

CASO CLÍNICO 8

Ruxolitinib en un paciente con hipertensión portal severa no cirrótica

Dra. Nieves Somolinos de Marcos y Dr. Miguel Ángel Álvarez Juárez | Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Getafe (Madrid)

Introducción

La mielofibrosis se define por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una neoplasia mieloproliferativa que puede presentarse de novo como mielofibrosis primaria o siguiendo a una policitemia vera o trombocitemia esencial previamente diagnosticadas (mielofibrosis postpolicitemia vera o posttrombocitemia esencial, respectivamente). La policitemia vera presenta un riesgo de transformación en mielofibrosis del 4-11% a los 15 años de evolución.

La esplenomegalia masiva es un dato muy característico de estos cuadros, especialmente en la mielofibrosis.

Ruxolitinib (Jakavi®) es un inhibidor de *JAK1/2* indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria (también conocida como mielofibrosis idiopática crónica), mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial. Ruxolitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

Motivo de consulta

Varón de 68 años que fue remitido a nuestras consultas en agosto de 2000 por poliglobulia y trombocitosis. En su hemograma destacaba lo siguiente: Hb: 18 g/dl (VN: 13-17,5); leucocitos: 10.610/ μ l (VN: 4.000-11.000); neutrófilos: 6.920/ μ l (VN: 1.800-7.500); Plaquetas: 491.000/ μ l (VN: 150.000-450.000). En la morfología de sangre periférica se objetivaba anisotrombia como único hallazgo.

Anamnesis y pruebas diagnósticas

El paciente se encontraba en aquel momento asintomático y sin datos de interés a la exploración física.

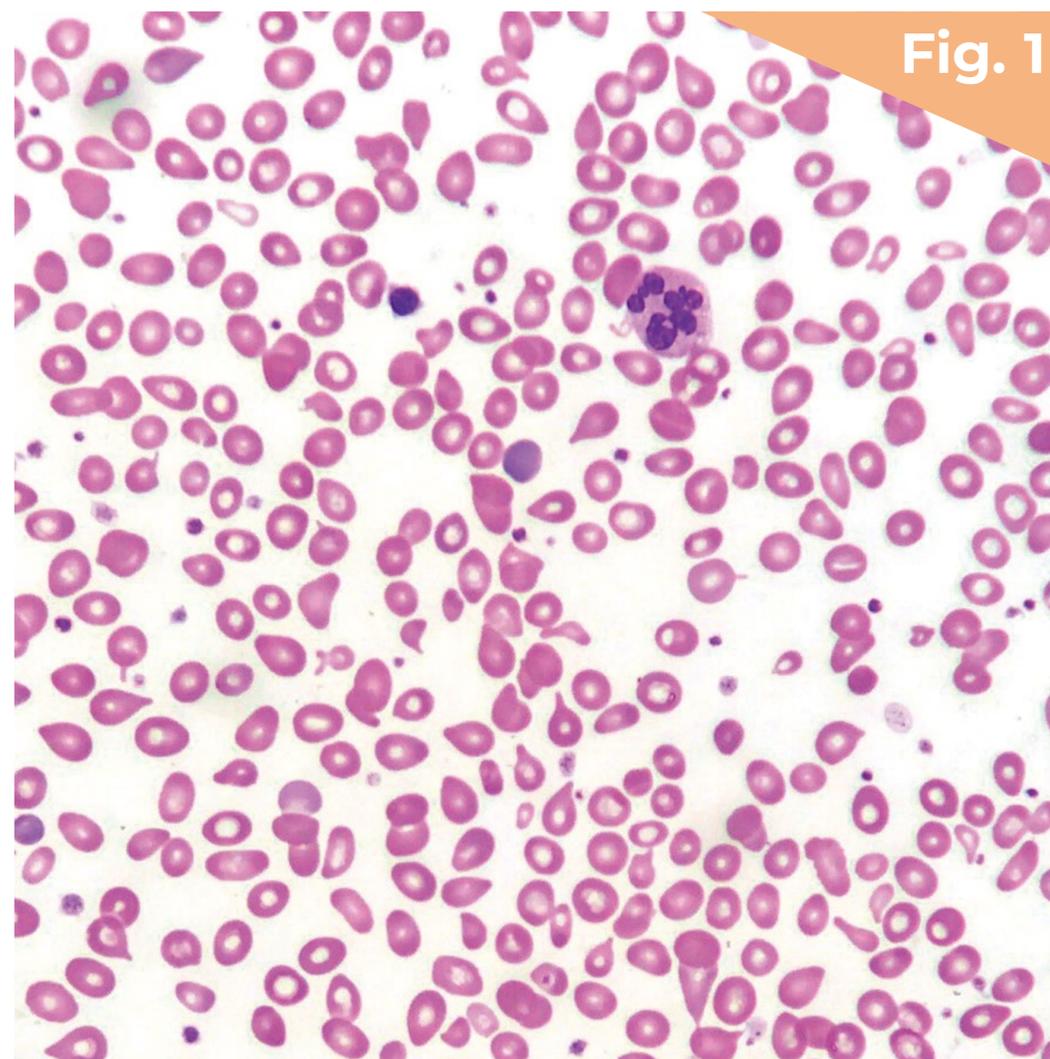
Se realizó un estudio de posible NMPc y se concluyó con el diagnóstico de **policitemia vera JAK2 V617F positivo** (estudio de biología molecular realizado en sangre periférica con posterioridad al estudio medular).

Tratamiento y evolución

Se inició, de manera recortada, tratamiento con flebotomías y posteriormente hidroxycarbamida, hasta la autorización de la administración de interferón alfa a dosis de 3×10^6 MU 3 veces por semana. Este tratamiento consiguió un buen control de las cifras en sangre periférica, y se mantuvo hasta mayo del 2007, donde por efectos secundarios del interferón consistentes en alteraciones de la personalidad se retomaron las flebotomías periódicas, ya que la trombocitosis estaba controlada. Desde febrero de 2008 se objetivó una leucocitosis moderada y una trombocitosis, por lo que se decidió volver al tratamiento citorreductor con hidroxycarbamida. Esta vez, a pesar del buen control en la cifra de plaquetas y hemoglobina, se mantuvo una leucocitosis leve. En ese momento, a nivel analítico presentaba: Hb: 13,3 g/dl (VN: 13-17,5); leucocitos: 13.330/ μ l (VN: 4.000-11.000); neutrófilos: 9.530/ μ l (VN: 1.800-7.500); y plaquetas: 230.000/ μ l (VN: 150.000-450.000). Se descartó en varias ocasiones reordenamiento *BCR-ABL*. Desde el año 2011 el paciente refería molestias orales (en relación con glositis) y genitales (balanitis), que se pusieron en relación con posibles efectos secundarios del tratamiento citorreductor +/- posible infección micótica.

En el año 2013, en el seno de un cuadro constitucional, con pérdida ponderal no cuantificada y sin otros síntomas asociados, se objetivó una esplenomegalia a la exploración física. A nivel analítico destacaba: LDH: 664 U/l (VN: 135-225); Hb: 14,2 g/dl (VN: 13-17,5); leucocitos: 16.260/ μ l (VN: 4.000-11.000); neutrófilos: 13.210/ μ l (VN: 1.800-7.500); y plaquetas: 316.000/ μ l (150.000-450.000), y se objetivaban en la morfología de sangre periférica frecuentes dacriocitos; sin blastos (figura 1).

Por dicho motivo, se realizó una reevaluación medular, encontrándose en el cilindro óseo un incremento disperso y leve de fibras de reticulina (grado 2 sobre 4) y algunos blastos CD34 positivos (aproximadamente 2-3% de la celularidad). Se realizó también una ecografía abdominal, en la que se describía una esplenomegalia de 17,7 cm, sin otros hallazgos de interés. Con el diagnóstico mantenido de policitemia vera, ahora con fibrosis asociada y teniendo en cuenta los mencionados efectos tóxicos de la hidroxycarbamida, se decidió



Presencia de múltiples dacriocitos en la extensión de sangre periférica.

INICIO DEL CASO	INTRODUCCIÓN Y MOTIVO DE CONSULTA	ANAMNESIS Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	-----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------	------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------

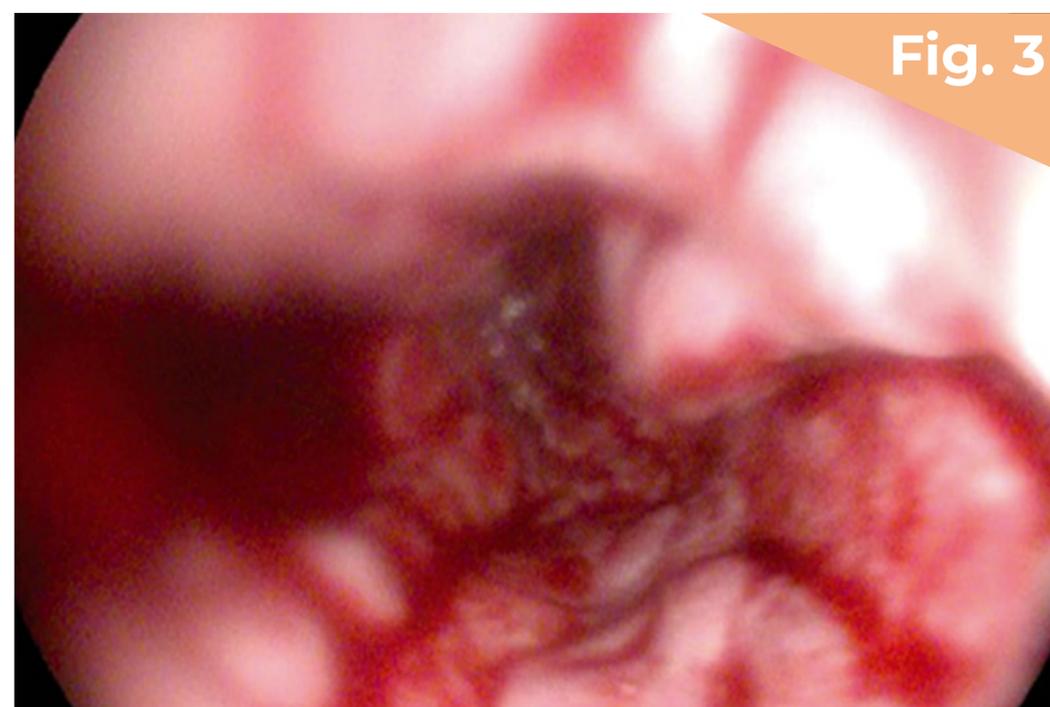
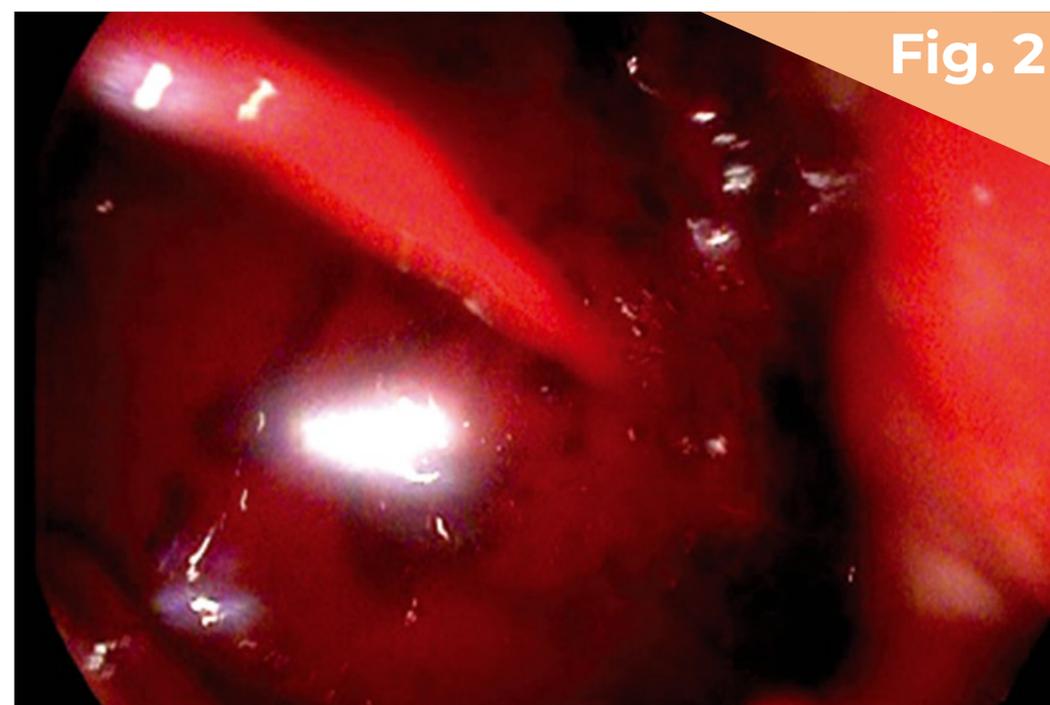
combinar ésta con melfalán, con el objetivo de reducir la dosis de la primera.

Desde entonces el paciente había permanecido asintomático y con buenos recuentos a nivel periférico, hasta finales del 2017, momento en que refirió de nuevo un cuadro constitucional, sumando ahora diaforesis e incremento progresivo del perímetro abdominal, no doloroso. A la exploración física, se palpaba una esplenomegalia masiva hasta el hipocondrio izquierdo. Se realizó entonces una nueva evaluación medular, hallándose una fibrosis reticulítica grado II-III/III, y concluyendo que los hallazgos histológicos eran ahora compatibles con una mielofibrosis pospolicitemia vera, sin incremento de blastos CD34+. Mediante técnicas de biología molecular continuaba detectándose mutación en *JAK2* V617F (alelo mutado *JAK2* V617F respecto del alelo no mutado: 230,25%).

Debido a la clínica que presentaba, a la esplenomegalia masiva y a la trombocitosis (>450.000/ μ l), se decidió iniciar tratamiento con ruxolitnib a la dosis de 20 mg/12 h en abril de 2018¹⁻⁶. Se realizó seguimiento semanal desde entonces, apreciándose una disminución significativa del tamaño de la esplenomegalia.

A la tercera semana desde el inicio del tratamiento, con una esplenomegalia significativamente disminuida (1-2 cm por debajo de reborde costal) y un hemograma que mostraba una hemoglobina de 9,6 g/dl, 32.000 leucocitos/ μ l y 541.000 plaquetas/ μ l, el paciente acudió a urgencias por un episodio de hematemesis, y en la endoscopia (EDA) se confirmó la existencia de hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofágicas y esofagogástricas, con repercusión analítica y hemodinámica severa y precisando transfusión de múltiples componentes sanguíneos e ingreso en la UCI. Se trató endoscópicamente mediante ligadura con bandas y esclerosis (figuras 2 y 3).

Se practicó una ecografía Doppler abdominal, que puso de manifiesto signos de hipertensión portal, con una porta aumentada de calibre



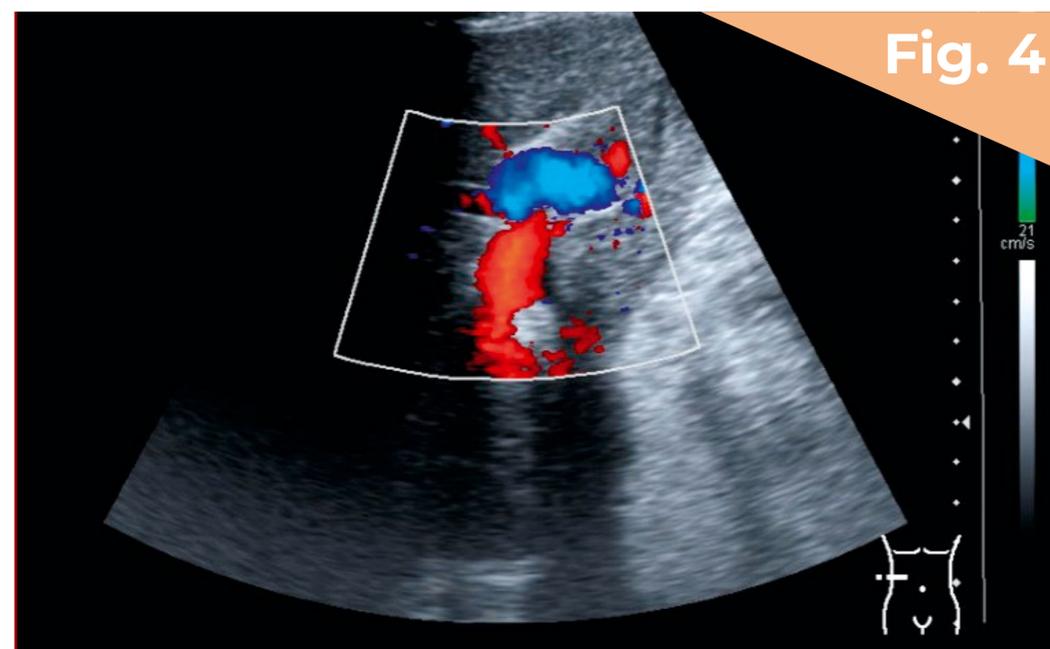
Objetivación de hemorragia digestiva alta mediante gastroscopia.

INICIO DEL CASO	INTRODUCCIÓN Y MOTIVO DE CONSULTA	ANAMNESIS Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	-----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------	------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------

y recanalización del ligamento umbilical. Se observó, sin embargo, permeabilidad tanto a nivel de la porta como de las venas suprahepáticas y vena esplénica (figura 4).

Debido a este episodio grave, se suspendió el tratamiento con ruxolitinib, y desde entonces se objetivó recrecimiento esplénico, leucocitosis y aparición nuevamente del cuadro constitucional. Se decidió entonces el reinicio de tratamiento citorreductor con hidroxycarbamida, a la espera de poder reintroducir el ruxolitinib. La hidroxycarbamida fue bien tolerada, controlando cifra de Hb y plaquetas, y manteniendo la leucocitosis en torno a 20-30.000/ μ l. El paciente permaneció en seguimiento conjunto con Medicina digestiva, donde se le realizó una endoscopia mensual de seguimiento. Es en octubre de 2018 (6 meses tras el episodio hemorrágico) cuando ya se objetivó una clara disminución del tamaño de las varices esofágicas y se determinó la ausencia de riesgo hemorrágico de las mismas (figura 5), por lo que se decidió la reintroducción del ruxolitinib a dosis de 5 mg/12 h debido al riesgo de sangrado.

Actualmente, el paciente presenta buena tolerancia al tratamiento, habiendo permitido subir la dosis de ruxolitinib a 10 mg - 5 mg/24 h. No ha vuelto a presentar ningún cuadro hemorrágico ni cuadro constitucional (incluso describe ganancia ponderal y ausencia de diaforesis), aunque aún mantiene una esplenomegalia de unos 8 cm desde el reborde costal izquierdo a la exploración física. A nivel analítico presenta: leucocitos: 25.000/ μ l (VN: 4000-11.000); Hb: 13,2 g/dl (VN: 13-17,5); plaquetas: 292.000/ μ l (VN: 150.000-450.000); LDH: 506 U/l (VN: 135-225).



Ecografía Doppler hepática en la que se objetivan datos de hipertensión portal.



Disminución de tamaño de las varices esofágicas, ya sin datos de riesgo hemorrágico.

INICIO DEL CASO	INTRODUCCIÓN Y MOTIVO DE CONSULTA	ANAMNESIS Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	-----------------------------------	----------------------------------	-------------------------	------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------

Conclusión

Presentamos aquí el caso clínico de un paciente inicialmente diagnosticado de policitemia vera que, tras 18 años de evolución, se transforma en mielofibrosis pospolicitemia vera con **esplenomegalia masiva**. En la tercera semana del inicio del tratamiento con ruxolitinib sufre un episodio de hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofágicas y esofagogástricas. Ello se ubica en contexto de una **hipertensión portal prehepática**⁷⁻⁸ que se diagnostica en el estudio del evento hemorrágico. Previamente a la introducción del fármaco, el paciente no presentaba hepatopatía conocida ni había sufrido episodio hemorrágico a ningún nivel, si bien no fue evaluado por un especialista de Medicina Digestiva para descartar la presencia de hipertensión portal o varices. Sí refirió, varios días antes del episodio hemorrágico, la aparición de pequeños restos hemáticos en la cavidad oral al despertar por las mañanas.

Sugerimos, tras la experiencia con este paciente, la necesidad de realizar, previamente a la introducción del fármaco, una **ecografía Doppler hepática** para descartar la posibilidad de hipertensión portal en pacientes con esplenomegalia masiva y/o de larga evolución, ya que ello permitiría solicitar una valoración por parte de Medicina Digestiva para descartar posibles varices esofágicas y/o gástricas mediante gastroscopia y pautar **profilaxis primaria** si se precisa. Todo ello, con la finalidad de evitar posibles episodios de sangrado gastrointestinal.

Por otra parte, tal como se describe en la literatura⁹, no parece estar claro el papel de ruxolitinib en la evolución de estas lesiones del tracto digestivo. Hay datos que sugieren que, en su presencia, estas lesiones permanecen estables, pero no se ha confirmado mejoría de las mismas. En nuestro caso, además, coincide un episodio de hemorragia grave con el inicio de ruxolitinib y la reducción rápida del tamaño esplénico.

También planteamos si la **posología inicial** del fármaco en estos pacientes debe ser la misma que en el resto. Creemos que debe investigarse si debe iniciarse a menor dosis con escalada posterior, una vez comprobada su tolerabilidad.

INICIO DEL CASO	INTRODUCCIÓN Y MOTIVO DE CONSULTA	ANAMNESIS Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN	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 J, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012; 366(9): 799–807.
2. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoop L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016; 30(8): 1701–7.
3. Devos T, Selleslag D, Zachée P, Benghiat FS. Recommendations on the use of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Hematology*. 2018; 23(4): 194–200.
4. Al-Ali HK, Grieshammer 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.
5. Plosker GL. Ruxolitinib: A review of its use in patients with myelofibrosis. *Drugs*. 2015; 75(3): 297–308.
6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, et al. 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): 1–14.
7. Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J*. 2015; 45(1): 16–26.
8. Khana R, Sarin SK. Non-cirrhotic portal hypertension - Diagnosis and management. *J Hepatol*. 2014; 60(2): 421–41.
9. Pieri L, Paoli C, Arena U, Marra F, Mori F, Zucchini M, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in splanchnic vein thrombosis associated with myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. 2017; 92(2): 187–95.

Comentario de los revisores

La hipertensión portal (HTP) es un problema clínico frecuente y serio que podemos ver en un 7-18% de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas. Los mecanismos de la HTP pueden ser múltiples: trombosis del área esplácnica, esplenomegalia gigante con aumento del flujo sanguíneo, o hematopoyesis extramedular y fibrosis en el hígado, aumentando la resistencia intrahepática¹. La HTP puede causar ascitis, encefalopatía y sangrados por varices gastroesofágicas.

El caso clínico que nos presentan los doctores Somolinos y Álvarez se centra en el manejo del sangrado por varices en un paciente con una mielofibrosis post-policitemia vera y esplenomegalia gigante, sin aparente trombosis portal. El manejo de los pacientes con NMP y trombosis del área esplácnica suele realizarse de modo conjunto con unidades de Hepatología, incluyendo, entre otros aspectos, una valoración del riesgo de sangrado por varices y adoptando medidas para prevenir el sangrado. Sin embargo, la HTP suele ser asintomática hasta que los pacientes sangran; por ello, en ausencia de trombosis portal rara vez se realizan estudios para descartar la presencia de varices. Este caso nos debe poner en alerta, y estamos completamente de acuerdo en la conveniencia de una valoración de estos pacientes por especialistas en Digestivo para descartar la presencia de varices. Esto permitiría tomar a tiempo medidas preventivas del sangrado, habitualmente betabloqueantes y ligadura de varices, además de la citorreducción para reducir el tamaño del bazo.

El manejo farmacológico de la esplenomegalia gigante en estos pacientes habitualmente se realiza con ruxolitinib². El efecto favorable de ruxolitinib sobre el tamaño del bazo está bien demostrado en los ensayos COMFORT^{3,4}. La reducción del tamaño del bazo razonablemente reduciría la HTP y al menos evitaría la progresión de las varices, si ya estaban presentes. Casos como el que presentamos sugieren que podría ser cierto; sin embargo, no se ha evaluado prospectivamente el efecto de ruxolitinib sobre la HTP y las varices en pacientes sin trombosis esplácnica.

Un estudio prospectivo en pacientes con NMPc, HTP y trombosis esplácnica no mostró un claro efecto corrector de ruxolitinib sobre las varices a pesar de ser efectivo en la reducción de la esplenomegalia⁵. Sin embargo, tampoco se observó aumento de sangrado por las varices, a pesar de que los pacientes estaban anticoagulados. Este estudio sugiere que ruxolitinib puede usarse con seguridad en pacientes con trombosis del área esplácnica y varices y, además, no excluye un efecto favorable de ruxolitinib sobre la aparición de nuevas varices. Lo que está bien demostrado es que las varices no remiten solo por el tratamiento con ruxolitinib, por lo que debemos mantener una vigilancia estrecha de las varices y las citopenias. De todas formas, esta sería una situación algo distinta del caso que comentamos, dado que no tenía trombosis del área esplácnica.

En el caso presentado se produjo un sangrado por varices a las pocas semanas del inicio del tratamiento con ruxolitinib. Los doctores Somolinos y Álvarez sugieren que pudiera estar relacionado con ruxolitinib y por ello plantean si en pacientes con varices debería iniciarse la terapia a una dosis menor de ruxolitinib. En nuestra opinión no hay datos suficientes para hacer recomendaciones posológicas diferentes solo por la presencia de varices, pero sí para aconsejar un estrecho control de citopenias y un seguimiento conjunto con especialistas en el aparato digestivo. De esta manera se podría reducir el riesgo de sangrado y la necesidad de interrumpir el tratamiento con ruxolitinib, lo cual puede desencadenar un rápido crecimiento del bazo de consecuencias graves⁶. Sin duda hay una necesidad de estudios prospectivos en este tipo de pacientes.

Dra. M^a Teresa Gómez Casares

Dr. Manuel Mateo Pérez Encinas

Bibliografía

1. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe A, Green AR, Michael NG, Gilleece MH, Hall GW, Knapper S, Mead A, Mesa RA, Sekhar M, Wilkins B, Harrison CN; Writing group: British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. Br J Haematol. 2012; 158(4): 453-71.
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. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. N Engl J Med. 2012; 366(9): 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. Pieri L, Paoli C, Arena U, Marra F, Mori F, Zucchini M, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in splanchnic vein thrombosis associated with myeloproliferative neoplasms. Am J Hematol. 2017; 92(2): 187-95.
6. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. Mayo Clin Proc. 2011; 86: 1188-91.

PREGUNTA 1

En el caso de los pacientes de MF que presentan hipertensión portal, se cree que un factor importante en su desarrollo puede ser:

A. El tratamiento con eritropoyetinas.

B. La esplenomegalia.

C. Las citopenias.

PREGUNTA 2

Si en un paciente con MF y esplenomegalia masiva se detectan varices esofágicas, se debería:

A. Consultar con los hepatólogos y evaluar el tratamiento de esta esplenomegalia.

B. Tratar la esplenomegalia inmediatamente con irradiación esplénica.

C. Dado que no hay profilaxis conocida del sangrado por varices esofágicas, sólo se deben vigilar las cifras de plaquetas.

PREGUNTA 3

En este caso, ante un paciente con esplenomegalia palpable, los autores recomiendan:

A. La realización de un ECO-Doppler hepático y descartar varices esofágicas.

B. Sólo palpación.

C. Por TAC o RMN.

PREGUNTA 4

Ante un paciente con PV que presenta progresivamente esplenomegalia, disminución de la hemoglobina, cuadro constitucional, frotis con dacriocitos y cuadro leucoeritroblástico, se debería plantear:

A. Se puede considerar ya una mielofibrosis secundaria y empezar a tratar como tal.

B. Se debe objetivar con una biopsia de médula ósea y comprobar si se cumplen los criterios IWG-MRT.

Bibliografía de la autoevaluación

1. Reilly CR, Babushok DV, Martin K, Spivak JL, Streiff M, Bahirwani R, Mondschein J, Stein B, Moliterno A, Hexner EO. Título Am J Hematol. 2017;92(9):909-914.
2. Barosi G, Mesa RA, Thiele J, Campbell PJ, Verstovsek S, Dupriez B, Levine RL, Passamonti F, Gotlib J, Reilly JT, Vannucchi AM, Hanson CA, Solberg LA, Orazi A and Tefferi A On behalf of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). Proposed criteria for the diagnosis of post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the international working group for myelofibrosis research and treatment. Leukemia. 2008; 2:437-38.



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>.

