallan en la Tabla 1. Presentaron síntomas al diagnóstico 36 de 54 pacientes (66.6%) y las manifestaciones clínicas fueron: obstrucción de la microcirculación (OM) 18 (50%), trombosis (T) 7 (19.3%), hemorragias (H) 8 (25%) y asociación de hemorragia y trombosis 3 (8.3%). Se efectuaron estudios citogenéticos en 50 de 54 casos y en 4 de ellos se encontraron alteraciones del cariotipo que consistieron en: del(1)(q32), del(13)(q22)/+8, del(7)(q32), ins (4;11)(q31;q14q25). Se halló la translocación bcr/abl en 3/47 casos evaluados⁹. En 45 pacientes se hicieron estudios de trombofilia encontrándose disminución de la resistencia a la proteína C activada (RPCa) en 2 casos; hiperhomocisteinemia en 5; anticuerpos antifosfolípidos y β 2GPI en 6; mutación de la protrombina G20210A en 5, uno de ellos homocigota; mutación de la enzima metilen tetrahydro fólico reductasa (MTHFR) en 29, homocigotas 5 y factor V Leiden 1, heterocigota¹⁰.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra Institución, obteniéndose además el consentimiento informado de los pacientes para efectuar estudios de investigación.

TABLA 1.- Características de la población al diagnóstico

Sexo, F/M	39/15
Edad (años)	39 (11-83) *
Tratamientos previos (N°)	30#
Hidroxurea	27
Busulfán	2
α INF	9
^{32}P	1
Antiagregación	6
Plaquetas, $\times 10^9/l$	1200 (600-3742)
Leucocitos, $\times 10^9/l$	9.4 (5-15.8)
Hematocrito (%)	42 (29-56)
Esplenomegalia°	25 (46%)
Fibrosis de médula ósea	16 (29%)
Reticular leve	10 (62.5%)
Reticular moderada	5 (31.25%)
Reticular y colágena leve	1 (6.25%)
Score de FAL	78 (18-161)

* mediana y rango

17 pacientes recibieron en forma sucesiva varias de estas drogas.

° por ecografía

Análisis estadístico

Los resultados se expresan en mediana y rango. Se utilizó el test de χ^2 para el análisis de los datos.

Resultados

Para la evaluación del tratamiento se consideró respuesta completa (RC) al descenso de las cifras de plaquetas a $<600 \times 10^9/l$, respuesta parcial al descenso entre el 20-50% y falta de respuesta (FR) a $<20\%$ de los valores iniciales. Tuvieron RC el 96.3% de los pacientes, el 77.7%

con recuentos de plaquetas $<400 \times 10^9/l$ y el 18.5% $<600 \times 10^9/l$. La dosis de anagrelide durante la primera semana de tratamiento fue de 2.5 mg/día (1-3) y la de mantenimiento 1.5 mg/día (0.5-5.5). En ningún caso se observó taquifilaxis. El tiempo medio hasta alcanzar la respuesta terapéutica fue de 14 días. Suspendieron el tratamiento 7 pacientes, 2 por FR y 5 por otras causas. Cinco pacientes fallecieron por causas ajenas a la TE. Un paciente evolucionó hacia mielofibrosis con anemia progresiva y la aparición de hemoglobina fetal. Al inicio del tratamiento desarrollaron efectos adversos el 66% de los pacientes, siendo los más frecuentes: palpitaciones (59%), cefaleas (70%), edemas (16%), diarreas

TABLA 2.- Evolución de las manifestaciones clínicas y del recuento de plaquetas en 30 pacientes con tratamiento previo

Edad/sexo	TP	Sdx	RPdx	RPpA	SdA	RPSdA	RPcA	TA
17/F	Hi	HDB	2150	1580			315	33
48/F	Hi	Eritr, Fotop	860	660			420	10
26/M	Hi	A	1500	1086	Eritr	787	300	64
59/M	Hi	TAP,ACV	3120	808			392	46
26/F	Hi	Fotop, Eritr	1094	1000			470	11
40/F	Hi	TVMP,Ging,Eritr	600	596	Fotop	680	550	59
63/F	Hi	Eritr,Acrop	2000	618	Eritr	304	445	38
50/F	Hi	AIT	1500	720	Parest	730	FR	5
39/F	Hi	Hemor	1530	2206			263	48*
80/M	Hi	Eritr	1160	1300			332	14
53/F	Hi	A	1700	1180	Parest	666	470	20
72/F	Hi	AIT	1070	620			340	33
60/M	Hi	Eritr	900	850			260	15
66/F	Hi	Eritr	3742	1300	Acrop	1016	315	9*
73/F	Hi	ACV	1900	820			400	25
27/F	Hi	A	2000	1470			408	4
71/M	Hi	A	1000	950			410	30
35/F	Hi	AIT	1320	538			457	14
64/F	Hi	Eritr	1650	1230	Eritr	372	380	46
43/F	Hi	ACV	1128	620	Eritr,Acrop,Fotop	380	402	19
29/F	INF	A	980	680			270	38
29/F	INF	Hemor	1200	1080			280	64
37/M	INF	A	800	1008			390	27
73/F	B,Hi	A	1500	660			400	13*
33/M	INF,Hi	TVAE	680	820			350	48
15/M	INF,Hi	A	1386	1254			352	21
24/M	INF,Hi	IAM	1300	578			340	35
28/M	INF,Hi	A	1115	550	Eritr	620	330	25
38/M	B,Hi,INF	Ging	1028	1120			431	28
11/M	P,INF,Hi	A	2240	1030			248	45

Edad, al diagnóstico en años; TP, tratamiento previo; Sdx, síntomas al diagnóstico; RPdx, recuento de plaquetas al diagnóstico; RPpA, recuento de plaquetas pre anagrelide; SdA, síntomas durante el tratamiento con anagrelide; RPSdA, recuento de plaquetas de pacientes con síntomas durante el tratamiento con anagrelide; RPcA, recuento de plaquetas con anagrelide; TA, tiempo de tratamiento con anagrelide en meses. Hi, hidroxiurea; INF, interferón alfa; B, busulfán; P, fósforo radiactivo HDB, hemorragia digestiva baja; Eritr, eritromelalgia; Fotop, fotopsias; TAP, trombosis arterial periférica; ACV, accidente cerebrovascular; TVMP, trombosis vena mesentérica y porta; Ging, gingivorragia; Acrop, acroparestesias; AIT, accidente isquémico transitorio; Hemor, hemorragia; TVAe, trombosis de vena y arteria esplénica; Parest, parestesias; FR, falta de respuesta; A, asintomático.

* fallecido

TABLA 3.— Evolución de las manifestaciones clínicas y del recuento de plaquetas en 24 pacientes sin tratamiento previo

Edad/sexo	Sdx	RPdx	SdA	RPSdA	RPcA	TA
48/F	Ging, Acrop	2270	Ging, Acrop	700	400	73
19/F	Isq.digital	900			350	12
68/F	A	2242	ACV	1200	550	7
49/F	A	1330	Eritr, Fotop	306	330	67
25/F	A	1330			300	39
76/F	Eritr	960			380	49
27/M	Hemor, Acrop	1120			292	67
24/F	HDA por AINES	1300			450	2
14/F	AIT	1480			360	20
51/F	Eritr	1260	Eritr	410	298	30
64/F	AIT	647			394	73
70/F	Eritr	1300			FR	4
31/F	Metror	1000	Ging	1680	265	54
20/F	Fotop, Acrop	1300	Fotop	834	484	12
65/F	A	1100			270	72
37/F	ACV, AIT	600	Fotop	400	372	37
29/M	A	960			292	9
19/F	Eritr	1000			320	100
55/M	A	988			322	14 *
24/F	A	1070			376	42
31/F	Metror	1016			292	59
21/M	A	980	Acrop	300	400	60
69/F	Ging	1478			286	71
83/F	Eritr, Visión borrosa	1200			392	14 *

HDA, hemorragia digestiva alta; Isq, isquemia.
Las demás siglas son similares a las de la Tabla 2.

(32%), distensión abdominal (22%), epigastralgia (8%), náuseas (5%), mialgias (5%) y prurito (3%). Los efectos adversos son provocados tanto por la acción inotrópica y vasodilatadora del fármaco como por el contenido de lactosa del excipiente. En todos los casos estas manifestaciones fueron transitorias, de intensidad leve y no fueron causa de suspensión o abandono del tratamiento. El efecto adverso de aparición tardía más frecuente fue anemia normocítica y normocrómica (40%), de intensidad leve a moderada, la cual se desarrolló entre los 2 y 8 meses de iniciado el tratamiento. Su etiología queda aún por ser aclarada dado que los estudios de hemólisis, ferritina, ácido fólico y vitamina B12 fueron normales. La evolución del cuadro clínico y del recuento de plaquetas durante el tratamiento con anagrelide de los pacientes que recibieron tratamiento previo se muestra en la Tabla 2 y de los que no tuvieron tratamiento previo en la Tabla 3. Durante el seguimiento ningún paciente presentó recurrencia de T, salvo uno que desarrolló trombosis carotídea con cifras de plaquetas de $1200 \times 10^9/l$ por incumplimiento de la dosis indicada de A. La incidencia de trombosis duran-

te el tratamiento con anagrelide fue significativamente menor que previo al mismo, $p=0.04$. Quince casos presentaron OM, 8 con $RP > 400 \times 10^9/l$ y 7 con $RP < 400 \times 10^9/l$. Los pacientes que tuvieron persistencia de los síntomas de OM recibieron adicionalmente 100 mg/d de ácido acetilsalicílico. Cinco mujeres suspendieron el tratamiento con anagrelide antes del embarazo, llegando a término 4 de ellos con partos eutócicos y recién nacidos normales, mientras que una que estaba al inicio del tratamiento y aún con plaquetas elevadas finalizó en aborto espontáneo durante el primer mes de gestación. Dos casos con embarazo a término recibieron α INF, una de ellas lo suspendió en el primer mes por presentar plaquetas normales y en la actualidad continúa sin tratamiento transcurridos 14 meses del parto. Las otras 2 pacientes no requirieron tratamiento durante el embarazo por la persistencia de cifras de plaquetas normales, una de ellas no reinició tratamiento con anagrelide hasta ahora, permaneciendo con cifras de plaquetas menores a $500 \times 10^9/l$ después de 4 años y la restante lo reinició luego de 18 meses por aumento del recuento plaquetario.

Discusión

Nuestra experiencia con el uso de anagrelide en el tratamiento de la TE confirmó que esta droga fue eficaz para disminuir el número de plaquetas y para prevenir las complicaciones trombóticas.

Habíamos observado también la desaparición de la agregación plaquetaria espontánea durante el tratamiento con anagrelide en algunos de estos pacientes¹¹ así como la normalización de los niveles plasmáticos de PDGF y TXB₂¹². En la TE se pudo demostrar que las cifras de plaquetas o las alteraciones de la función plaquetaria sirven para predecir la aparición de episodios tromboembólicos^{13,14}. En cambio, Cortelazzo et al¹⁵ hallaron relación entre las manifestaciones hemorrágicas y los recuentos de plaquetas >1500x10⁹/l y la eficacia del tratamiento con hidroxiurea para disminuir la incidencia de trombosis en pacientes de alto riesgo cuando se mantiene las cifras de plaquetas <600 x10⁹/l. Ruggeri et al¹⁶ en un trabajo prospectivo no randomizado comunicaron que en pacientes de bajo riesgo, <60 años, sin episodios previos de trombosis y con plaquetas <1500x10⁹/l no hubo incremento de los episodios trombóticos si los comparaban con controles normales. Sobre la base de estos resultados este grupo recomienda no hacer tratamiento para reducir el número de plaquetas en pacientes con esas características. No obstante, se debe tener en cuenta que de la población seleccionada por ellos para no recibir tratamiento, el 30% de los casos debió iniciarlo en un lapso de 7 a 79 meses debido a la aparición de trombosis, hemorragias, trombocitosis >1500x10⁹/l y/o por síntomas de obstrucción de la microcirculación que no respondieron a la aspirina. Así mismo, Regev et al¹⁷ publicaron la aparición de manifestaciones trombóticas en pacientes con recuentos de plaquetas <600x10⁹/l y aun <400x10⁹/l, sugiriendo que la meta a alcanzar en el tratamiento de los pacientes con TE es la disminución de las cifras de plaquetas a valores normales. En nuestro estudio, de 54 pacientes con TE que recibieron tratamiento con anagrelide, el 53% de la población era ≤40 años y el 70% ≤60 años. Los episodios de complicaciones trombóticas graves antes del diagnóstico ocurrieron en pacientes ≤40 en el 58% y ≤60 en el 70%, con recuentos de plaquetas de 1014x10⁹/l (600-1480) y 1214x10⁹/l (600-3120), respectivamente. Ningún paciente presentó recurrencia de episodios trombóticos durante el tratamiento, salvo una paciente que desarrolló su primer episodio trombótico con cifras de plaquetas elevadas por incorrecto cumplimiento del mismo. Por lo tanto, la incidencia de trombosis durante el tratamiento fue significativamente menor que previo al mismo, p= 0.04. Si bien 15/54 casos (27%) presentaron síntomas durante el tratamiento, todos fueron de OM (eritromelalgia, fopsias, acroparestesias), con recuentos de plaquetas >400x10⁹/l (53%) y <400x10⁹/l el resto,

los que se controlaron con 100 mg de aspirina/día. El tratamiento con anagrelide demostró ser eficaz en la reducción de las cifras de plaquetas y por los resultados obtenidos prevendría tanto la aparición como la recurrencia de episodios trombóticos. Creemos que se debe ser cauteloso al momento de decidir no tratar a pacientes con TE sobre la base de la edad y la ausencia de episodios trombóticos previos, ya que como se observó en el estudio de Ruggeri et al¹⁶ un 30% de pacientes jóvenes estratificados como de bajo riesgo debieron recibir tratamiento de citorreducción, en el 7,7% de ellos debido a trombosis tales como AIT, IAM, TVP y trombosis de vena cerebral. Si bien frecuentemente estos episodios no implican aumento de la mortalidad, pueden dejar secuelas graves en una población joven en la que la expectativa de vida es similar a la de la población normal. Hasta tanto no se identifiquen con estudios randomizados factores de riesgo adicionales que permitan predecir desde el diagnóstico de la enfermedad el verdadero riesgo de ocurrencia de complicaciones graves, consideramos que el tratamiento con anagrelide es una buena opción como droga de primera línea en la TE por su eficacia, buena tolerancia y además porque esta medicación no tiene efectos leucemogénicos ni mutagénicos.

Bibliografía

1. Silverstein MN, Petit RM, Solberg LA et al. Anagrelide: A new drug for treating thrombocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1292-4.
2. Gillespie E. Anagrelide: A potent and selective inhibitor of platelet cyclic AMP phosphodiesterase activity. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 2866-8.
3. Balduini CL, Bertolino G, Noris P et al. Effect of Anagrelide on platelet count and function in patients with thrombocytosis and myeloproliferative disorders. *Haematologica* 1992; 77: 40-3.
4. Solberg LA, Tefferi A, Oles KJ, et al. The effects of Anagrelide on human megakaryocytopoiesis. *Blood* 1997; 99: 174-80
5. Mazur EM, Rosmarin AG, Sohl PA et al. Analysis of the mechanism of Anagrelide-induced thrombocytopenia in humans. *Blood* 1992; 79: 1931-7.
6. Rozman C, Giralt M, Feliu E, Rubio D, Cortes MT. Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer* 1991; 67: 2658-63.
7. Murphy S, Iland H, Rosenthal D, Lazlo J. Essential thrombocythemia: An interim report for de Polycythemia Vera Study Group. *Semin Hematol* 1986; 23: 177-82.
8. Murphy S, Petersen P, Iland H et al. Experience of the Polycythemia Vera Study Group with essential thrombocythemia: A final report on diagnostic criteria, survival and leukemic transition by treatment. *Semin Hematol* 1997; 34: 29-39.
9. Heller P, Kornblihtt LI, Cuello MT, Larripa I, Najfeld V, Molinas FC. BCR-ABL transcripts may be detected in essential thrombocythemia but lack clinical significance. *Blood* 2001 (letter); 98: 1990.
10. Heller P, Kornblihtt L, Genoud V et al. Evaluation of

- inherited and acquired thrombophilia defects in essential thrombocythemia. *Thromb Haemost* 2001, Abstr P630.
11. Laguna MS, Kornbliht LI, Marta RF, Michiels JJ, Molinas FC. Effectiveness of Anagrelide in the treatment of symptomatic patients with essential thrombocythemia. *Clin Appl Thomb Hemost* 2000, 6: 157-61.
 12. Laguna MS, Kornbliht LI, Marta RF, Molinas FC. Tromboxano B₂ y factor de crecimiento derivado de las plaquetas en la trombocitemia esencial tratada con anagrelide. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 448-52.
 13. Van Genderen PJJ, Michiels JJ. Primary thrombocythemia: diagnosis, clinical manifestations and management. *Ann Hematol* 1993; 67: 57-62.
 14. Barbui T, Cortelazzo S, Viero P, Bassan R, Dini E, Semeraro N. Thombo-haemorrhagic complications in 101 cases of myeloproliferative disorders: Relationship to platelet number and function. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 1593-9.
 15. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M et al. Hydroxiurea for patients with essential thrombocythemia and high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1132-6.
 16. Ruggeri M, Finazzi G, Tosoletto A, Riva S, Rodeghiero F, Barbui T. No treatment for low-risk thrombocythaemia: results from a prospective study. *Br J Haematol* 1998; 103: 772-7.
 17. Regev A, Pinhas S, Blickstein D, Lahau M. Thrombotic complications in essential thrombocythemia with relatively low platelet counts. *Am J Hematol* 1997; 56: 168-72.

No es hora ya de filosofar sobre las causas de nuestra caída, sino de levantarnos lo más rápidamente posible. Miremos hacia delante, alcemos nuestros corazones a la esperanza y consagrémonos a desenvolver nuestras energías, alentados por la fe robusta en la virtud redentora del trabajo y en el porvenir reservado a nuestra raza. Más hondo que nosotros cayeron otros pueblos y hoy resplandecen en el cenit del poder y la fortuna. Troquemos los desfallecimientos enervadores en viril alegría, en ansia de robustez, de juventud y de renovación. Huyamos del pesimismo como del virus mortal; quien espera morir, acaba por morir; y, al contrario, quien aspira a la vida, crea la vida. Seamos, pues, optimistas, porque sólo la alegría y serenidad se sienten fuertes y trabajan y esperan.

Pero el soñado porvenir no vendrá por sí mismo, ni lo traerá la protección del extranjero o la ciega lotería del azar: la futura renovación será galardón de nuestro trabajo, de nuestra ciencia, de nuestro conocimiento de la realidad y de nuestro amor a la patria y a la raza.

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

La psicología de los artistas