

## CASO CLÍNICO 5

# Mielofibrosis con dependencia transfusional en tratamiento con ruxolitinib y eritropoyetina

Dr. Adrián Segura Díaz | Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

*Paciente mujer de 80 años de edad, remitida desde atención primaria por morfología sugestiva de neoplasia mieloproliferativa (NMP) en un frotis de sangre periférica.*



## Anamnesis

### Antecedentes personales

Alérgica a penicilina y sulfamidas. No hábitos tóxicos.

Hepatitis en la infancia. Diabetes *mellitus* tipo 2 controlada con dieta. Hipertensión arterial en tratamiento antihipertensivo.

Intervenciones quirúrgicas: faucectomía bilateral, apendicectomía y recambio de prótesis de rodilla derecha.

### Tratamiento actual

Ácido acetilsalicílico, hidroclorotiazida, mirtazapina, omeprazol, paracetamol y zolpidem.

### Enfermedad actual

La paciente refería clínica progresiva en el último año de astenia, anorexia y diaforesis intermitente, con empeoramiento en los últimos meses. Comentaba la reciente aparición de “calambres” nocturnos y aumento del ritmo deposicional (de consistencia normal).

## Exploración física

Paciente consciente y orientada. Ligera palidez cutánea. Eupneica en reposo. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones relevantes. A la exploración de abdomen se palpaba una esplenomegalia de 7 traveses de dedo. No presencia de adenopatías cervicales, supraclaviculares ni inguinales.



## Exploraciones complementarias

### Analítica de sangre

Bioquímica: glucosa: 95 mg/dl (VN: 70-110); urato: 6,26 mg/dl (VN: 2,40-5,70); creatinina (enzimática): 0,96 mg/dl (VN: 0,40-0,95); **lactato deshidrogenasa (LDH): 778 U/l (VN: 10-250)**; haptoglobina: 168,00 mg/dl (VN: 30,00-200,00); ferritina: 41,80 ng/ml (VN: 25,00-300,00); eritropoyetina: 117,00 mU/ml (VN: 4,30-29,00); ácido fólico: 4,42 ng/ml (VN: 2,76-20,00); vitamina B<sub>12</sub>: 248,00 pg/ml (VN: 200,00-931,00); colesterol: 192 mg/dl (VN: 120-200); triglicéridos: 96 mg/dl (VN: 35-150); aspartato aminotransferasa (AST): 24,00 U/l (VN: 0,00-33,00); alanina aminotransferasa (ALT): 6,00 U/l (VN: 0,00-32,00); gamma glutamil transferasa (GGT): 21 U/l (VN: 5-36); fosfatasa alcalina: 71 U/l (VN: 35-104).

Hemograma: leucocitos:  $5,84 \times 10^3/\mu\text{l}$  (VN: 3,00-12,00); neutrófilos:  $3,19 \times 10^3/\mu\text{l}$  (VN: 1,50-10,00); **hemoglobina: 9,76 g/dl (VN: 12,00-17,00)**; VCM: 92,20 fl (VN: 80,00-98,00); ADE: 19,30% (VN: 10,50-14,50); plaquetas:  $191,00 \times 10^3/\mu\text{l}$  (VN: 120,00-450,00).

Inmunoematología: test de Coombs directo negativo.

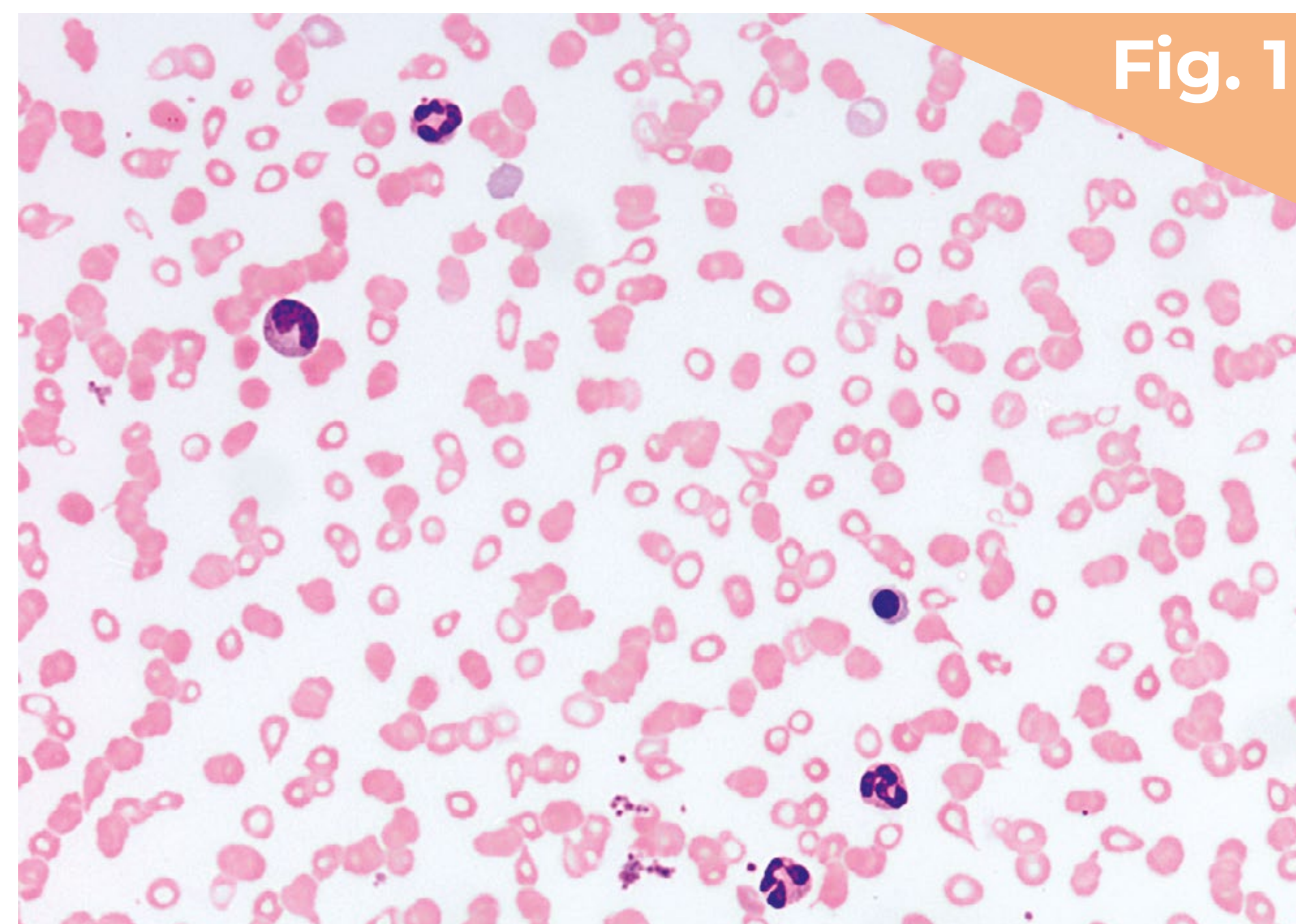
### Frotis de sangre periférica

Fórmula leucocitaria: neutrófilos: 38%; bandas 10%; metamielocitos 8%; mielocitos 2%; eosinófilos 2%; linfocitos 40%.

Serie roja: anisopoiquilocitosis, dacriocitos, policromasia y presencia de eritroblastos. Serie plaquetar: plaquetas de morfología displásica y presencia de pequeños agregados de plaquetas (figura 1).

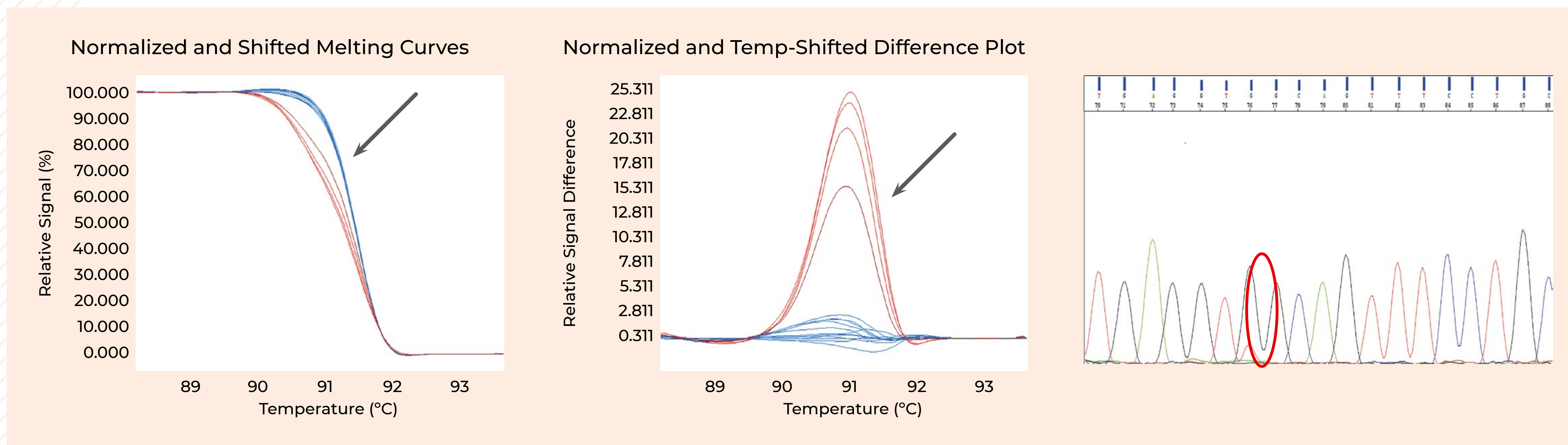
### Citogenética

Cariotipo no realizado por la presencia de un aspirado medular seco.



**Frotis de sangre periférica. Se observan neutrófilos, bandas, eritroblastos y dacriocitos. También se observan pequeños agregados de plaquetas.**





**FIGURA 2.** En las figuras superiores se observa la mutación de MPL positiva (señalada con flechas) realizada por técnica de *High Resolution Melt* (HRM). En la figura inferior se observa dicha mutación por técnica de secuenciación tipo Sanger. El lugar de la mutación está señalado con un círculo rojo.

## Biología molecular

JAK2V617F: negativo; CALR exón 9: negativo; **MPL exón 10: positivo (W515L) (figura 2).**

**Panel mieloide:** SRSF2 exón 1: negativo; SF3B1 exón 12-16: negativo; U2AF1 exón 2 y 3: negativo; ASXL1: negativo.

## Aspirado de médula ósea

Aspirado medular seco.



### Biopsia de médula ósea

La biopsia mostraba una médula ósea ligeramente hiper celular, con presencia de células de las tres series hematopoyéticas, con hallazgos compatibles con neoplasia mieloproliferativa crónica tipo mielofibrosis primaria. Fibrosis grado MF-2 de la clasificación de la OMS (figuras 3 y 4).

### Ecografía abdominal

El informe reflejaba una **esplenomegalia de 15,2 cm de diámetro máximo interpolar**, identificando una lesión focal sólida homogéneamente hipoecoica, redondeada, bien delimitada, de 2 cm de diámetro máximo, indeterminada. Hígado de tamaño, morfología y ecoestructura conservada, no objetivando lesiones focales en los segmentos explorables del parénquima hepático. Páncreas (parcialmente visualizado), vesícula biliar (no distendida, de paredes finas, alitiásica), vía biliar intra y extra hepática (no dilatadas), eje espleno portal (calibre normal y flujo hepatopetal), aorta (algo ateromatosa, no aneurismática) y retroperitoneo vascular explorable sin otras alteraciones relevantes.

Ambos riñones eran de tamaño, morfología y ecoestructura conservados, sin signos de uropatía obstructiva. Quiste parapiélico en el grupo calicial inferior renal izquierdo, de 2,1 cm de diámetro máximo.

Vejiga urinaria moderadamente replecionada, de morfología normal, permitía la visualización de un útero en anteversión sin alteraciones groseras.

Anejos no visualizados. No se visualizaba líquido libre ni colecciones intraabdominales.

Resto del barrido ecográfico grosero intestinal, incluyendo el marco colónico explorable, no mostraba otras alteraciones morfológicas significativas.

Impresión diagnóstica: esplenomegalia con lesión focal esplénica indeterminada.

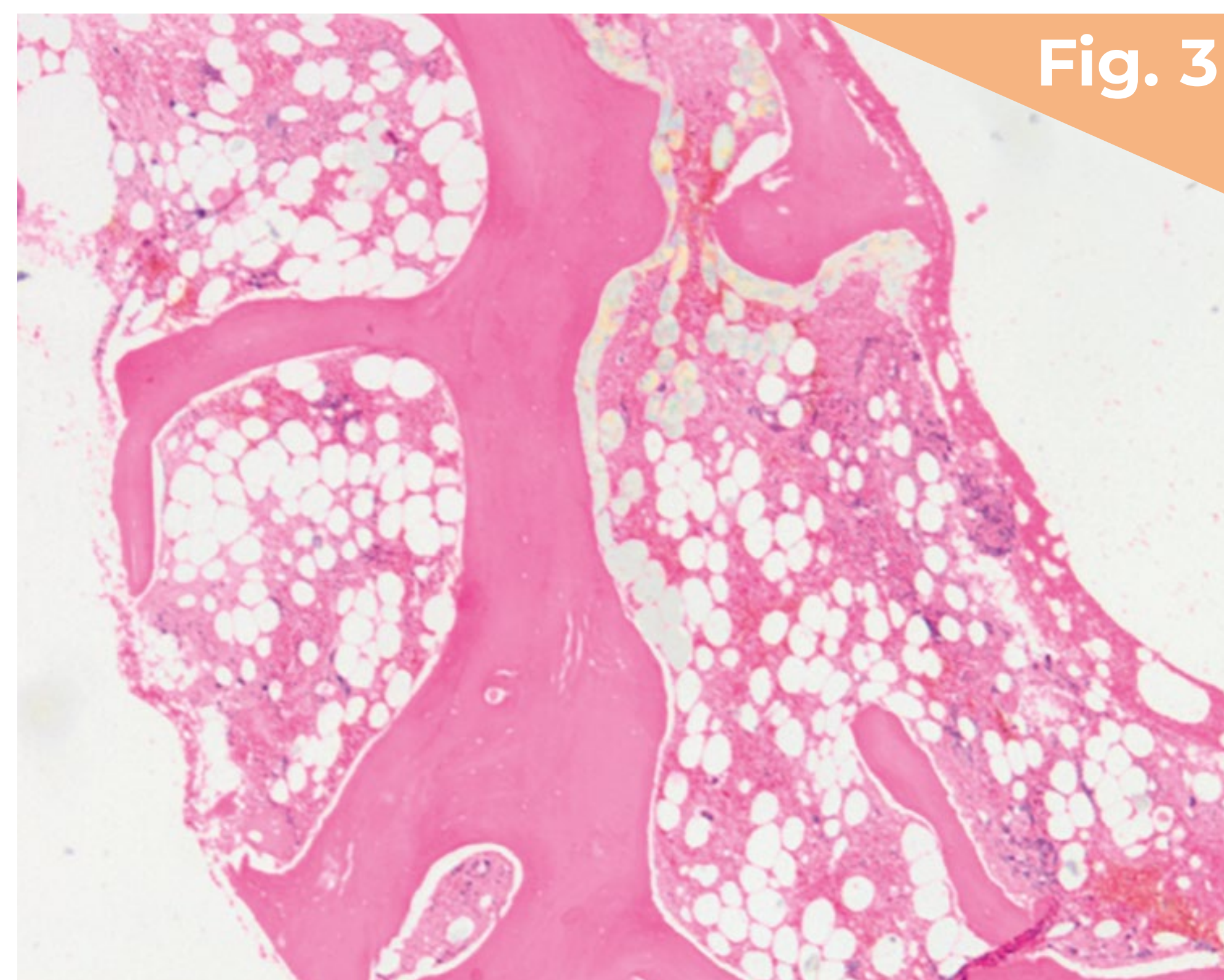


Imagen de la biopsia de médula ósea (tinción con hematoxilina-eosina).

INICIO DEL CASO	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA	<b>EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS</b>	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--------------------------------	--------------------------------------	-------------------------	------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------



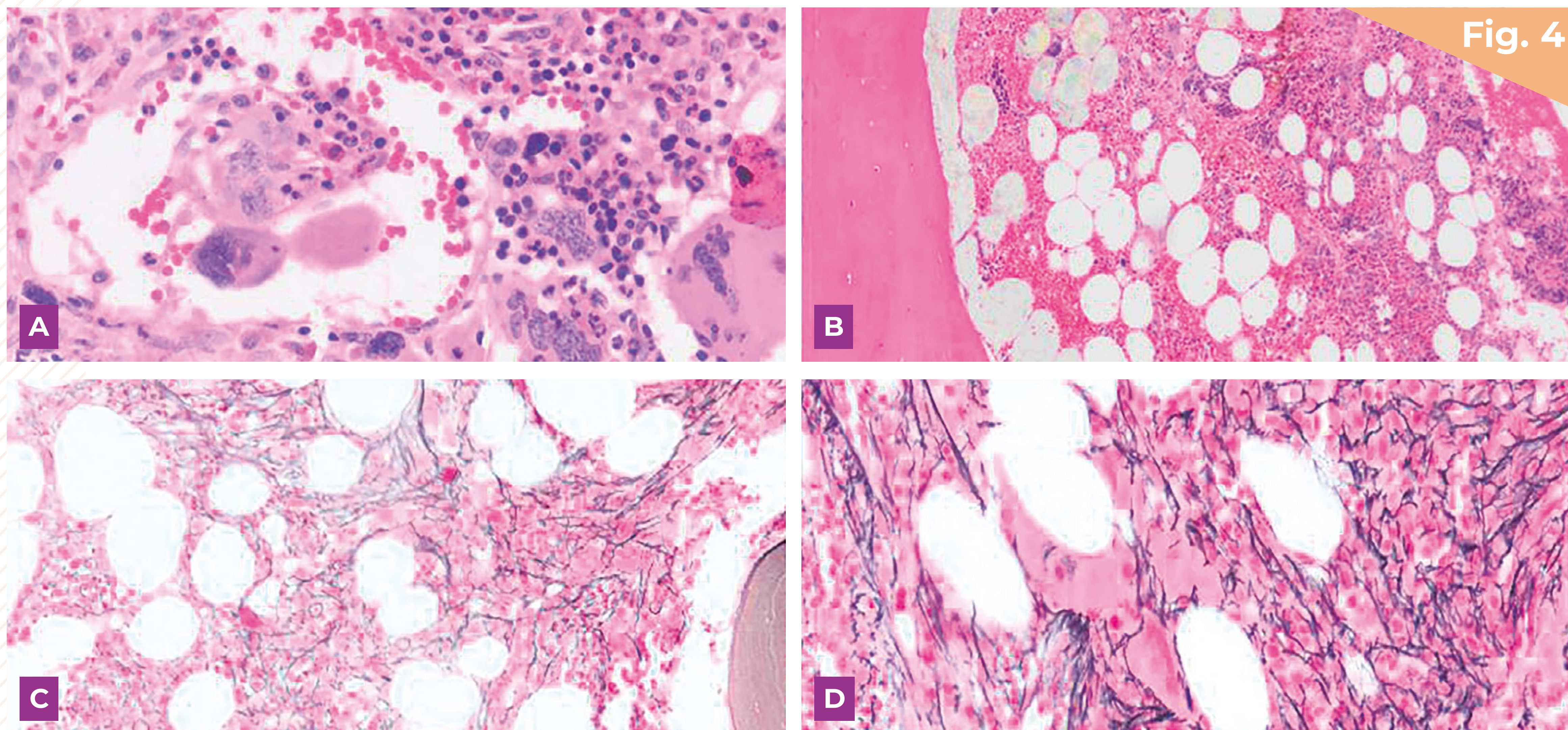


Fig. 4

**Descripción microscópica:** la muestra corresponde a médula ósea, que presenta su arquitectura alterada. El hueso trabecular es hiperplásico, con engrosamiento irregular de las trabéculas y presencia de múltiples líneas cementantes. La celularidad global es megacariocítica, que presenta numerosas células, preferentemente grandes, con núcleos hiperlobulados, con frecuencia bulbosos e hiper cromáticos, a veces desnudos, y gran tendencia a formar agregados compactos, tanto en disposición paratrabecular como en el interior de sinusoides, que suelen encontrarse dilatados. La serie roja presenta nidos eritroides en los que parecen reconocerse algunos elementos megaloblastoides. La serie blanca muestra signos de maduración. No existe incremento relevante en la expresión de CD34. Con técnica de plata, la trama de reticulina muestra un intenso refuerzo, con presencia de fibrosis colagénica inicial. **A:** Técnica hematoxilina-eosina, imagen aumentada x40. **B:** Técnica hematoxilina-eosina, imagen aumentada x10. **C:** Tinción de reticulina, imagen aumentada x10. **D:** Tinción de reticulina, imagen aumentada x20.

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



## Diagnóstico

Se diagnosticó a la paciente de **mielofibrosis primaria con IPSS alto riesgo (edad >65 años, Hb <10 g/dl y síntomas constitucionales)** (DIPSS riesgo intermedio-2).

**Tratamiento inicial:** la paciente inició tratamiento con ruxolitinib a dosis de 5 mg/12 h.

## Evolución

En agosto de 2016 se decidió iniciar tratamiento con ruxolitinib a dosis de 5 mg/12 h por la anemia de la paciente, con la finalidad de ir subiendo la dosis a media que las condiciones lo permitieran. La paciente presentaba buena tolerancia al fármaco, con mejoría de la astenia, y sudoración profusa con ligero aumento de peso. Por persistencia de la anorexia tras 1 mes de tratamiento, se decidió aumentar la dosis de ruxolitinib a 10 mg/12 h. Durante el seguimiento, en octubre de este mismo año se objetivó una anemia sintomática de 6,9 g/dl de hemoglobina, que precisó transfusión de 2 concentrados de hematíes. Se decidió consecuentemente un descenso de dosis hasta 5 mg/12 h.

A finales de noviembre de 2016 precisó una nueva transfusión de hematíes, por lo que se determinaron los niveles de eritropoyetina endógena (EPO), encontrándose un valor de 600 U/l). A pesar de este hallazgo, se inició tratamiento con epoetina beta, 30.000 UI/semana, con mejoría, sin necesidad de una nueva transfusión durante al menos 6-8 semanas. A finales de enero de 2017 se aumentó la dosis a 60.000 UI/semana (30.000 UI, 2 veces por semana). Preciso nuevas transfusiones en marzo, septiembre y diciembre de 2017.

A finales de diciembre de 2017 se aumentó el ruxolitinib a 10 mg/12 h, con mejoría posterior de la anorexia y la astenia, aumento de peso y desaparición de la sudoración. Tres meses más tarde precisó un nuevo aumento de dosis de epoetina a 90.000 UI/semana (3 veces por semana), debido a la persistencia de la anemia y al requerimiento transfusional.

En octubre de 2018 la paciente presentó una sepsis de origen urinario (secundaria a *Escherichia coli* multisensible), con ingreso hospitalario para tratamiento antibiótico endovenoso. Durante este ingreso se suspendió el tratamiento con ruxolitinib, y precisó transfusión de hasta 4 concentrados de hematíes.

Continuó en seguimiento tras el ingreso, reanudando nuevamente el tratamiento con ruxolitinib, y EPO 3 veces por semana. También inició tratamiento quelante en febrero del 2019 por hiperferritinemia, secundaria a los requerimientos transfusionales, con mejoría de la ferritina.

INICIO DEL CASO	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	<b>DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN</b>	CONCLUSIÓN	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--------------------------------	-------------------------------	--------------------------------	------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------

Desde entonces hasta el momento actual (última visita el 18/06/2019) no ha precisado nuevas transfusiones. En la **figura 5** se muestra la evolución de las cifras de Hb desde el diagnóstico hasta la última visita.

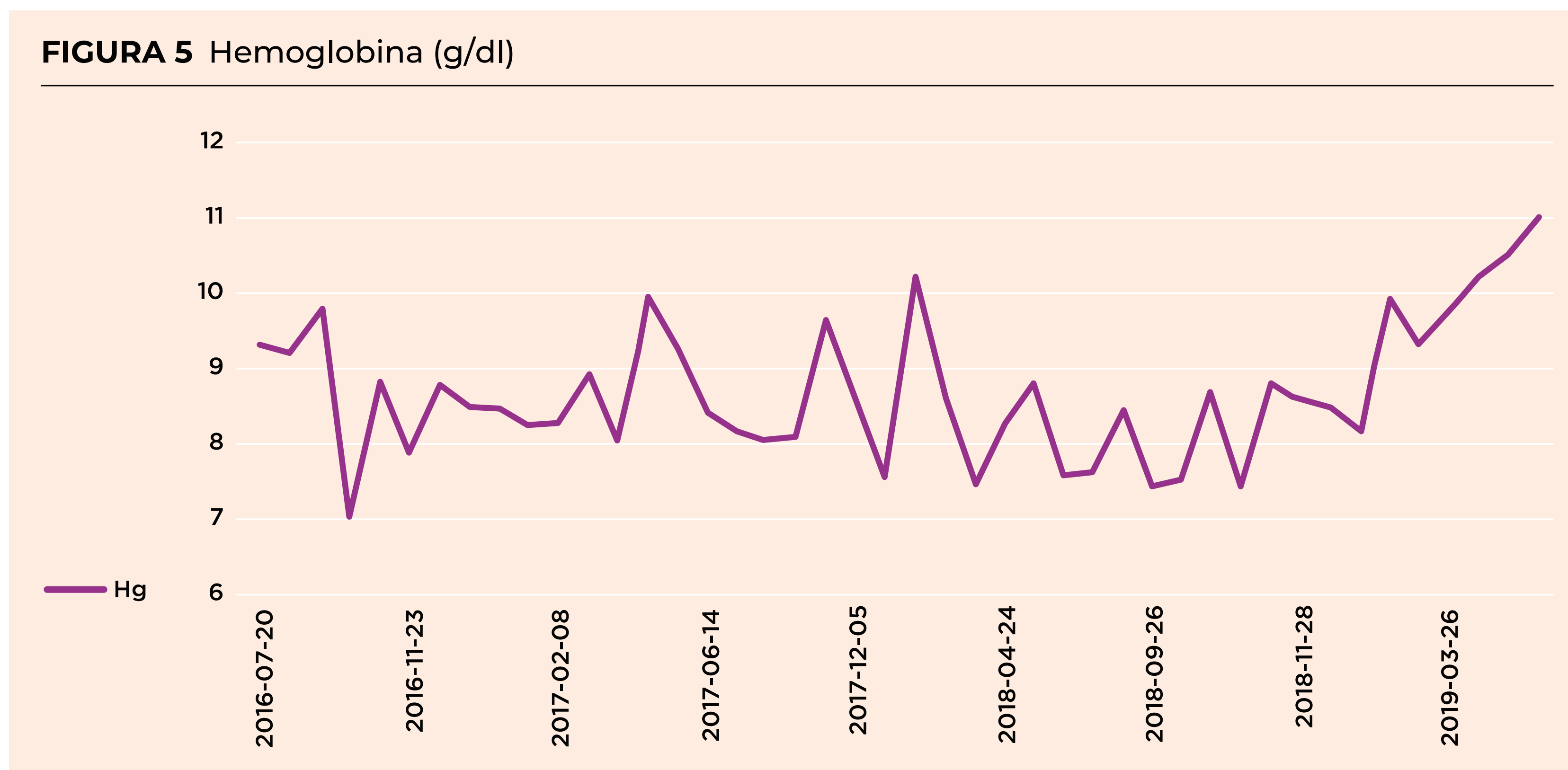
Última analítica: leucocitos:  $8,01 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; neutrófilos:  $4,11 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; linfocitos:  $2,76 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; monocitos:  $1,04 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; eosinófilos:  $0,07 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; **hemoglobina: 11,00 g/dl**; plaquetas:  $143,00 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Ferritina: 957 ng/ml, cuando la previa al tratamiento quelante era de 1.700 ng/ml.

Ecografía de abdomen (mayo de 2019): **esplenomegalia de 12 cm** de distancia interpolar, sin lesiones focales ni signos de circulación colateral periesplénica.

En resumen, tras los cambios en el tratamiento la paciente presenta mejoría de la astenia y la anorexia, junto con una reducción de la esplenomegalia de un 21%. En los últimos 6 meses la paciente no ha precisado nuevas transfusiones. Actualmente presenta una Hb de 11 g/dl. Probablemente, si se hubiese iniciado antes el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyetina, hubiese permitido dosis más altas de ruxolitinib y así se hubiera alcanzado una mejor respuesta.

Como tratamiento actual, la paciente toma ruxolitinib a dosis de 10 mg/12 h y se ha disminuido la epoetina a 2 veces por semana.

**FIGURA 5** Hemoglobina (g/dl)



INICIO DEL CASO	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	<b>DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN</b>	CONCLUSIÓN	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--------------------------------	-------------------------------	--------------------------------	------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------



## Conclusión

La mielofibrosis (MF) es una enfermedad perteneciente al grupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas filadelfia negativas (NMPc:Ph-). Se caracteriza por una hematopoyesis extramedular secundaria a una ocupación de tejido conectivo en la médula ósea. En esta enfermedad destaca la mutación en genes *driver* como son *JAK*, *CARL* y *MPL*.

Actualmente, el ruxolitinib, un inhibidor de *JAK*, es la terapia de referencia en pacientes con MF sintomática<sup>1-3</sup>. Debido a su acción, un 40% de los pacientes presenta anemia como efecto secundario, afectando así a la tolerabilidad del mismo y a su dosis más eficaz. Inicialmente, en el estudio COMFORT-I se desaconsejó el uso de agentes estimulantes de la eritropoyetina (AEE), pero tras el conocimiento del fármaco y, probablemente desencadenado por la obligación de suspensión de éste debido a la anemia, existen varios estudios publicados del uso de AEE en pacientes con MF. En estos estudios se ha visto una respuesta a los AEE de alrededor del 50%, sin afectar a la eficacia del ruxolitinib (reducciones de la esplenomegalia sobre el 78%, similares a la bibliografía)<sup>4,5</sup> y sin eventos trombóticos durante el tratamiento con AEE. En dichos estudios la supervivencia general fue similar a la de COMFORT<sup>6,7</sup>. Paralelamente, en el estudio de Hernández-Boluda en 2016 la respuesta a los AEE se asoció con una tendencia hacia una mejor supervivencia<sup>4</sup>.

Los niveles de eritropoyetina endógena (EPO) pueden ayudar a predecir la respuesta a los AEE. En algunos estudios los niveles de EPO <125 U/l fueron un predictor estadísticamente significativo, con respuestas de alrededor del 60% frente a un 20% en el paciente con EPO >125 U/l<sup>4,5</sup>.

En conclusión, el tratamiento con AEE podría solventar el problema de la anemia, o reducir el régimen transfusional en las 12-24 semanas tras el inicio con ruxolitinib. Esto permite una mayor tolerabilidad del fármaco a dosis más eficaces, con la consecuente mejoría de los síntomas. El tratamiento con AEE debería iniciarse de manera precoz, dado que la mayoría de los pacientes presentan anemia antes del inicio del tratamiento, para así poder iniciar a dosis más altas o alcanzar dosis plenas más precozmente.

Es preciso mantener el tratamiento el tiempo suficiente (8-12 semanas), e incluso aumentar la dosis, antes de decidir suspender los AEE por falta de respuesta.

INICIO DEL CASO	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	<b>CONCLUSIÓN</b>	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--------------------------------	-------------------------------	-------------------------	-------------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------



## Bibliografía del caso

1. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger M, Miller C, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner E, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Koumenis IL, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(9): 799-807.
2. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger MW, Miller CB, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner EO, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Vaddi K, Erickson-Viitanen S, Sun W, Sandor V, Kantarjian HM. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2013; 98(12): 1865-71.
3. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger MW, Miller CB, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner EO, Lyons RM, Raza A, Vaddi K, Sun W, Peng W, Sandor V, Kantarjian H; COMFORT-I investigators. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2015; 100(4): 479-88.
4. Hernández-Boluda JC, Correa JG, García-Delgado R, Martínez-López J, Álvarez-Larran A, Fox ML, García-Gutiérrez V, Pérez-Encinas M, Ferrer-Marín F, Mata-Vázquez MI, Raya JM, Estrada N, García S, Kerguelen A, Duran MA, Albors M, Cervantes F. Predictive factors for anaemia response to erythropoiesis stimulating agents in myelofibrosis. *European Journal of Haematology*. 2016; 98: 407-14.
5. Crisà E, Cilloni D, Elli EM, Martinelli V, Palumbo GA, Pugliese N, Beggiato E, Frairia C, Cerrano M, Lanzarone G, Marchetti M, Mezzabotta M, Boccadoro M, Ferrero D. The use of erythropoiesis stimulating agents is safe and effective in the management of anaemia in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib. *Br J Haematol*. 2018; 182(5): 701-4.
6. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, Cervantes F, Jones MM, Sun K, McQuitty M, Stalbovskaya V, Gopalakrishna P, Barbui T; on behalf of the COMFORT-II Investigators. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016; 30: 1701-7.
7. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, Deininger MW, Miller CB, Silver RT, Talpaz M, Winton EF, Harvey JH Jr, Arcasoy MO, Hexner EO, Lyons RM, Paquette R, Raza A, Jones M, Kornacki D, Sun K, Kantarjian H; COMFORT-I investigators. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol*. 2017; 10(1): 55.



## Comentario de los revisores

La anemia en la mielofibrosis es multifactorial, influyendo la fibrosis, la hematopoyesis extramedular, el secuestro esplénico, el aumento del volumen plasmático, la inflamación, los sangrados y las terapias<sup>1,2</sup>.

Ruxolitinib es casi siempre el tratamiento farmacológico de elección en el paciente con mielofibrosis que se presenta con gran esplenomegalia y síntomas en base a los ensayos COMFORT-I y COMFORT-II<sup>3-7</sup>. Sin embargo, ruxolitinib no está exento de efectos adversos, siendo la anemia y la trombopenia los más importantes. El inicio de tratamiento con ruxolitinib se asocia a un descenso de la hemoglobina entre 1 y 3 g/dl hasta la semana 12, lo cual es clínicamente relevante, sobre todo en pacientes que basalmente tenían valor de hemoglobina menor de 10 g/dl. Por ello, algunos pacientes pueden volverse dependientes de transfusiones después de iniciar la terapia con ruxolitinib. A partir de la semana 12 la hemoglobina empieza a aumentar para alcanzar lentamente un valor casi igual al basal. El recuento de plaquetas baja aproximadamente un 40% en las primeras 8 semanas y luego se estabiliza; por este motivo se recomienda reducir la dosis inicial de ruxolitinib en pacientes con recuento basal de plaquetas  $\leq 200,000/\mu\text{l}$ . En cambio, la ficha técnica no indica ajustes de la dosis de ruxolitinib en base a la hemoglobina, salvo grados muy severos de anemia con compromiso vital.

El efecto mielosupresor de ruxolitinib es previsible por su mecanismo de acción, a través de la inhibición de *JAK2* implicada en la eritropoyesis y trombopoyesis<sup>8</sup>, y por ello aparentemente difícil de solucionar. Es muy importante conocer el efecto de ruxolitinib sobre la hemoglobina y tomar medidas preventivas, especialmente en pacientes con comorbilidad cardiovascular. La principal medida es un control estrecho de las citopenias durante los primeros 3 meses, el apoyo transfusional y el ajuste de la dosis de ruxolitinib en base al recuento de plaquetas. El paciente debe ser informado del probable empeoramiento de la anemia al inicio de la terapia con ruxolitinib y sobre la posibilidad de necesitar transfusiones de hematíes. Estudios retrospectivos sugieren que los agentes eritropoyéticos son efectivos y seguros en la mielofibrosis<sup>9,10</sup>. El nivel basal de eritropoyetina  $< 125 \text{ U/l}$  y la independencia transfusional son factores predictivos de una respuesta a la eritropoyetina<sup>9,10</sup>. Aunque la experiencia publicada es todavía limitada, no parece que el tratamiento con ruxolitinib afecte negativamente a la respuesta a los agentes eritropoyéticos. A la espera de resultados del ensayo Ruxo-EPO (NCT03208803), es razonable iniciar la EPO de modo simultáneo con ruxolitinib, sobre todo en pacientes con Hb basal menor de 10 g/dl o lo más precoz posible antes de la dependencia transfusional. Otra estrategia en ensayo es el inicio de ruxolitinib a dosis bajas para luego escalar en función de la respuesta (ensayo REALISE INC424A2411). El descenso de la hemoglobina secundario a ruxolitinib es clínicamente relevante para el manejo de los pacientes, pero no parece tener un efecto adverso sobre la supervivencia<sup>11,12</sup>.

El caso presentado por el doctor Segura tiene varios datos que nos parecen reseñables. En primer lugar, aborda el problema más frecuente en el manejo de los pacientes con mielofibrosis que es la anemia, propia de la patología y agravada por ruxolitinib. La estrategia inicial de los autores para evitar el empeoramiento de la anemia fue la opción de inicio a dosis bajas de ruxolitinib. Es una estrategia recomendada por algunos expertos, pero como ya se comentó antes, todavía no se dispone de estudios prospectivos para poder hacer recomendaciones. El caso del doctor Segura tampoco permite sacar conclusiones favorables sobre la utilidad de esta

INICIO DEL CASO	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	<b>COMENTARIO DE LOS REVISORES</b>	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--------------------------------	-------------------------------	-------------------------	------------	-----------------------	------------------------------------	-----------------------------



estrategia, pues la paciente inició una dependencia transfusional a pesar de iniciar a dosis de solo 5 mg BID. En cualquier caso, es una estrategia razonable si no se olvida el objetivo principal del tratamiento con ruxolitinib, que es la respuesta esplénica y la mejoría de la sintomatología. Por ello, la dosis de ruxolitinib debería incrementarse progresivamente hasta conseguir el objetivo.

La segunda estrategia adoptada en el caso que comentamos fue asociar eritropoyetina. Por desgracia, los ensayos COMFORT<sup>3,4</sup> desaconsejaron el uso de agentes eritropoyéticos, lo cual ha limitado el conocer el valor de estos fármacos en el paciente tratado con ruxolitinib. Ya se mencionaron los datos de estudios retrospectivos que muestran alta tasa y duración de la respuesta en pacientes con mielofibrosis con o sin terapia con ruxolitinib, siendo el nivel de EPO y la dependencia transfusional los principales factores predictivos<sup>9,10</sup>. En este momento nos parece la estrategia más segura y eficaz para el manejo de la anemia a la espera de ensayos en marcha.

La transfusión de hematíes es inevitable en la mayoría de los pacientes con mielofibrosis, con o sin ruxolitinib. Dado que la supervivencia de los pacientes es relativamente prolongada, parece plenamente justificado el control de la sobrecarga férrica. Este aspecto fue correctamente abordado en el caso clínico, mediando el uso de un agente quelante oral. Queremos llamar la atención acerca de que la respuesta eritroide coincidió con el inicio de la quelación. Varios casos similares están descritos en la literatura, tanto en la mielofibrosis como en el SMD<sup>13</sup>, pero no se ha realizado ningún estudio prospectivo que nos permita conocer la frecuencia y magnitud de este efecto.

*Dra. M<sup>a</sup> Teresa Gómez Casares*

*Dr. Manuel Mateo Pérez Encinas*

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



## Bibliografía

1. Naymagon L, Mascarenhas J. Myelofibrosis-Related Anemia: Current and Emerging Therapeutic Strategies, HemaSphere. 2017; 1(1): e1.
2. Vainchenker W, Favale F. Myelofibrosis, JAK2 inhibitors and erythropoiesis. Leukemia. 2013; 27(6): 1219-23.
3. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo- controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. New Engl J Med. 2012; 366: 799-807.
4. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. New Engl J Med. 2012; 366: 787-98.
5. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ et al. COMFORT-II investigators. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. Blood. 2013; 122(25): 4047-53.
6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. Haematologica. 2015; 100(4).
7. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. Leukemia. 2016; 30: 1701-7.
8. Vainchenker W, Leroy E, Gilles L, et al. JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders. F1000Res. 2018; 7: 82.
9. Hernández-Boluda JC, Correa JG, García-Delgado R, et al. Predictive factors for anemia response to erythropoiesis-stimulating agents in myelofibrosis. Eur J Haematol. 2017; 98(4): 407-14.
10. Crisà E, Cilloni D, Elli EM, Martinelli V, Palumbo GA, Pugliese N, Beggiato E, Frairia C, Cerrano M, Lanzarone G, Marchetti M, Mezzabotta M, Boccadoro M, Ferrero D. The use of erythropoiesis stimulating agents is safe and effective in the management of anaemia in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib. Br J Haematol. 2018; 182(5): 701-4.
11. Al-Ali HK, Stalbovska V, Gopalakrishna P, et al. Impact of ruxolitinib treatment on the hemoglobin dynamics and the negative prognosis of anemia in patients with myelofibrosis. Leuk Lymphoma. 2016; 57(10): 2464-7.
12. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. J Hematol Oncol. 2017; 10(1): 156.
13. Piro E, Lentini M, Levato L, Russo A, Molica S. Sustained Erythroid Response in a Patient with Myelofibrosis Receiving Concomitant Treatment with Ruxolitinib and Deferasirox. Chemotherapy. 2018; 63(2): 107-10.



## PREGUNTA 1

---

### Sobre el uso de eritropoyetinas en pacientes de mielofibrosis tratados con Jakavi:

**A.** No hay evidencia.

**B.** Hay evidencia procedente del ensayo JUMP y de múltiples estudios observacionales.

**C.** No tiene sentido, pues el modo de acción de ambos fármacos es antagónico.



## PREGUNTA 2

---

**En el caso de un paciente de MF con anemia:**

**A.** No iniciar Jakavi hasta haber solucionado totalmente la anemia.

**B.** Se debe iniciar Jakavi a dosis plenas y control a los 3 meses, pues ha demostrado que es un fármaco que sirve específicamente para control de la misma.

**C.** La indicación de Jakavi es por esplenomegalia o síntomas y la anemia no se considera contraindicación.



### PREGUNTA 3

---

En la MF, se consideran driver las mutaciones siguientes:

**A.** JAK2 únicamente.

**B.** JAK2 y CALR.

**C.** JAK2, CALR y MPL.



#### PREGUNTA 4

---

### Los niveles de eritropoyetina endógena en MF:

**A.** Pueden ser útiles, pues predicen la respuesta a agentes eritropoyéticos.

**B.** No está demostrada su utilidad en MF, sí lo está en el SMD.

**C.** No se deben hacer nunca, pues retrasan el tratamiento.



## Bibliografía de la autoevaluación

1. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, Waller CF, Liberati AM, Schafhausen P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: A snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica*. 2016; 101(9): 1065-73.
2. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, Verstovsek S, Mesa R, Kiladjian JJ, Hehlmann R, Reiter A, Cervantes F, Harrison C, Mc Mullin MF, Hasselbalch HC, Koschmieder S, Marchetti M, Bacigalupo A, Finazzi G, Kroeger N, Griesshammer M, Birgegard G, Barosi G. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018; 32(5): 1057-69.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391-405.
4. Hernández-Boluda JC, Correa JG, García-Delgado R, Martínez-López J, Álvarez-Larran A, Fox ML, García-Gutiérrez V, Pérez-Encinas M, Ferrer-Marín F, Mata-Vázquez MI, Raya JM, Estrada N, García S, Kerguelen A, Duran MA, Albors M, Cervantes F. Predictive factors for anaemia response to erythropoiesis stimulating agents in myelofibrosis. *European Journal of Haematology*. 2016; 98: 407-14.





## 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>.



