

CASO CLÍNICO 3

Policitemia vera, impacto y manejo de toxicidades extrahematológicas poco frecuentes

Dra. María Luisa Antelo Caamaño | Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Hospitalario de Navarra

Paciente varón de 61 años, remitido por su médico de atención primaria a la consulta de Hematología para el estudio de una poliglobulia. En la analítica del 9 de septiembre de 2014 presentaba una cifra de hemoglobina de 21,8 g/dl y un hematocrito del 65,9%.

Anamnesis y exploración

El paciente refería que llevaba varios años con picores, pero últimamente habían aumentado en intensidad y en frecuencia y los toleraba muy mal al salir de la ducha.

No refería dolor de cabeza, ni pérdida de visión, ni de audición. No refería alteración en el peso y tampoco sudoración profusa, salvo al hacer esfuerzos. No tenía antecedentes trombóticos.

Como factores de riesgo cardiovascular presentaba una hipercolesterolemia no tratada y refería ser exfumador desde hacía más de 30 años. No tenía hipertensión arterial, ni diabetes, ni obesidad.

A la exploración física resaltaba la hiperemia conjuntival y rubicundez facial. No había alteraciones en la auscultación cardiopulmonar. Abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación y sin visceromegalias palpables.

Exploraciones complementarias

Los datos de la analítica de sangre periférica al diagnóstico (02/09/2014) se muestran en la **tabla 1**.

Se realizó una ecografía abdominal, en la que se objetivó un bazo de 12,7 cm.

El estudio genético de sangre periférica confirmó la presencia de una mutación para el gen *JAK2* V617F, con una carga alélica del 14%.

Tabla 1. Analítica de sangre periférica al diagnóstico

| Parámetro | Valor paciente | Rango de normalidad |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------|
| Hematíes | 7,5 x 10 ¹² /l | 4,5 - 5,9 |
| Hemoglobina | 21,8 g/dl | 13 - 17,5 |
| Hematocrito | 65,9% | 38 - 50 |
| Leucocitos totales | 7,2 x 10 ⁹ /l | 4 - 11 |
| Plaquetas | 176 x 10 ⁹ /l | 150 - 400 |
| Glucosa | 87 mg/dl | 70 - 99 |
| Colesterol total | 254 mg/dl | 110 - 200 |
| HDL | 72 mg/dl | >40 |
| LDL | 169 mg/dl | 0 - 160 |
| Creatinina | 0,87 mg/dl | 0,72 - 1,25 |
| LDH (11/09/14) | 195 U/l | 125 - 243 |
| Bilirrubina total | 1,7 | 0,2 - 1,2 |
| Hierro sérico | 82 µg/dl | 65 - 175 |
| Ferritina | 20 µg/l | 22 - 275 |
| Eritropoyetina sérica (11/09/14) | <0,60 U/l | 4,3 - 29 |
| Cobalamina | 592 ng/l | 185 - 880 |

Diagnóstico y evolución

Atendiendo a los criterios diagnósticos de la OMS de 2008, el paciente fue diagnosticado de una neoplasia mieloproliferativa crónica tipo policitemia vera (PV), ya que cumplía 2 criterios mayores (Hb >18,5 g/dl en varones y positividad para *JAK2*) junto con 1 criterio menor (eritropoyetina sérica por debajo del valor de referencia normal). Por este motivo y de acuerdo con el paciente, no se realizó biopsia coxal.

El 11/09/2014 se realizó la primera sangría terapéutica de 450 ml y, teniendo en cuenta que se trataba de un paciente de alto riesgo por la edad, se inició paralelamente tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg/24 horas e hidroxiurea (HU), 500 mg/12 h.

En la **figura 1** se resume la evolución del hematocrito del paciente.

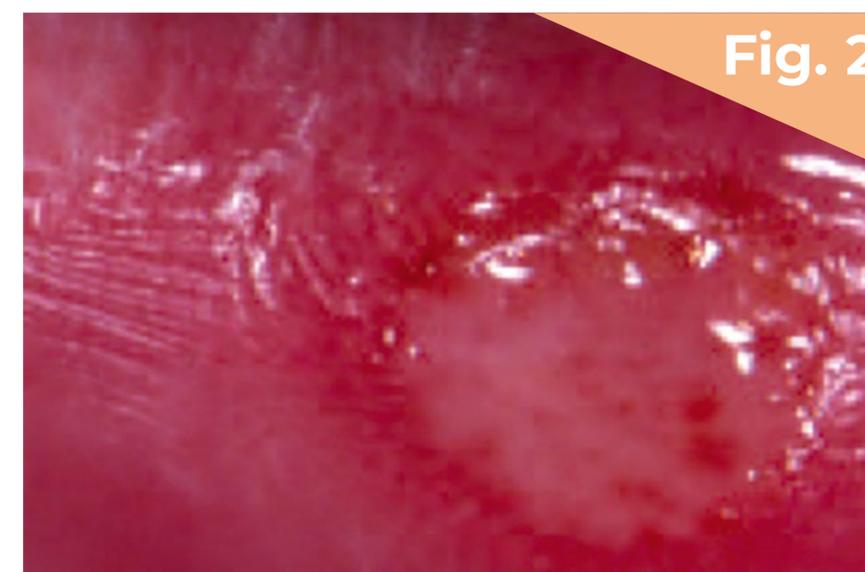
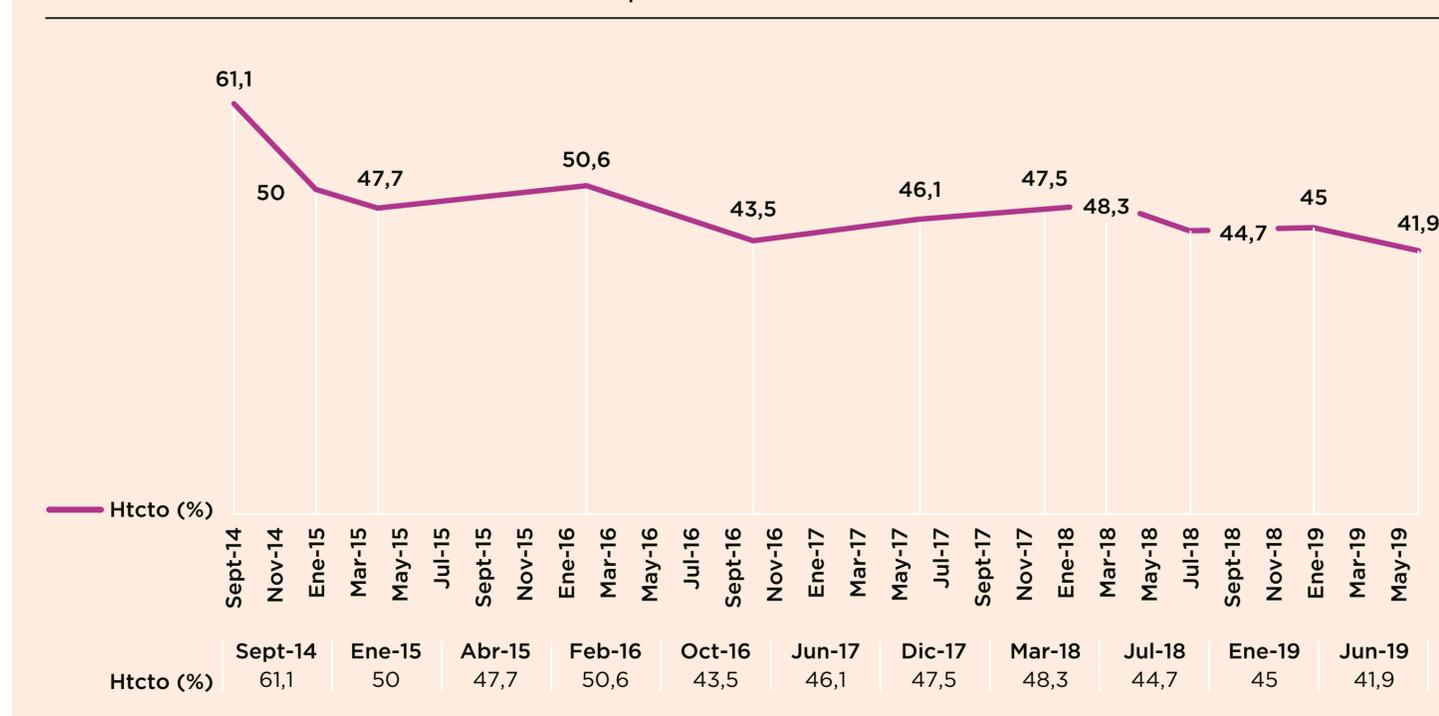
Los requerimientos de sangrías fueron de un mínimo de 3 anuales. En noviembre de 2017 se realizó una eritrocitoaféresis por mala tolerancia a la sangría previa (hipotensión y mareo).

La dosis de HU se mantuvo estable (1.000 mg diarios) porque las cifras de neutrófilos oscilaban entre $1,7 \times 10^9/l$ y $2,1 \times 10^9/l$.

En la revisión programada del 13/03/2018 el paciente refirió la aparición cada vez más frecuente de aftas orales recidivantes, tanto en la mucosa yugal como en la lengua, que le condicionaban la alimentación (**figura 2**).

Además, comentaba que había presentado dos mucositis por *Candida*, que le habían tratado en su centro de salud con fluconazol oral.

FIGURA 1 Evolución del hematocrito del paciente



Su estado general era regular, estaba terminando de pasar un proceso infeccioso de vías respiratorias altas. También refería algo más de prurito en el último mes. Manifestaba un correcto cumplimiento de la pauta de hidroxiurea.

Con estos datos se identificó al paciente como resistente/intolerante a hidroxiurea y se propuso un cambio de tratamiento citorreductor con un inhibidor de *JAK2* (ruxolitinib) en el contexto de un estudio observacional (CINC424BICO4). Las cifras del hemograma previo al inicio del tratamiento con ruxolitinib se muestran en la **tabla 2**.

Se le facilitó también una escala MPN-SAF-TSS 10, cuyo resultado se muestra en la **figura 3**.

El paciente inició el tratamiento con ruxolitinib a dosis de 10 mg/12 h el 24/4/18. Desde entonces, ha presentado buen estado general. No ha tenido nuevas aftas orales y mantiene un excelente control del hematocrito por debajo del 45% sin necesidad de nuevas sangrías. Hasta la fecha no ha presentado complicaciones infecciosas relevantes.

En la **figura 4** se presenta la valoración de la última escala MPN-SAF-TSS 10 realizada con fecha 7 de junio de 2019, tras 15 meses de tratamiento con el inhibidor de *JAK2*, y en la **tabla 3** se resumen los resultados del hemograma a los 6, 9 y 15 meses del tratamiento con ruxolitinib.

Tabla 2. Cifras del hemograma previo al inicio del tratamiento con ruxolitinib

| Parámetro | Valor del paciente | Rango de normalidad |
|--------------------|---------------------------|---------------------|
| Hematíes | 4,9 x 10 ¹² /l | 4,5 - 5,9 |
| Hemoglobina | 15,7 g/dl | 13 - 17,5 |
| Hematocrito | 49,5% | 38 - 50 |
| Leucocitos totales | 4,6 x 10 ⁹ /l | 4 - 11 |
| Plaquetas | 106 x 10 ⁹ /l | 150 - 400 |

Formulario de evaluación de síntomas de neoplasia mieloproliferativa
Puntuación total de los síntomas (MPN-SAF TSS)

Valore su fatiga (agotamiento, cansancio) rodeando con un círculo el número que mejor describa su PEOR grado de fatiga durante las últimas 24 horas

0 1 **2** 3 4 5 6 7 8 9 10
 (Sin fatiga) (La peor que se pueda imaginar)

Rodee con un círculo el número que describa cuánta dificultad ha tenido con cada uno de los siguientes síntomas durante la última semana

| | |
|---|--|
| Sentirse lleno enseguida al comer (saciedad precoz) | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Ausente) (La peor imaginable) |
| Molestias abdominales | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Ausentes) (Las peores imaginables) |
| Inactividad | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Ausente) (La peor imaginable) |
| Problemas de concentración (en comparación con antes del diagnóstico) | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Ausentes) (Los peores imaginables) |
| Sudores nocturnos | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Ausentes) (Los peores imaginables) |

Rodee con un círculo el número que describa cuánta dificultad ha tenido con cada uno de los siguientes síntomas durante la última semana

| | |
|---|---|
| Picor (prurito) | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Ausente) (El peor imaginable) |
| Dolor en los huesos (difuso, no dolor articular o artritis) | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Ausente) (El peor imaginable) |
| Fiebre (>37,8 °C o 100° F) | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Ausente) (La peor imaginable) |

Pérdida de peso involuntaria en los últimos 6 meses

0 **1** 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 (Ausente) (La peor imaginable)

FIGURA 3. Resultado de la MPN-SAF-TSS 10 (marzo de 2018).

**Formulario de evaluación de síntomas de neoplasia mieloproliferativa
Puntuación total de los síntomas (MPN-SAF TSS)**

Valore su fatiga (agotamiento, cansancio) rodeando con un círculo el número que mejor describa su PEOR grado de fatiga durante las últimas 24 horas

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
(Sin fatiga) (La peor que se pueda imaginar)

Rodee con un círculo el número que describa cuánta dificultad ha tenido con cada uno de los siguientes síntomas durante la última semana

| | |
|---|---|
| Sentirse lleno enseguida al comer (saciedad precoz) | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Ausente) (La peor imaginable) |
| Molestias abdominales | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Ausentes) (Las peores imaginables) |
| Inactividad | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Ausente) (La peor imaginable) |
| Problemas de concentración (en comparación con antes del diagnóstico) | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Ausentes) (Los peores imaginables) |
| Sudores nocturnos | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Ausentes) (Los peores imaginables) |

Rodee con un círculo el número que describa cuánta dificultad ha tenido con cada uno de los siguientes síntomas durante la última semana

| | |
|---|--|
| Picor (prurito) | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Ausente) (El peor imaginable) |
| Dolor en los huesos (difuso, no dolor articular o artritis) | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Ausente) (El peor imaginable) |
| Fiebre (>37,8 °C o 100° F) | 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (Ausente) (La peor imaginable) |

Pérdida de peso involuntaria en los últimos 6 meses

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
(Ausente) (La peor imaginable)

FIGURA 4. Resultado de la MPN-SAF-TSS 10 (junio de 2019).

Tabla 3. Evolución del hemograma del paciente postratamiento con ruxolitinib

| Parámetro | 6 meses | 9 meses | 15 meses |
|--------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Hematíes | 5 x 10 ¹² /l | 5,1 x 10 ¹² /l | 4,5 x 10 ¹² /l |
| Hemoglobina | 15 g/dl | 14,8 g/dl | 13,6 g/dl |
| Hematocrito | 45,6% | 45,4% | 42% |
| Leucocitos totales | 5,1 x 10 ⁹ /l | 7,2 x 10 ⁹ /l | 5,1 x 10 ⁹ /l |
| Plaquetas | 265 x 10 ⁹ /l | 285 x 10 ⁹ /l | 251 x 10 ⁹ /l |

Conclusión

La amplia mayoría de pacientes con PV se controlan de forma correcta con los algoritmos “clásicos”, empleando la hidroxiurea como primera opción de tratamiento citorreductor¹⁻³.

Según la literatura, en torno a un 15% de los pacientes con PV presenta intolerancia/resistencia a HU a lo largo de su evolución⁴.

Los efectos adversos mucocutáneos tras el tratamiento con HU son relativamente frecuentes, pero algunas toxicidades mucocutáneas, como la del caso que se presenta, son habitualmente poco valoradas; sin embargo, pueden llegar a condicionar de forma importante la calidad de vida de los pacientes^{5,6}.

Es de gran importancia identificar a pacientes resistentes o intolerantes a HU, ya que en éstos se concentrarán la mayoría de los eventos y presentan mayor morbimortalidad. Por este motivo, es necesario realizar una evaluación continua de los pacientes para detectar estos casos de resistencia/intolerancia³⁻⁹.

La respuesta al cambio en el tratamiento citorreductor es excelente, así como la tolerancia al mismo¹⁻⁹.

Bibliografía del caso

1. Barbui T, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018; 32(5): 1057-69.
2. Griesshammaer M, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. *Ann Hematol*. 2018; 97(9): 1591-600.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2018 - 28 de Julio 2017. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
4. Álvarez-Larrán A, et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2016; 172(5): 786-93.
5. Stegelmann F, et al. Hydroxyurea is associated with skin toxicity in myeloproliferative neoplasms: results from a prospective non-interventional study. EHA 2017. Abstract E1335.
6. Besses C, et al. How to Treat Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016; Suppl: S114-23.
7. Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncology*. 2015; Suppl.5; v85-99.
8. Barosi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010; 148(6): 961-3.
9. Barbui T, et al. White blood cell counts and thrombosis in polycythemia vera: a subanalysis of the CYTO-PV study. *Blood*. 2015; 126(4): 560-1.

Comentario de los revisores

La actividad antitumoral de la hidroxiurea (HU) se basa en la inhibición de la enzima ribonucleótido reductasa y, por lo tanto, en la inhibición de la síntesis de ADN, que afecta específicamente a la fase S del ciclo celular. Los efectos secundarios más comunes de la HU son la granulocitopenia, la anemia y las toxicidades mucocutáneas, especialmente después de un tratamiento prolongado. Otros efectos secundarios incluyen fatiga, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea o fiebre, que rara vez causan la interrupción del medicamento. Las alteraciones mucocutáneas durante el tratamiento con HU van desde las muy leves (hiperpigmentación, decoloración de las uñas, alopecia y descamación) a toxicidades graves o incómodas (úlceras, aftosis oral, erupciones similares a la dermatomiositis) que a menudo llevan a la discontinuación del fármaco. Por tanto, la piel y las mucosas constituyen una diana específica de toxicidad por la HU^{1,2}.

Un 9-12% de los pacientes con NMP que reciben tratamiento con HU desarrollan una toxicidad mucocutánea severa, sin diferencias observadas con respecto al tipo de NMP, características clínicas y el estado mutacional de *JAK2*¹⁻³. En un estudio¹ las úlceras de la piel representaron el 58,8% de la toxicidad mucocutánea grave. El 41,2% restante de las toxicidades estaba formado por complicaciones menos reconocidas, como la aftosis oral y otras toxicidades no ulcerativas. En ese mismo estudio se observó que las aftas orales eran una toxicidad temprana (con un tiempo medio desde el inicio de la HU de 2,1 meses).

El caso descrito por la Dra. Antelo hace referencia a una policitemia vera de riesgo alto vascular tratada en primera línea con HU. Desde el principio se asociaron flebotomías para el control del hematocrito, con algún episodio de tipo sincopal. También, después de 3 años de terapia, empezó con aftas bucales, con notable limitación para la alimentación, que obligaron a suspender la hidroxycarbamida.

La opción elegida como alternativa a la HU fue el ruxolitinib. Ruxolitinib es el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con resistencia o intolerancia a la HU. Esto se basa en los ensayos RESPONSE^{4,5}, avalado en las recomendaciones ELN⁶ y aprobado en ficha técnica. Coincidiendo con los datos de los ensayos RESPONSE, el control del hematocrito fue excelente sin necesidad de flebotomías, y sin toxicidades en las mucosas.

La mucositis oral fue el motivo principal para el cambio de HU a ruxolitinib en el caso presentado por la Dra. Antelo, pero probablemente no fue el único. Recordemos que el paciente precisaba flebotomías con una frecuencia de al menos 3 anuales, y que la tolerancia en algunos casos era mala. La necesidad de flebotomías con dosis de 2 g de HU o “con una frecuencia inaceptable” es otro criterio de resistencia/intolerancia^{7,8}. Además de la incomodidad o intolerancia a las flebotomías, hay que señalar que un estudio del grupo GEMFIN⁹ sugiere que los requerimientos de flebotomía en el paciente con HU podrían aumentar el riesgo de trombosis.

En conclusión, la toxicidad mucocutánea sintomática durante el tratamiento con HU es muy común, y además de las conocidas úlceras cutáneas, debemos presentar atención a otras como las aftas orales, a menudo infravaloradas por los médicos, pero que pueden causar una notable molestia para los pacientes. En casos severos de úlceras orales asociadas a la HU estaría indicado el cambio de fármaco citorreductor.

Dra. M^ª Teresa Gómez Casares

Dr. Manuel Mateo Pérez Encinas

| | | | | | | |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| INICIO DEL CASO | ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN | DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN | CONCLUSIÓN | BIBLIOGRAFÍA DEL CASO | COMENTARIO DE LOS REVISORES | PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|------------|-----------------------|------------------------------------|-----------------------------|

Bibliografía

1. Latagliata R, Spadea A, Cedrone M, Di Giandomenico J, De Muro M, Villivà N, Breccia M, Anaclerico B, Porrini R, Spirito F, Rago A, Avvisati G, Alimena G, Montanaro M, Andriani A; Gruppo Laziale SMPC Ph1 neg. Symptomatic mucocutaneoustoxicity of hydroxyurea in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: the Mister Hyde face of a safe drug. *Cancer*. 2012; 118(2): 404-9.
2. Madaan K, Kaushik D, Verma T. Hydroxyurea: a key player in cancer chemotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012; 12(1): 19-29.
3. Hernández-Boluda JC, Alvarez-Larrán A, Gómez M, Angona A, Amat P, Bellosillo B, Martínez-Avilés L, Navarro B, Teruel A, Martínez-Ruiz F, Besses C. Clinical evaluation of the European LeukaemiaNet criteria for clinicohaematological response and resistance/intolerance to hydroxycarbamide in essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2011; 152(1): 81-8.
4. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Eng J Med*. 2015; 372: 426-35.
5. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, Callum J, Vannucchi AM, Sivgin S, Bensasson C, Khan M, Mounedji N, Saydam G. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(1): 88-99.
6. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi A et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018; 32: 1057-69.
7. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European leukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. 2010; 148(6): 961-3.
8. McMullin, Wilkins B, Harrison C. Management of polycythaemia vera: a critical review of current data. *Br J Haematol*. 2016; 172: 337-49.
9. Alvarez-Larrán A, Pérez-Encinas M, Ferrer-Marín F, Hernández-Boluda JC, Ramírez MJ, Martínez-López J, Magro E, Cruz Y, Mata MI, Aragües P, Fox ML, Cuevas B, Montesdeoca S, Hernández-Rivas JA, García-Gutiérrez V, Gómez-Casares MT, Steegmann JL, Durán MA, Gómez M, Kerguelen A, Bárez A, García MC, Boqué C, Raya JM, Martínez C, Albors M, García F, Burgaleta C, Besses C; Grupo Español de Neoplasias Mieloproliferativas Filadelfia Negativas. Risk of thrombosis according to need of phlebotomies in patients with polycythemia vera treated with hydroxyurea. *Haematologica*. 2017; 102(1): 103-9.

PREGUNTA 1

¿Cuál es el criterio de recomendación de citorreducción y qué debe hacerse con la antiagregación, según las guías vigentes en PV?

A. Se debe citorreducir si presenta un riesgo IPSET intermedio o alto, y quitar la antiagregación.

B. Se debe citorreducir si es mayor de 60 años o con trombosis previa, y mantener la antiagregación (salvo contraindicación médica).

C. Se debe citorreducir si es mayor de 60 años y con trombosis previa, y quitar la antiagregación.

PREGUNTA 2

¿Qué es verdadero respecto a la escala MPN-SAF TSS?

A. Sólo está validada para ensayos clínicos en un ámbito investigacional.

B. Sólo está validada para pacientes de lengua inglesa.

C. Está validada para uso clínico y para ser usada en castellano.

PREGUNTA 3

La intolerancia a la hidroxiurea más frecuente es:

A. La toxicidad mucocutánea.

B. La agranulocitosis.

C. La fiebre asociada a la hidroxiurea.

PREGUNTA 4

En un paciente con HU y flebotomías frecuentes se debe considerar:

A. Es importante comprobar si se está consiguiendo un control efectivo del Htc<45%.

B. No hay que hacer nada: es mejor usar una dosis muy baja de HU para evitar toxicidades y hacer flebotomías si el paciente presenta un Htc>45% en cada control.

C. No hay que hacer nada, siempre que el HCT se mantenga por debajo del 50%.

Bibliografía de la autoevaluación

1. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, Verstovsek S, Mesa R, Kiladjan JJ, Hehlmann R, Reiter A, Cervantes F, Harrison C, Mc Mullin MF, Hasselbalch HC, Koschmieder S, Marchetti M, Bacigalupo A, Finazzi G, Kroeger N, Grieshammer M, Birgegard G, Barosi G. Philadelphia chromosome- negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018; 32(5): 1057-69.
2. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjan JJ, Slot S, Zweegman S, te Boekhorst PA, Commandeur S, Schouten HC, Sackmann F, Kerguelen Fuentes A, Hernández-Maraver D, Pahl HL, Grieshammer M, Stegelmann F, Doehner K, Lehmann T, Bonatz K, Reiter A, Boyer F, Etienne G, Ianotto JC, Ranta D, Roy L, Cahn JY, Harrison CN, Radia D, Muxi P, Maldonado N, Besses C, Cervantes F, Johansson PL, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, Passamonti F, Andreasson B, Ferrari ML, Rambaldi A, Samuelsson J, Birgegard G, Tefferi A, Mesa RA. Incluir el título del artículo. *J Clin Oncol*. 2012; 20;30(33):4098-103.
3. Alvarez-Larrán A, Kerguelen A, Hernández-Boluda JC, Pérez-Encinas M, Ferrer-Marín F, Báñez A, Martínez-López J, Cuevas B, Mata MI, García-Gutiérrez V, Aragües P, Montesdeoca S, Burgaleta C, Caballero G, Hernández-Rivas JA, Durán MA, Gómez-Casares MT, Besses C; Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN). Frequency and prognostic value of resistance/ in-tolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2016;172(5):786-93.
4. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, De Stefano V, Elli E, Iurlo A, Latagliata R, Lunghi F. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368:22-33.



FICHA TÉCNICA JAKAVI®



Ver Ficha Técnica Jakavi®

PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Reembolsado por el SNS, con dispensación limitada, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales. PVLn Jakavi 5 mg 56 comprimidos: 1.791,66 €. PVLn Jakavi 10 mg 56 comprimidos: 3.583,33 €. PVLn Jakavi 15 mg 56 comprimidos: 3.583,33 €. PVLn Jakavi 20 mg 56 comprimidos: 3.583,33 €. La información detallada en este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/en>.

