

## CASO CLÍNICO 2

# Malestar general en un caso de policitemia vera de larga evolución

Dra. M<sup>a</sup> Soledad Noya Pereira | Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC)

*Paciente mujer, en seguimiento desde 2004, con el diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPC) JAK2+, tipo policitemia vera (PV), que presentaba dolores óseos y malestar general.*

## Anamnesis y exploración

### Antecedentes

Mujer con policitemia vera, que debutó a los 61 años de edad con trombosis en un dedo de la mano derecha. Por lo demás, se encontraba asintomática. Llevaba una vida muy activa. A la exploración física no se palpaba el bazo en aquel momento.

Factores de riesgo cardiovascular: dislipemia en tratamiento con estatinas. Fumadora activa de 20 cigarrillos diarios.

### Estudios complementarios al diagnóstico (año 2004)

Hemograma: leucocitos:  $12,8 \times 10^9/l$  (VN: 4,0-11,5); hemoglobina: 19,2 g/dl (VN: 12,0-16,0); hematocrito: 60,3% (VN: 36,0-45,0); VCM: 81.9 fl (VN: 80,0-99,0), plaquetas  $581 \times 10^9/l$  (VN: 130,0-450,0  $\times 10^9/l$ ); eritropoyetina: 0,0 U/l. Bioquímica sérica: normal.

Se detectaba mutación *V617F JAK2+*.

Biopsia de médula ósea: celularidad aumentada (80%) a expensas de las 3 series hematopoyéticas. Marcada hiperplasia de megacariocitos hiperlobulados, formando agregados y acúmulos.

Con el diagnóstico de PV alto riesgo (edad y trombosis previa), se inició tratamiento con ácido acetilsalicílico (100 mg/día), flebotomías para el control del hematocrito (Hto) <45%, e hidroxiurea (HU), a dosis variable entorno a 1.000-1.500 mg diarios. Con este tratamiento la paciente se mantuvo clínicamente asintomática, sin flebotomías documentadas a partir del tercer año de tratamiento. Se mantuvo en respuesta clinicohematológica completa durante años, hasta 2015. A partir de entonces, estando asintomática, precisaba dosis crecientes de HU por trombocitosis extrema ( $>1.000 \times 10^9/l$  plaquetas), a pesar de lo cual la cifra se estabilizó en  $800 \times 10^9/l$ .

En mayo de 2016 comenzó a notarse cansada, con mareos y acúfenos. Refería también dolores óseos, sobre todo lumbociatalgia refractaria a las medidas habituales, y equimosis fácil. En la tomografía computarizada (TC) de la columna lumbar se objetivaba una artrosis.

En junio de 2016, ya tratándose con 2 g diarios de HU, presentó un gran deterioro del estado general, falta de apetito, adelgazamiento de unos 10 kg e intensificación de los dolores óseos, presentando dolor también en pie izquierdo, sin alteraciones a la exploración, pero que le impedía caminar con normalidad. Sudoración profusa. Seguía fumando 10 cigarrillos diarios. Buen control de tensión arterial y de su dislipemia.

Presentaba un ECOG de 1 y a la exploración física, un bazo palpable de 3 cm. El resto era normal.

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

## Exploraciones complementarias (año 2016)

Hemograma: leucocitos:  $32,87 \times 10^9/l$  (VN:  $4,0-11,5 \times 10^9/l$ ); eritrocitos:  $3,37 \times 10^9/dl$  (VN:  $4,0-4,8 \times 10^9/dl$ ); hemoglobina: 11,3 g/dl (VN: 12,0-16,0); hematocrito: 36,1% (VN: 36,0-45,0); VCM: 107,1 fl (VN: 80,0-99,0); plaquetas:  $1.038 \times 10^9/l$  (VN: 130,0-450,0); linfocitos:  $2,39 \times 10^9/l$  (VN: 1,0-4,0); monocitos:  $0,63 \times 10^9/l$  (VN: 0,2-1,0); neutrófilos:  $28,84 \times 10^9/l$  (VN: 2,5-7,5); eosinófilos:  $0,19 \times 10^9/l$  (VN: 0,0-0,4), basófilos:  $0,17 \times 10^9/l$  (VN: 0,0-0,2).

Frotis de sangre periférica: cuadro leucoeritroblástico: 1/100 Eb. Mielemia. No blastos. Neutrófilos con anomalías en la segmentación. Muy aislados dacriocitos.

Bioquímica sérica: glucosa: 113,0 mg/dl (VN: 70,0-110,0); ácido úrico: 7,0 mg/dl (VN: 2,4-5,7); fosfatasa alcalina: 312,0 UI/l (VN: 91,0-240,0); LDH: 1.263 UI/l (VN: 219,0-439,0); GGT: 45,0 UI/l (VN: 5,0-36,0), resto normal, incluido colesterol, marcadores tumorales negativos, etc.

Estudio de médula ósea (2016):

- AMO: No incremento de blastos. Rasgos megaloblásticos.
- BMO: Sin alteraciones a nivel de trabéculas ni vasos. Celularidad del 95% a expensas de las tres series hematopoyéticas. Aumento de megacariocitos, algunos formando grupos con núcleos polilobulados, y manteniendo amplios citoplasmas con ligero hipercromatismo. Ligero predominio de la serie granulocítica. El estudio con reticulina muestra fibras de reticulina mínimas. MF-1.
- Cariotipo: normal

Radiografía de tórax: datos de broncopatía crónica. Ecografía abdominal: esplenomegalia de 14 cm, sin lesiones focales. No adenopatías. Resonancia magnética lumbosacra: anterolistesis L4-L5 secundaria a severa osteoartrosis.

## Diagnóstico y evolución

El diagnóstico final fue de neoplasia mieloproliferativa crónica *JAK2+* tipo policitemia vera resistente a hidroxiurea, muy sintomática, con clínica microvascular, dolores óseos, diátesis ocasional y síndrome constitucional, predominando el componente proliferativo.

Se solicitó tratamiento con ruxolitinib, indicación aprobada para policitemia vera resistente a HU.

En diciembre de 2018 inició tratamiento a la dosis estándar: 10 mg/12 h, con lenta mejoría clínica, desapareciendo la esplenomegalia al mes de iniciado el tratamiento, pero precisando dosis creciente del mismo al persistir mal estado general, dolor óseo, leve diátesis hemorrágica (equimosis fácil, epistaxis y gingivorragias autolimitadas coincidiendo con manipulación dentaria), acompañados de leucocitosis y trombocitosis, sin anemia. Se fueron incrementando las dosis, y en la semana 20 alcanzó la dosis máxima de 25 mg/12 h. Clínicamente, se encontraba algo mejor, con menos dolor, pero seguía con astenia, no ganaba peso y no había recuperado su nivel de actividad física. El bazo seguía sin ser palpable. Al persistir también trombocitosis y leucocitosis (leucocitos:  $23,6 \times 10^9/l$ ; Hb: 11 g/dl; plaquetas:  $1.107 \times 10^9/l$ ), se decidió solapar HU, precisando dosis de 500 mg/día alternando con 1.000 mg/día para un adecuado control de cifras y de la clínica.

A partir de ese momento, la paciente comenzó a sentirse ya mejor, asintomática, ganando peso y pudiendo llevar una vida normal.

Aproximadamente al año de iniciado el tratamiento con ruxolitinib, ante el buen control de cifras y de clínica, se comenzó a rebajar la HU, hasta suspenderla.

En la actualidad sigue asintomática, sin esplenomegalia, y la analítica muestra solo una ligera trombocitosis (leucocitos:  $10,3 \times 10^9/l$ ; Hb: 13,9 g/l; plaquetas:  $600 \times 10^9/l$ ) y LDH de 1,5 veces el valor normal. Por tanto, se logra un total control de los síntomas y el bazo con ruxolitinib. Como efectos adversos, solo presenta una dislipemia, que precisa también dosis crecientes de atorvastatina, así como insomnio, que nunca había presentado anteriormente.

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

## Comentarios

La PV es una NMPc que se caracteriza por eritrocitosis excesiva, con o sin leucocitosis y trombocitosis. Los criterios diagnósticos han ido variando en los últimos años (**tabla 1**). La historia natural está marcada por el riesgo de enfermedad trombotica y los eventos cardiovasculares<sup>1</sup>, así como por la probabilidad de progresión a mielofibrosis o leucemia mieloide aguda secundaria. En líneas generales, los objetivos del tratamiento son: reducir el riesgo cardiovascular, normalizar los recuentos sanguíneos, mejorar la sintomatología y minimizar el riesgo de progresión. En los pacientes de bajo riesgo, el tratamiento consiste en aspirina a dosis bajas y flebotomías para control del hematocrito. En pacientes de alto riesgo, definido como aquellos >60 años y/o con trombosis previa, está indicada la citorreducción, siendo la primera línea la hidroxiurea (HU) o INF<sup>1</sup>.

Las guías ELN proporcionan criterios de respuesta, que también se han ido modificando, así como criterios de resistencia al tratamiento (**tabla 2**)<sup>3-5</sup>. El hematocrito <45% es un objetivo terapéutico clave<sup>1</sup>; sin embargo, es debatido el papel de la leucocitosis y la trombocitosis, a menudo presentes, aunque hay constancia en diferentes estudios de un mayor riesgo de complicaciones y progresión<sup>6</sup>. Si bien la resistencia primaria a la HU es rara, un 10% de los pacientes la desarrollarán con el tiempo (mediana: 6 años). Los pacientes resistentes presentan un riesgo de muerte 5-6 veces mayor que los pacientes con respuesta óptima<sup>6</sup>. La mieloproliferación incontrolada

### Tabla 1. Criterios diagnósticos

#### Criterios diagnósticos de policitemia vera (OMS 2016)<sup>1</sup>

##### Criterios mayores:

1. **Hemoglobina** >16,5 g/dl en hombres; **Hemoglobina** >16,0 g/dl en mujeres

o

**Hematocrito** >49% en hombres; **Hematocrito** >48% en mujeres

o

Aumento de la masa eritrocitaria >25% por encima del valor medio normal

2. **Biopsia de médula ósea** con hiper celularidad para la edad, con incremento trilineal incluyendo hiperplasia eritroide, granulocítica, y la proliferación de megacariocitos con megacariocitos pleomórficos, maduros.

3. Presencia de **mutación JAK2** V617F o del exón 12 *JAK2*.

##### Criterio menor:

- **Eritropoyetina** disminuida.

- **El diagnóstico de PV exige el cumplimiento de los tres criterios mayores, o los dos primeros criterios mayores y el criterio menor.**

- El criterio 2 de BM puede no ser necesario en casos con eritrocitosis absoluta sostenida: niveles de hemoglobina >18,5 g/dl en hombres (55,5% de hematocrito) o >16,5 g/dl en mujeres (49,5% de hematocrito) en caso de *JAK2+* y EPO baja.

- Sin embargo, la mielofibrosis inicial (hasta un 20% de los pacientes) se puede detectar solamente mediante la realización de una biopsia BM; este hallazgo puede predecir una progresión más rápida a mielofibrosis (MF post-PV).

#### Criterios diagnósticos de mielofibrosis post-PV (IWG-MRT)<sup>2</sup>

##### Ambos:

- PV según criterios OMS.

- Fibrosis ≥2 (escala 0-3) o ≥3 (escala 0-4).

##### Criterios adicionales (≥2):

- Anemia o disminución de flebotomías en ausencia de citorreducción.

- Cuadro leucoeritroblástico en sangre.

- Esplenomegalia progresiva: incremento ≥5 cm brc, o aparición de bazo palpable.

- Presencia de síntomas constitucionales (>10% pérdida peso, sudoración, fiebre inexplicable).

es bastante frecuente. La persistencia de leucocitosis a pesar de la HU se asocia a riesgo de progresión y menor supervivencia, y la no respuesta plaquetaria, a riesgo trombótico. Un metaanálisis reciente<sup>7</sup> ratifica también el mayor riesgo trombótico en pacientes con leucocitosis, implicando a los leucocitos en el propio mecanismo trombótico. En este estudio la leucocitosis se asoció también con mayor sangrado y menor supervivencia. La gran incógnita parece ser definir un punto de corte óptimo para la leucocitosis<sup>7</sup>. Todo ello demuestra la importancia de la respuesta de leucocitos y plaquetas recogidas en las guías ELN.

El ruxolitinib ha sido recientemente aprobado como tratamiento de la PV en pacientes que presentan resistencia o intolerancia a la HU. Los resultados del ensayo fase 3 RESPONSE demostraron la superioridad de ruxolitinib frente a la mejor terapia disponible (BAT)<sup>8</sup> para el control de hematocrito, esplenomegalia y síntomas. La respuesta se mantiene a largo plazo en la mayoría de pacientes. La dosis inicial es 10 mg/12 horas, con posterior ajuste de dosis para conseguir el control del hematocrito.

Muchos pacientes tenían características de mieloproliferación no controlada al inicio del estudio<sup>9</sup> y, en estos casos, también se objetivó una mejor respuesta en control de leucocitosis y trombocitosis que con BAT. Así, en caso de leucocitosis ( $>22,6 \times 10^9/l$ ), el 41% de los tratados con ruxolitinib, frente al 19% de BAT, normalizaron los leucocitos o redujeron  $>50\%$  en la semana 12. Resultados similares, aunque más discretos, se objetivaron en las cifras de plaquetas. La menor incidencia de trombosis en el grupo tratado con ruxolitinib podría estar en relación con este aspecto, y se está investigando.

En conclusión, tal y como está recogido en las recomendaciones ELN, parece importante controlar toda la mieloproliferación. En la PV, alrededor de un tercio de los pacientes se controlan adecuadamente con dosis de 10 mg/12 h. Un 60% suelen necesitar más dosis: 15-20 mg/12 h, y un pequeño porcentaje necesitan 25 mg/12 h. Por otro lado, menos del 10% de los pacientes necesitan dosis inferiores a 10 mg/12 h. En algunos estudios, con pacientes en tratamiento por mielofibrosis, refieren dosis más elevadas de ruxolitinib, y la necesidad de asociar HU, sin efectos adversos adicionales<sup>10</sup>.

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

**Tabla 2. Criterios de respuesta/resistencia/intolerancia**

**Criterios revisados de respuesta ELN 2013<sup>3</sup>**

**Respuesta completa:**

- A** Resolución de hepato-esplenomegalia y gran mejoría de los síntomas, y
- B** Hematocrito <45% sin flebotomías, plaquetas  $\leq 400 \times 10^9/l$ , leucocitos  $<10 \times 10^9/l$ , y
- C** Sin enfermedad progresiva, ni cualquier evento trombótico o hemorrágico.
- D** Remisión histológica: celularidad normal para la edad, no hiperplasia trilínea, no fibrosis reticulínica.

**Respuesta parcial:**

- A+B+C** Igual que respuesta completa.
- D** Sin remisión histológica (persiste hiperplasia trilínea).

**No respuesta:** Menos que respuesta parcial.

**Progresión:** Transformación a MF, SMD o LA.

\* La respuesta debe durar  $\geq 12$  semanas.

\* Mejoría de los síntomas: reducción de  $\geq 10$  puntos en MPN-SAF-TSS.

**Criterios ELN 2010 de resistencia/intolerancia a la hidroxiurea<sup>4</sup>**

No conseguir la respuesta deseada después de 3 meses en tratamiento con HU  $\geq 2$  g/día.

**Uno de:**

- A** Necesidad de flebotomía para mantener un hematocrito <45%.
- B** Mieloproliferación no controlada: plaquetas  $>400 \times 10^9/l$  y leucocitos  $>10 \times 10^9/l$ .
- C** Fallo en la reducción de la esplenomegalia masiva ( $>10$  cm brc) en más de un 50% por palpación, o fallo en aliviar completamente los síntomas de la esplenomegalia.
- D** Neutrófilos  $<1 \times 10^9/l$ , o plaquetas  $<100 \times 10^9/l$ , o Hb  $<10$  g/dl con la menor dosis de HU requerida para conseguir una RCH completa o parcial.
- E** Úlceras u otra toxicidad inaceptable a cualquier dosis de HU.

**Criterios modificados de resistencia/intolerancia a la hidroxiurea<sup>5</sup>**

**Uno de:**

- A** Inaceptablemente frecuente necesidad de flebotomía para mantener un HCT  $<45\%$ .
- B** Mieloproliferación no controlada: plaquetas  $>400 \times 10^9/l$  y/o leucocitos  $>10 \times 10^9/l$ .
- C** Fallo en reducir una esplenomegalia masiva ( $>10$  cm brc) en más de un 50% por palpación o fallo en aliviar completamente los síntomas de la esplenomegalia\*.
- D** Neutrófilos  $<1 \times 10^9/l$ , o plaquetas  $<100 \times 10^9/l$ , o Hb  $<10$  g/dl con la menor dosis de HU requerida para conseguir una RCH completa o parcial.
- E** Fallo en el control de los síntomas relacionados con la enfermedad (incluyendo, pero no limitado a, los síntomas relacionados con la esplenomegalia).
- F** Trombosis o hemorragia relacionados con la enfermedad a pesar de la terapia.

\*Criterios a, b y c: después de 3 meses con HU  $>2$  g/día o la dosis máxima tolerada.

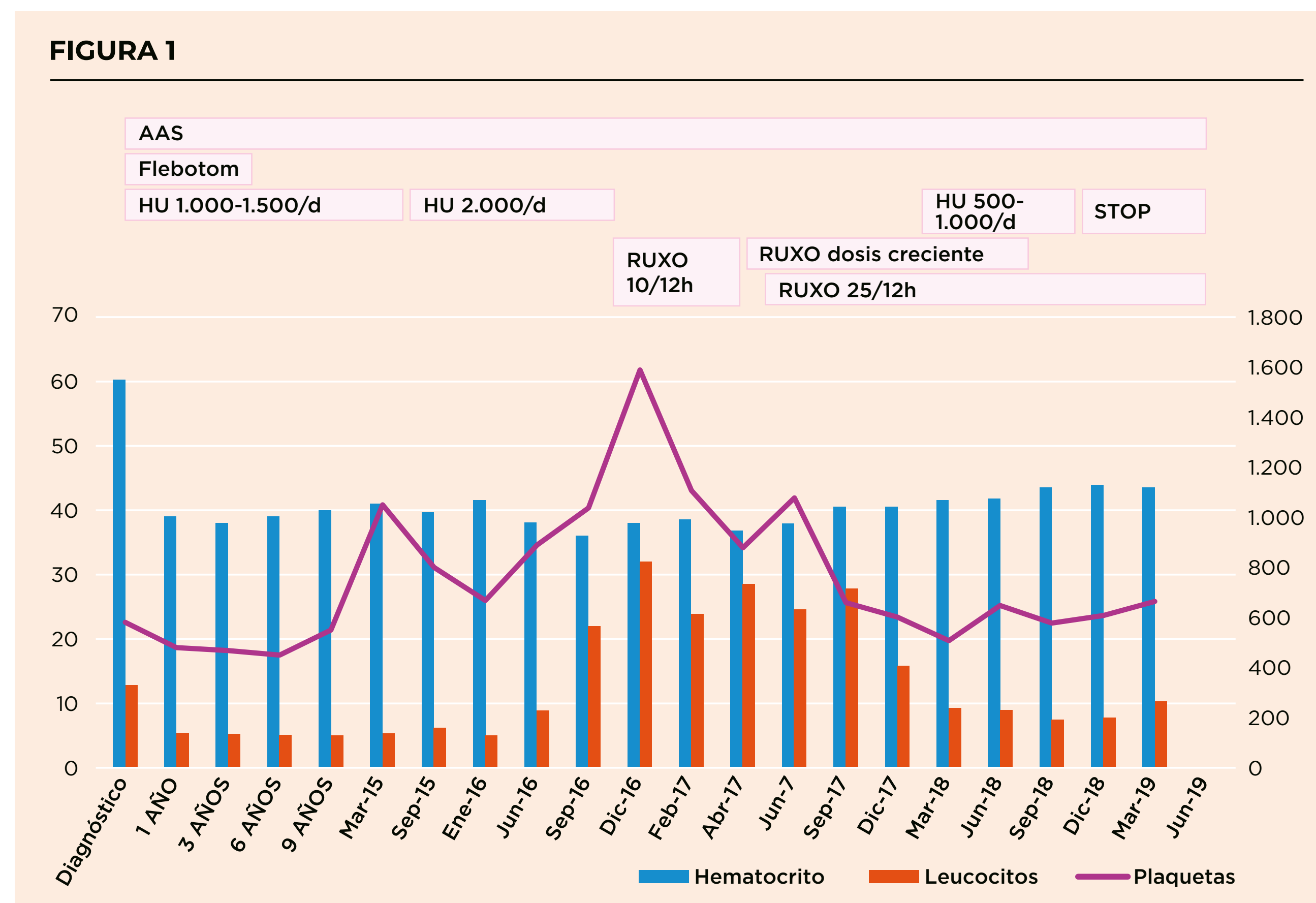
## Conclusión

Se trata, por tanto, de una paciente con una NMPc tipo PV, que tras 11 años de buen control con HU comienza con datos de proliferación, esplenomegalia y, sobre todo, leucocitosis y trombocitosis extrema, acompañados de síntomas, que inicialmente sugieren progresión a mielofibrosis (cuadro leucoeritroblástico, esplenomegalia, síndrome constitucional) o incluso una segunda neoplasia (fumadora activa), pero con fibrosis mínima en el estudio de médula ósea, dato imprescindible para considerarlo progresión a MF post-PV (tabla 1).

En resumen, presenta resistencia a HU por mieloproliferación incontrolable con altas dosis de HU. El ruxolitinib constituye actualmente el fármaco de elección en estos casos. Inicia tratamiento con ruxolitinib, precisando dosis crecientes para control de los síntomas y los datos analíticos, y se llega a solapar HU al alcanzarse la dosis máxima de ruxolitinib según ficha técnica (25 mg/12 h). En este caso, la normalización analítica se acompaña de mejoría clínica (figura 1).

Aunque la leucocitosis, y en menor medida la trombocitosis, salvo que sea extrema o haya datos de sangrado como era el caso, no suelen implicar cambio terapéutico, decidimos asociar HU dado que con la dosis máxima recomendada persistían los síntomas. Se han descrito casos en MF manejados con ambos fármacos sin reacciones adversas, como ocurrió en nuestro caso.

FIGURA 1





## Bibliografía del caso

1. 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.
2. Barosi G, Mesa RA, Thiele J et al. Proposed criteria for the diagnosis of postpolycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a consensus statement from the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Leukemia*. 2008; 22: 437-8.
3. Barosi G, Mesa RA, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood*. 2013; 121(23): 4778-81.
4. 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.
5. McMullin, Wilkins B, Harrison C. Management of polycythaemia vera: a critical review of current data. *Br J Haematol*. 2016; 172: 337-49.
6. Alvarez-Larran A, Pereira A, Cervantes F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012; 119: 1363-9.
7. Carobbio A, Ferrari A, Masciulli A et al. Leukocytosis and thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Advances*. 2019; 3(11): 1729-37.
8. 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.
9. Harrison CN, Griesshammer M, Miller C, et al. Comprehensive haematological control with ruxolitinib inpatients with polycythaemia vera resistant to or intolerant of hydroxycarbamide. *Br J Haematol*. 2018; 182: 276-307.
10. Breccia M, Luciano L, Pugliese N, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib and hydroxyurea combination in patients with hyperproliferative myelofibrosis. *Ann Hematol*. 2019 Jun 14. doi: 10.1007/s00277-019-03727-6. [Epub ahead of print].

## Comentario de los revisores

La citorreducción está indicada en los pacientes mayores con policitemia vera (PV) o aquellos con antecedentes de trombosis previa. La hidroxiurea es el agente citorreductor más utilizado en la PV. Sin embargo, aproximadamente el 24% de los pacientes tratados con el fármaco eventualmente desarrollarán resistencia o intolerancia y los pacientes que fallan a hidroxiurea tienen un mayor riesgo de muerte, transformación a mielofibrosis o leucemia mieloide aguda. Recientemente, el inhibidor de *JAK2* ruxolitinib demostró una mejoría significativa en el control del hematocrito y la esplenomegalia en comparación con la mejor terapia disponible en pacientes con PV que fracasaron o son intolerantes a la hidroxiurea, y actualmente está aprobado para su uso en este contexto<sup>1</sup>.

El caso presentado por la Dra. Noya trata de un paciente que después de un largo seguimiento pierde la respuesta a la hidroxiurea con criterio de resistencia por mieloproliferación (leucocitosis, trombocitosis), además de un mal control de los síntomas constitucionales. Aunque hay una sospecha de transformación a mielofibrosis (MF), no cumple los criterios OMS para MF post-PV. En este contexto se indica un cambio a ruxolitinib.

La población de los ensayos RESPONSE tenía un control inadecuado del hematocrito. Esto no se da en el caso presentado, sin que ello invalide el criterio de resistencia a hidroxiurea. Ésta es una de las diversas situaciones clínicas en las que debemos adaptar los criterios formales de resistencia-intolerancia a la hidroxiurea y los objetivos de los ensayos con ruxolitinib a la práctica asistencial.

Estudios recientes demuestran que solo el 40,4% de los pacientes tratados en primera línea con hidroxiurea, tienen los 3 parámetros hematológicos dentro de los límites normales, mientras que el 59,6% tenían uno, dos o todos los parámetros hematológicos aumentados. En estos casos, el manejo óptimo de afecciones específicas como la leucocitosis o la trombocitosis en pacientes en tratamiento con ruxolitinib aún no está definido, pero estudios recientes retrospectivos<sup>2,3</sup> sugieren que la combinación de ruxolitinib con hidroxiurea podría mejorar la respuesta en casos como el que nos presenta la Dra Noya.

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

*Dr. Manuel Mateo Pérez Encinas*

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

## Bibliografía

1. Devos T, Beguin Y, Noens L, Van Eygen K, Zachée P, Mineur P, Knoops L, Doyen C, Theunissen K, Benghiat FS, Reusens M, Pluymers W. Disease and treatment characteristics of polycythemia vera patients in Belgium: Results from a scientific survey. *Eur J Haematol.* 2018; 100(4): 361-6.
2. Pugliese N, Giordano C, Nappi D, Luciano L, Cerchione C, Annunziata M, Casale B, Crisà E, Villa MR, Pezzullo L, Iovine M, Picardi M, Grimaldi F, Pane F, Martinelli V. Adding hydroxyurea in combination with ruxolitinib improves clinical responses in hyperproliferative forms of myelofibrosis. *Cancer Med.* 2019; 8(6): 2802-9.
3. Breccia M, Luciano L, Pugliese N, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib and hydroxyurea combination in patients with hyperproliferative myelofibrosis. *Ann Hematol.* 2019 Jun 14. doi: 10.1007/s00277-019-03727-6. [Epub ahead of print]

## PREGUNTA 1

---

¿Cuál es el grado de fibrosis (escala 0-3) requerido por los criterios IMG-MRT para el diagnóstico de MF pos PV o post TE?

A. MF grado 1.

B. MF grado 2.

C. MF grado 3.

## PREGUNTA 2

---

¿Cuál es la dosis máxima de Jakavi según ficha técnica para la MF?

A. 15 mg cada 12 h.

B. 20 mg cada 12 h.

C. 25 mg cada 12 h.

### PREGUNTA 3

---

**Si se sospecha que un paciente con PV o TE podría haber evolucionado a una MF secundaria:**

**A.** Se debe considerar como si lo fuera y seguir tratando igual.

**B.** No es necesaria realizar una biopsia para diagnosticarla, se puede hacer el diagnóstico solamente con los criterios menores.

**C.** Es preciso hacer una biopsia ósea para confirmar la sospecha diagnóstica según los criterios IWG-MRT.

#### PREGUNTA 4

---

¿Cuál es el primer objetivo terapéutico con relación a la hematimetría en un paciente de PV, que se asocia a un menor riesgo de trombosis?

**A.** El hematocrito menor de 45%.

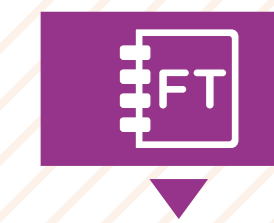
**B.** La cifra de plaquetas (trombocitos), menor de 450.000.

**C.** La respuesta hematológica completa.

## Bibliografía de la autoevaluación

1. 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.
2. Ficha técnica de ruxolitinib (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jakavi>
3. 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, Grieshammer M, Birgegard G, Barosi G. Philadelphia chromosome- negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018; 32(5): 1057-69.





## 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>.

