

CASO CLÍNICO 12

Ruxolitinib en un paciente diagnosticado de policitemia vera posttrombocitemia esencial de larga evolución con trombosis mesentérica y portal, e intolerancia a hidroxiurea por úlceras cutáneas

Dr. Roi Ferreiro Ferro | Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital clínico Universitario de Santiago de Compostela

Varón de 61 años de edad, diagnosticado de policitemia vera posttrombocitemia esencial, de alto riesgo vascular, con trombosis extensa mesentérica y portal e ictus isquémico, en tratamiento con ruxolitinib desde julio de 2016 por intolerancia a la hidroxycarbamida.

Introducción

La policitemia vera (PV) es un síndrome mieloproliferativo crónico Filadelfia negativo, resultado de la proliferación anómala de una célula madre pluripotencial que producirá una hematopoyesis clonal de las líneas eritroide, mieloide y megacariocítica, predominando la hiperplasia eritroide. Las células proliferantes presentan en la mayoría de los casos la mutación V617F del gen JAK2¹, que dará lugar a una proteína con actividad tirosinaquinasa constitutiva. Se estima una incidencia anual de hasta 4-6 casos/100.000 habitantes, siendo la neoplasia mieloproliferativa crónica más frecuente, con una mediana de edad al diagnóstico de 60 años. Su etiología es desconocida, aunque puede existir una cierta predisposición genética, y también se ha sugerido su relación con exposición a radiaciones ionizantes y tóxicos ambientales. Los criterios diagnósticos mayores de la OMS (2017) son el aumento de la masa eritrocitaria, la mutación V617F del gen JAK2 u otra mutación funcionalmente similar como la del exón 12, y la biopsia medular con características compatibles. El objetivo terapéutico será mantener el hematocrito <45% de forma estable para evitar, entre otras, el riesgo de complicaciones trombóticas asociadas² y la transformación a mielofibrosis o a leucemia aguda.

Anamnesis

Antecedentes personales

- Varón de 61 años de edad.
- No alergias medicamentosas conocidas.
- Obesidad.
- Hipertensión arterial.
- Hiperuricemia con crisis gotosa.
- Trombosis de la vena safena izquierda con insuficiencia venosa crónica.
- Cardiopatía isquémica e hipertensiva.
- Hipertrofia benigna de próstata.
- Gonartrosis bilateral severa.
- No antecedentes familiares de interés.

Tratamiento al diagnóstico

Alprazolam, atenolol, valsartán, nitroglicerina.

Enfermedad al diagnóstico

Paciente de 61 años de edad que fue remitido en el año 1999 a consultas de Hematología por el hallazgo incidental de una trombocitosis (610.000 plaquetas/ μl) persistente. No presentaba otras alteraciones en el hemograma, con serie eritroide y serie blanca normal. Se encontraba subjetivamente bien, realizaba una vida normal. No relataba astenia, anorexia ni pérdida de peso, ni clínica de hiperviscosidad. No refería dolor abdominal ni alteraciones en el hábito intestinal.

Exploración física

Paciente consciente, orientado y colaborador. Normohidratado y normocoloreado. Eupneico en reposo con oxígeno ambiente. Orofaringe sin alteraciones reseñables. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones relevantes. Abdomen sin alteraciones relevantes, no masas ni megalias. No se palpaba esplenomegalia. Extremidades inferiores: signos de atrofia cutánea y datos de insuficiencia venosa crónica, sin edemas. Linfático: no adenopatías palpables.

Exploraciones complementarias

Hemograma: hematíes: $4,95 \times 10^6/\mu\text{l}$ (VN: 4,70-6,10); hemoglobina: 14,6 g/dl (VN: 13,2- 18,5); hematocrito: 43,93% (VN: 37,00-48,00); volumen corpuscular medio: 88,70 fl (VN: 81,00-99,00); leucocitos $8,21 \times 10^3/\mu\text{l}$ (VN: 4,80-10,80); neutrófilos: 74,2 % (VN: 42,2-75,2); linfocitos: 16% (VN: 20,5-51,1); monocitos: 6,1% (VN: 1,7-9,3); eosinófilos: 2,5% (VN: 0,0-10,0); basófilos: 1,2% (VN: 0,0-0,8); plaquetas: $610 \times 10^3/\mu\text{l}$ (VN: 130-400); volumen plaquetario medio: 8,28 fl (VN: 7,40-10,40); ancho distribución plaquetas: 17,0 (VN: 12,0-17,0).

Frotis de sangre periférica: anisotrombia con frecuentes plaquetas con contorno irregular e hipogranularidad. Aisladas megaloplaquetas. No blastos.

Coagulación: parámetros en rango.

Bioquímica: función renal, hepática e iones en rango. LDH: 276 UI/l (VN: 140,0-310,0).

Inmunoglobulinas: en rango.

Proteinograma: por inmunofijación no se observaba presencia de proteína monoclonal.

Estudio de anemia: parámetros en rango.

Eritropoyetina endógena: 8,5 mU/ml (VN: 3,7-16,0).

Estudio inmunohematológico: grupo A, Rh positivo, anticuerpos irregulares y Coombs directo negativo.

Citogenética: cariotipo de médula ósea: 46, XY [30/30 0 100%].

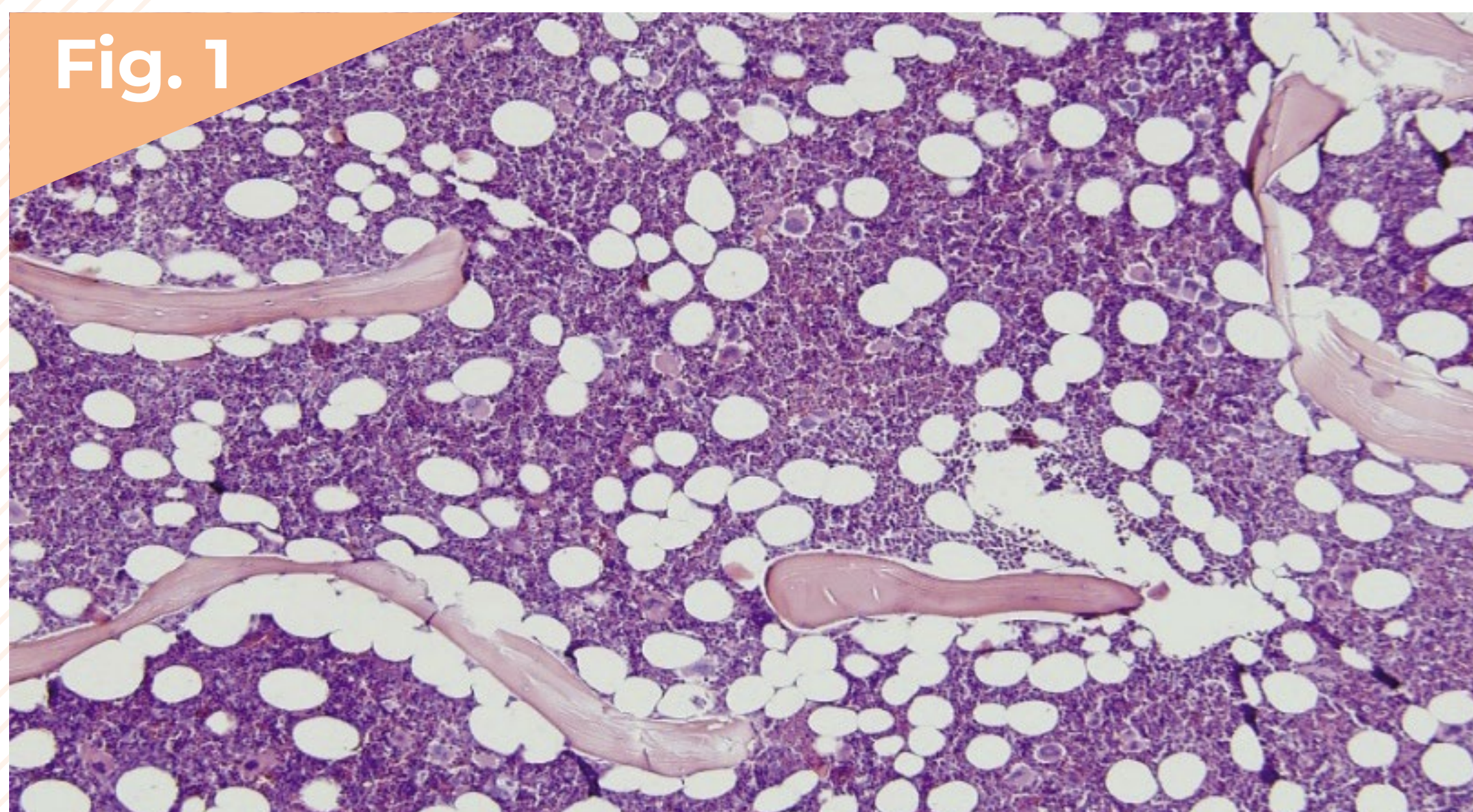


Fig. 1

Tinción mediante hematoxilina-eosina de médula ósea a 10x donde se puede observar la hipercelularidad medular.

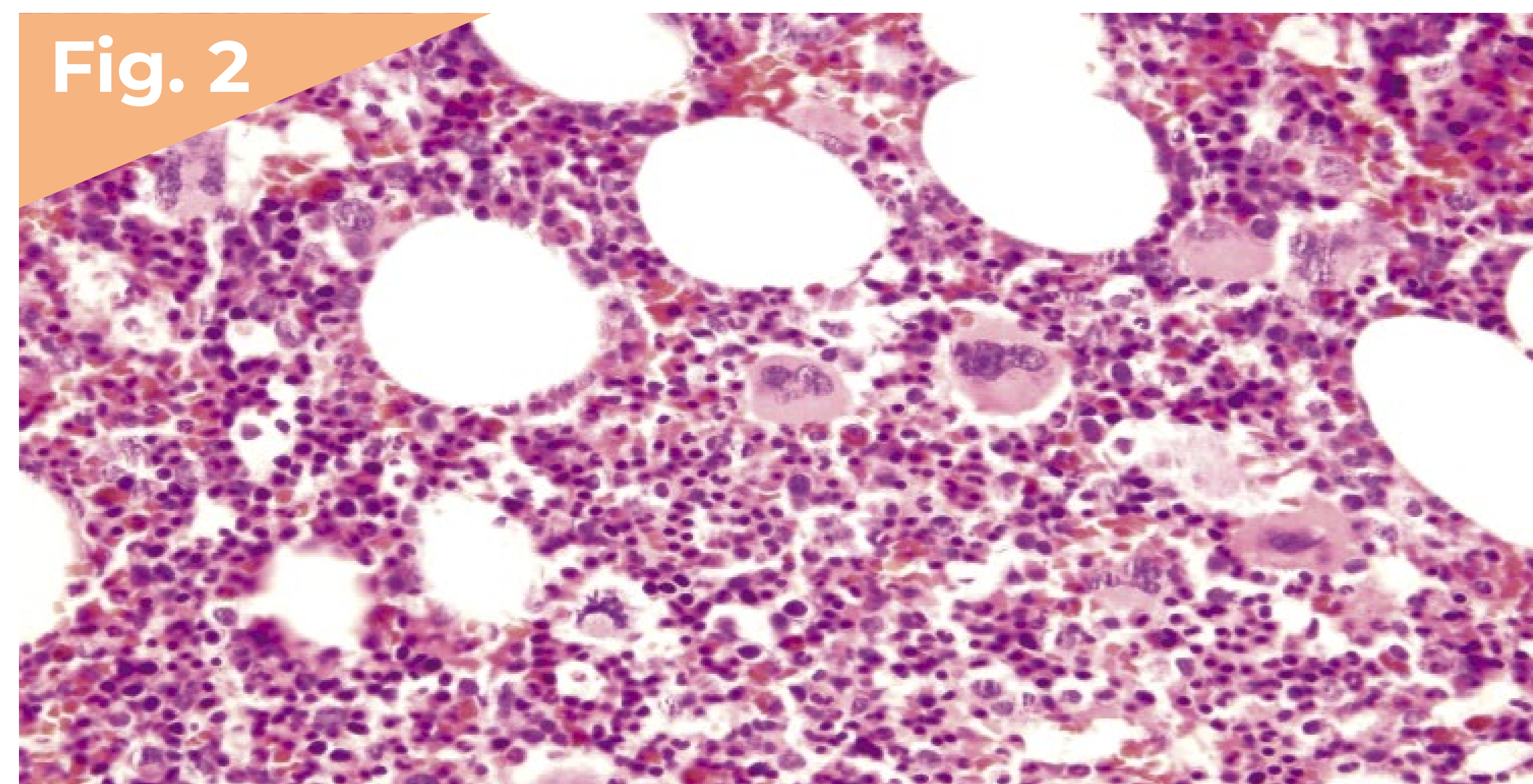


Fig. 2

Tinción mediante hematoxilina-eosina de médula ósea a 40x, donde se aprecia la hipercelularidad e hiperplasia megacariocítica con morfología atípica.

Biología molecular en el momento de transformación a policitemia vera: mutación del gen JAK 2 en el exón 14. La valina del codón 617 es sustituida por una fenilalanina en el dominio pseudoquinasa de JAK2. exón14:c.1849G>T:p.Val617Phe (p.V617F).

Aspirado medular: médula ósea normocelular. Megacariocitos aumentados en número, con formas de gran tamaño. 1% de blastos. Conclusión: médula ósea compatible con NMPc tipo TE, sin poder descartar una PV.

Biopsia medular: médula ósea moderadamente hipercelular, con neoplasia mieloproliferativa compatible con trombocitemia esencial. No se advertía fibrosis. Moderada hipercelularidad, con un incremento de la población megacariocítica, con un patrón de distribución disperso y elementos de morfología atípica, frecuentemente con aspecto globuloso/"en nube", de gran tamaño (**figuras 1 y 2**).

Ecografía abdominal: no se conseguía identificar la rama derecha de la porta. Hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo. Esteatosis focal de 50 mm en el segmento VIII. El bazo era de tamaño normal.

Radiografía de tórax: sin evidencia definitiva de patología aguda pleuropulmonar.

Diagnóstico y evolución

En el momento inicial del diagnóstico, en el año 1999, se emplearon los criterios diagnósticos del *Polycythemia Vera Study Group* (PVSG) para trombocitopenia esencial: recuento plaquetario mayor de $600 \times 10^9/l$, con la biopsia de médula ósea con proliferación principalmente del linaje megacariocítico e incrementado número de megacariocitos grandes y maduros. No existía evidencia de datos de síndrome mielodisplásico, ni presencia del cromosoma Philadelphia o gen bcr/ab y había ausencia de fibrosis. No había datos de trombocitosis reactiva, ya que no presentaba incremento en los parámetros inflamatorios ni infección subyacente. El paciente cumplía los criterios diagnósticos de neoplasia mieloproliferativa crónica tipo trombocitemia esencial (TE). Se inició tratamiento con antiagregación³ desde el diagnóstico en el año 1999 y se realizó seguimiento trimestral, con estabilidad de la cifra plaquetar en torno a $500-600 \times 10^3/\mu l$ sin alteraciones en las otras series.

En el año 2005, a los 7 años del diagnóstico, presentó una trombosis extensa mesentérica y portal⁴, iniciándose anticoagulación con acenocumarol y tratamiento citorreductor con hidroxiurea. Se realizó un estudio de trombofilia, con detección de anticuerpo anticardiolipina IgM de bajo título. Durante el seguimiento, en los primeros años de inicio de la citorreducción, presentó frecuentes úlceras en los miembros inferiores, que precisaron de la retirada ocasional de la hidroxiurea (**figura 3**). En agosto de 2008 se suspendió la citorreducción por el empeoramiento de las úlceras tibiales y perimaleolar izquierda, sin mejoría inicial pero con resolución paulatina posteriormente.

A los 2 meses de suspensión de la hidroxiurea, en octubre de 2008, casi 10 años después del diagnóstico de TE, se objetivó un incremento progresivo de la masa eritrocitaria y megacariocítica, con un estudio molecular (no había disponibilidad de dicha técnica en 1999) que detectó la mutación JAK2 V617F (31-50% de alelos mutados), realizándose nuevamente aspirado y biopsia medular, que resultaron compatibles con una progresión de la enfermedad a una neoplasia mieloproliferativa crónica tipo policitemia vera (PV) JAK 2 positiva. Cumplía con los criterios diagnósticos mayores de policitemia vera: una masa eritrocitaria elevada con poliglobulia, la biopsia medular compatible histológicamente y la demostración de mutación por biología molecular del JAK2. La carga alélica continuaba estable en torno al 31-50% de alelos mutados en sangre periférica.



Úlcera cutánea de miembro inferior en el borde del pie, en un paciente con insuficiencia venosa crónica y terapia con hidroxycarbamida.

En 2008 se reinició nuevamente la administración de hidroxiurea, con respuesta parcial hematológica. Requirió alguna flebotomía aislada para control del hematocrito <45%, ya que se trataba de un paciente de alto riesgo trombótico. El requerimiento de flebotomía bajo terapia de hidroxiurea identifica un subconjunto de pacientes con mayor proliferación de policitemia vera y mayor riesgo de trombosis⁵. En junio de 2009 presentó una trombosis de la vena safena izquierda.

En el año 2010 comenzó con un cuadro de dolor abdominal de tipo cólico, sin aparente relación con el proceso hematológico. Se realizó una ecografía abdominal que mostró esteatosis hepática y signos de circulación colateral, sin esplenomegalia, y posteriormente, ante la persistencia del dolor abdominal, una TAC abdominal que objetivó una trombosis crónica de la vena mesentérica superior y la rama derecha de la porta con circulación colateral, además de una atrofia del lóbulo hepático derecho (**figura 4**).

Se solicitó estudio por Digestivo para descartar una hipertensión portal. Se completó el estudio con una endoscopia digestiva alta sin alteraciones destacables y una resonancia magnética nuclear abdominal con signos de trombosis crónica de la vena porta derecha y disminución de calibre de ésta, con atrofia significativa del lóbulo hepático derecho. La vena porta principal y la porta izquierda se encontraban permeables. Presentaba una esplenomegalia leve de 14 cm.

En el año 2013, tras varios años con hidroxiurea, presentó un empeoramiento del cuadro de gonartrosis y la aparición nuevamente de ulceraciones cutáneas pretibiales, maleolares y una úlcera plantar. El paciente se encontraba en respuesta hematológica, por lo que se disminuyó la dosis de hidroxiurea para facilitar la curación de las úlceras. A pesar de ello, las úlceras de los miembros inferiores mejoraban parcialmente, poniéndose de manifiesto que estaban más en relación con el síndrome posflebítico de la insuficiencia venosa crónica que con la toxicidad derivada de la hidroxiurea. Se inició tratamiento con diosmina y vasodilatadores, y precisó de la retirada temporal de la citorreducción. A pesar de ello, presentó una recurrencia de las úlceras en relación con microtraumatismos y con la insuficiencia venosa crónica severa.

En 2014 se suspendió definitivamente la hidroxycarbamida⁶. Precisó, a partir de entonces, del control de la eritrocitosis mediante sangrías terapéuticas⁷ cada 3-4 meses, con adecuada tolerancia. La cifra plaquetar se mantenía estable, en torno a $400-550 \times 10^3/\mu\text{l}$, sin precisar citorreducción (en ese caso, se hubiese optado por anagrelida). Tras la suspensión de la hidroxiurea, las úlceras persistieron,

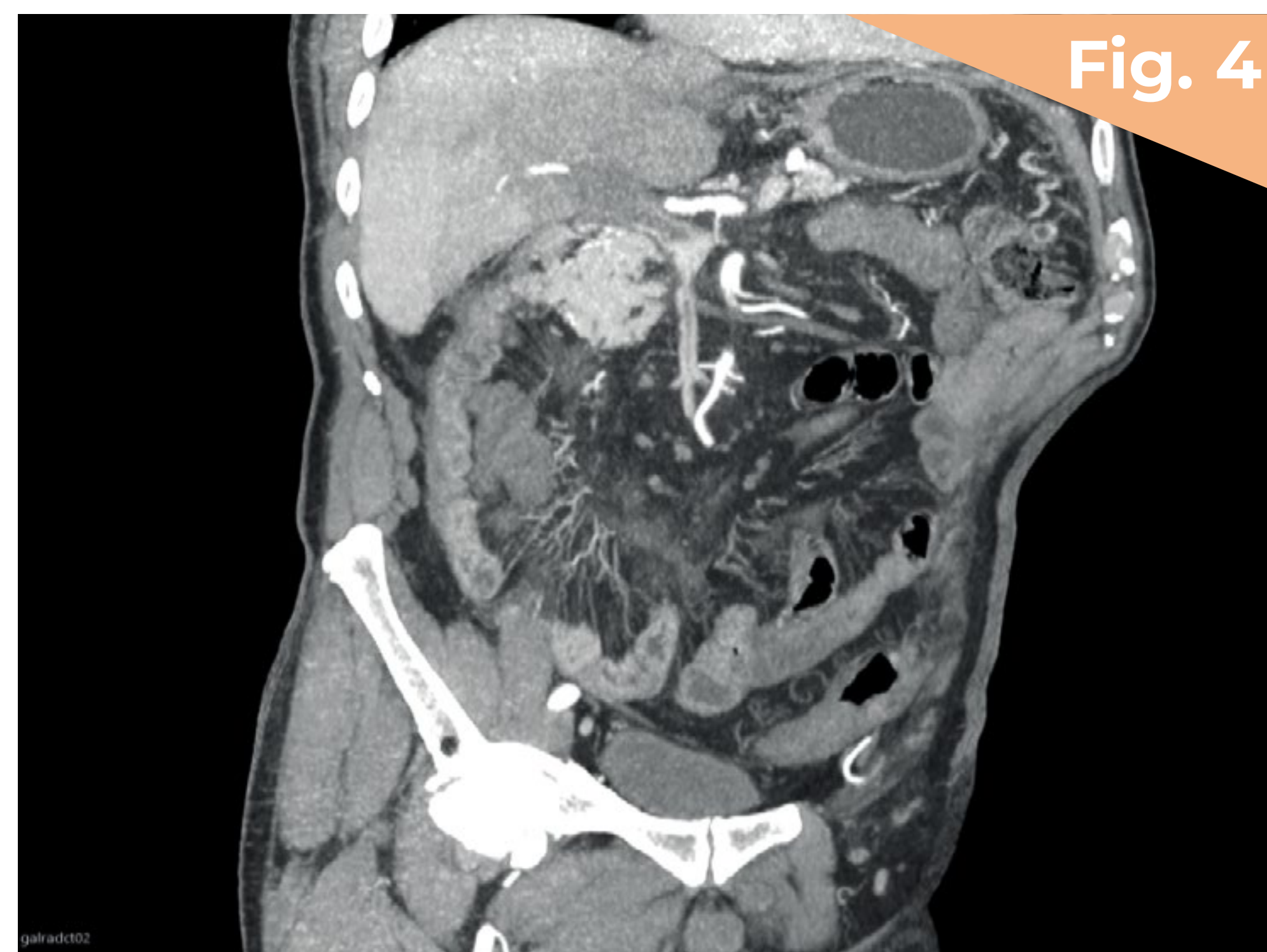


Fig. 4

TAC abdominopélvica en proyección de máxima intensidad de contraste con trombo en la vena porta, con fino defecto de repleción que se extiende a la vena mesentérica superior.

y en el año 2015 presentó una celulitis complicada en la región de la úlcera perimaleolar izquierda. Se solicitó valoración por parte de Cirugía Vasculuar y Dermatología, pautándose antibioterapia oral y tópica, y corticoide. El componente mieloproliferativo presentaba un adecuado control, con recuentos de leucocitos y plaquetas casi normales, una cifra de hemoglobina en torno a 17-18 g/dl y un hematocrito de 45-50% que precisaban de sangrías periódicas, sin hepatomegalia ni esplenomegalia palpable ni ecográficamente detectables.

En febrero de 2016 presentó leucocitosis como hallazgo de nueva aparición (14.000 leucocitos/ μ l), sin síndrome leucoeritroblástico y un frotis sanguíneo sin dacriocitos ni otros datos de transformación. Se solicitó un estudio de carga alélica, que objetivó el incremento del porcentaje alélico de JAK2 al 50-78%. A pesar de no existir signos sospechosos, sin mieleemia ni dacriocitosis en el frotis de sangre periférica, y con una LDH en rango normal, se realizó una biopsia medular para excluir la transformación medular a mielofibrosis, confirmándose la ausencia de progresión de la policitemia vera a fibrosis, y también la ausencia de transformación leucémica.

En mayo de 2016 el paciente padeció episodios de pérdida incompleta de visión en el ojo derecho y pérdida de fuerza en miembro superior, que fueron valorados por Neurología y Oftalmología, diagnosticándose de un accidente cerebrovascular isquémico transitorio de etiología aterosclerótica en un paciente diagnosticado de PV JAK2 positivo con respuesta hematológica de serie eritroide y megacariocítica. El control metabólico y lipídico era adecuado. Posteriormente recuperó la visión y desapareció la paresia.

En julio de 2016 presentó un aumento del hematocrito (51%) y de la hemoglobina (19 g/dl), junto con trombocitosis leve (plaquetas: $516 \times 10^3/\mu$ l). Se decidió iniciar una nueva línea de terapia citorreductora con ruxolitinib a dosis de 10 mg/12 h, dada la intolerancia a la hidroxiurea, con úlceras de repetición y necesidad de flebotomías periódicas para el control del cuadro mieloproliferativo, junto a la reciente trombosis en forma de accidente cerebrovascular, en un contexto de adecuado control mieloproliferativo de la enfermedad.

Tras el inicio del tratamiento con ruxolitinib en julio de 2016, presentó una rápida respuesta hematológica completa, con un control óptimo de las series eritroide y plaquetar, sin precisar de la realización de flebotomías y con una adecuada tolerancia en los controles sucesivos periódicos. Se produjo una ganancia de apetito, con peso estable y control lipídico y metabólico adecuados. Asimismo, no presentaba datos de sangrado a pesar de estar con anticoagulación y antiagregación. En enero de 2017 requirió de una intervención quirúrgica para la colocación de una prótesis de rodilla derecha, suspendiéndose el ruxolitinib durante los 3 días previos a la intervención quirúrgica, y reanudándose posteriormente sin complicaciones reseñables. No presentó sintomatología constitucional ni esplenomegalia en la exploración física ni en la ecográfica en las sucesivas visitas de control. En 2018, tras 2 años del inicio del ruxolitinib, se realizó un panel de mutaciones adicionales mediante NGS, que resultó negativo.

Actualmente continua asintomático, con respuesta hematológica completa con ruxolitinib a dosis de 10 mg/12 h. Tras 2 años del inicio del ruxolitinib se realizó un panel de genes NGS en sangre periférica para neoplasia mieloproliferativa crónica con disminución de la carga alélica de JAK2. La frecuencia alélica de la variante es del 25%.

Conclusión y comentarios

El paciente, al diagnóstico, debutó en forma de trombocitemia esencial, con una evolución lenta y estable de los recuentos sanguíneos, sin precisar ningún tratamiento específico en cuanto a la citorreducción, y cumpliendo criterios por edad para iniciar antiagregación con ácido acetilsalicílico como profilaxis primaria de eventos trombóticos. La fase prepolicitémica no presentó complicaciones reseñables. Posteriormente, en 2005 presentó una extensa trombosis a nivel abdominal con trombosis mesentérica y portal. En ese momento se decidió iniciar anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, añadidos a la antiagregación.

Debido a la necesidad de un óptimo control del cuadro mieloproliferativo y la presencia del antecedente trombótico de alto riesgo, se inició en 2005 la citorreducción con hidroxiurea.

El manejo estuvo dificultado por la presencia de úlceras perimaleolares de etiología multifactorial, con presencia en miembros inferiores de estasis venosa previamente a la terapia y microtraumatismos accidentales, siendo necesaria la disminución de dosis y, aisladamente, la interrupción de la citorreducción. Finalmente, dada la mala evolución del cuadro ulcerativo cutáneo, se decidió interrumpir en 2014 de forma definitiva la hidroxiurea y se manejó al paciente mediante flebotomías periódicas, con un ajuste adecuado del nivel de hematocrito y plaquetar. En 2014 preciso 5 sangrías, y en 2015 y 2016, antes de iniciar el ruxolitinib, 2 sangrías cada año (**figura 5**).

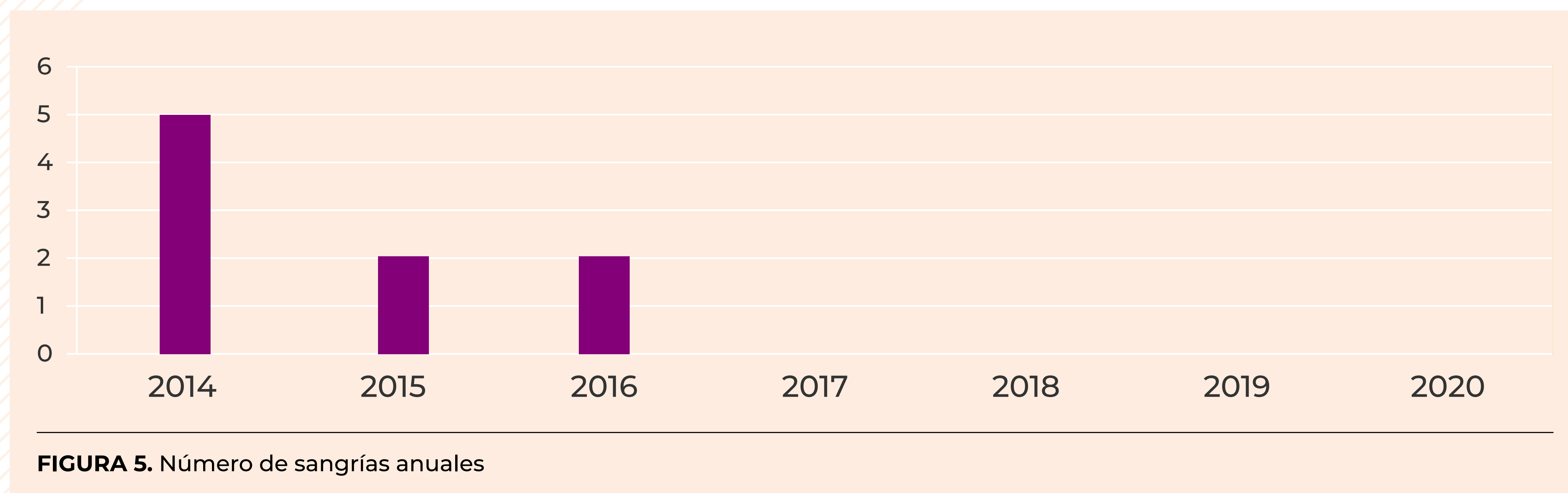


FIGURA 5. Número de sangrías anuales

A pesar del adecuado control del recuento plaquetario y de la eritrocitosis, el paciente presentó nuevamente un evento trombótico mayor, en forma de accidente cerebrovascular isquémico de perfil aterotrombótico, que junto con el incremento en la carga alélica del JAK2, llevó a iniciar una segunda línea de tratamiento citorreductor en 2016.

Se optó por iniciar ruxolitinib dada la intolerancia a la hidroxiurea. Este fármaco ha demostrado seguridad y eficacia para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con PV que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea, según los datos de seguimiento a 5 años del ensayo de fase III RESPONSE publicados en *The Lancet Haematology*⁸.

El ruxolitinib es un fármaco con actividad anti-JAK2, es un inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a JAK1 y JAK2. Es un tratamiento de segunda línea recomendado para la prevención de la trombosis en pacientes con policitemia vera que se vuelven resistentes o intolerantes a la hidroxiurea. La evidencia sobre su eficacia en términos de reducción de la trombosis es incierta⁹.

En las **figuras 6 y 7** se muestra la evolución de las cifras de hemoglobina y de hematocrito durante todo el seguimiento del paciente.

Actualmente, tras el inicio del ruxolitinib hace más de 4 años, el paciente se encuentra asintomático, con una adecuada tolerancia al fármaco. No ha vuelto a presentar ningún otro evento trombótico y tiene una resolución prácticamente completa de las úlceras cutáneas. Presenta una rápida respuesta hematológica completa sin precisar flebotomías. A nivel genético se constató una reducción de la carga alélica del JAK2 del 50% al 25%, sin aparición de nuevas mutaciones por NGS y sin datos de transformación.

FIGURA 6. Gráfico de evolución temporal de la hemoglobina (g/dl)

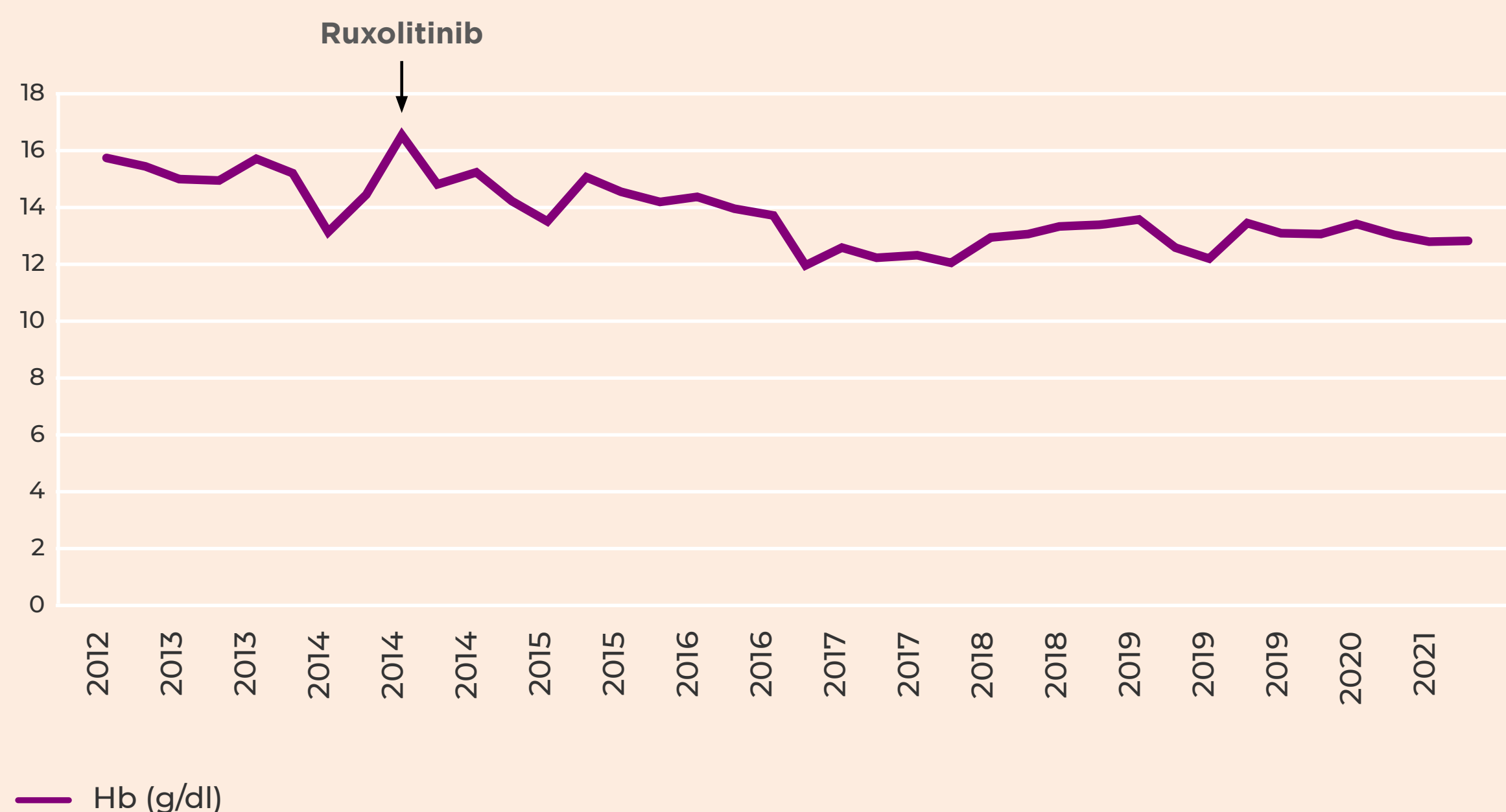
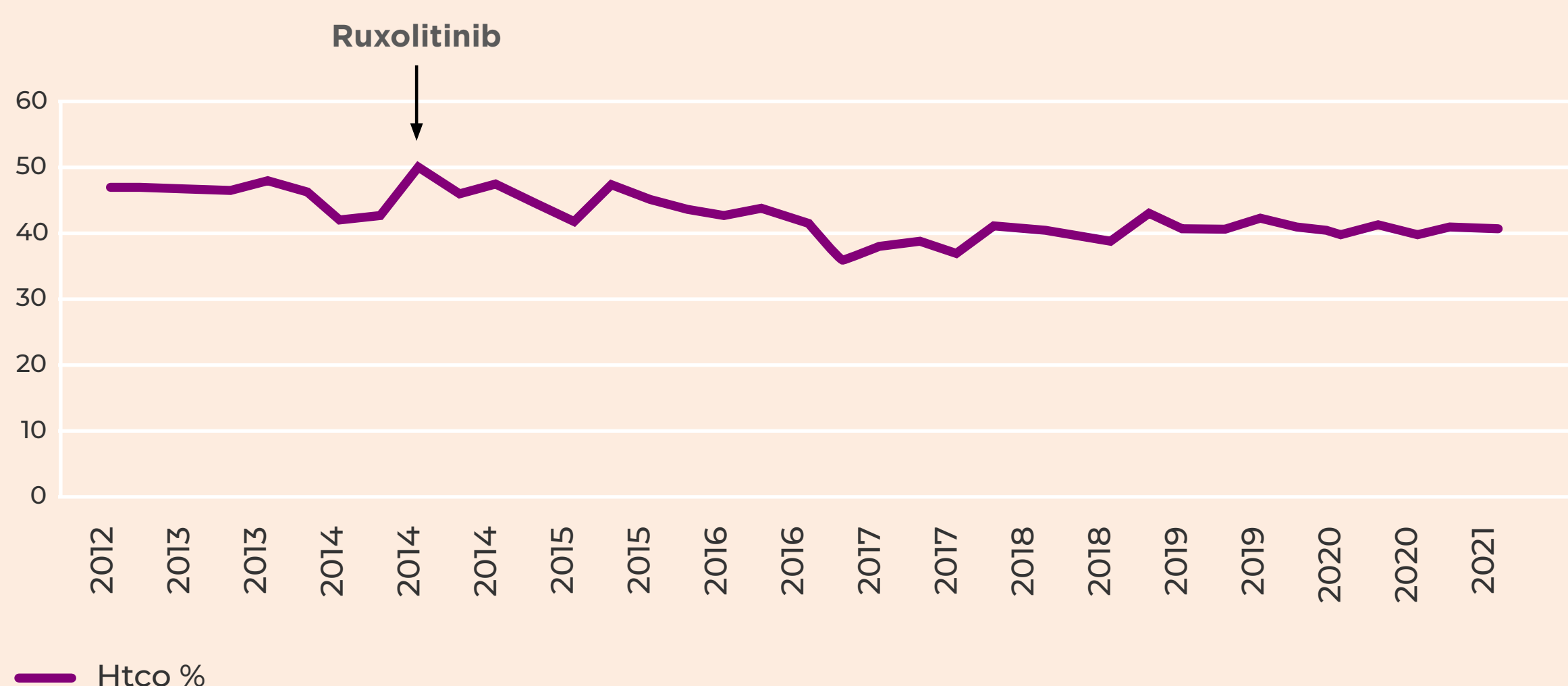


FIGURA 7. Gráfico de evolución temporal del hematocrito (%)



Bibliografía del caso

1. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005; 434: 1144-8.
2. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med*. 1995; 123: 656-64.
3. Landolfi R, Marchioli R, Kuti J, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2004; 35: 114-24.
4. Barbui T, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2013; 368: 22-33.
5. Alvarez-Larrán A, Pérez-Encinas M, et al. Risk of thrombosis according to need of phlebotomies in patients with polycythemia vera treated with hydroxyurea. *Haematologica*. 2017; 102: 103-9.
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. Lilienthal P, Tetschke M, et al. Optimized and Personalized Phlebotomy Schedules for Patients Suffering From Polycythemia Vera. *Front Physiol*. 2020; 11: 328.
8. Kiladjian J, Zachee P, et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020; 7: e226-e237.
9. Masciulli A, Ferrari A, et al. Ruxolitinib for the prevention of thrombosis in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020; 4: 380-6.

Comentario de los revisores

El caso presentado por el Dr. Ferreiro hace referencia a un paciente de 61 años con el diagnóstico de una trombocitemia esencial (TE) y riesgo alto cardiovascular (historia previa de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y una trombosis venosa safena) que evoluciona a una policitemia vera (PV) y que posteriormente, coincidiendo con otro evento trombotico, comienza la citorreducción con hidroxiurea (HU). El evolutivo con HU se complica por úlceras cutáneas que obliga a suspensiones frecuentes. Además, el control del HCT es inadecuado, con necesidad de flebotomías. Después de un nuevo evento trombotico, se inicia segunda línea con ruxolitinib. Cinco años después permanece con buen control de la enfermedad y no ha presentado complicaciones tromboticas desde entonces.

Los eventos tromboembólicos y las enfermedades cardiovasculares son las complicaciones más prevalentes en pacientes con PV, en comparación con otros trastornos mieloproliferativos, y son la principal causa de morbilidad y mortalidad en esta población¹. Los factores de riesgo importantes incluyen la edad (≥ 60 años) y antecedentes de trombosis; el hematocrito y la leucocitosis también se asocian con un mayor riesgo de trombosis. El objetivo de la terapia es reducir el riesgo de trombosis controlando el hematocrito a $< 45\%$, un objetivo asociado con tasas reducidas de muerte por causa cardiovascular y trombosis. Los pacientes de bajo riesgo (< 60 años sin antecedentes de trombosis) se tratan con flebotomía y aspirina a dosis bajas, mientras que los pacientes de alto riesgo (≥ 60 años y/o con antecedentes de trombosis) deben tratarse con agentes citorreductores¹.

La hidroxiurea es el agente citorreductor más utilizado en primera línea en la PV y, aunque reduce la tasa de eventos cardiovasculares, aproximadamente el 15-24% de los pacientes pueden eventualmente volverse resistentes o experimentar efectos adversos inaceptables con este tratamiento¹⁻³. Es importante reconocer la resistencia/intolerancia, ya que se asocia con un mayor riesgo de muerte y transformación. La ELN ha publicado criterios para identificar a los pacientes que presentan resistencia clínica o intolerancia a la hidroxiurea⁴. Las citopenias, la mieloproliferación incontrolada y el aumento de los requisitos de flebotomía se asocian con la resistencia a la hidroxiurea, y la toxicidad cutánea, la toxicidad mucocutánea, la toxicidad gastrointestinal y la fiebre se asocian con la intolerancia a la hidroxiurea⁵.

Ruxolitinib es el único inhibidor de JAK aprobado para el tratamiento de pacientes con PV que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea. Ruxolitinib se evaluó en 2 estudios de fase 3 en pacientes que eran resistentes o intolerantes a la hidroxiurea y tenían esplenomegalia (RESPONSE; NCT01243944)^{6,7} o bazo no palpable (RESPONSE-2; NCT02038036)⁸.

Aunque los estudios RESPONSE y RESPONSE-2 no tenían el poder estadístico suficiente para evaluar los eventos tromboticos, se observaron menos episodios de trombosis en los pacientes tratados con ruxolitinib en comparación con la mejor terapia disponible (BAT). Este hallazgo puede atribuirse a un mejor control de HCT y leucocitos con ruxolitinib que con la terapia estándar, dado que estos 2 parámetros hematológicos se han relacionado de forma independiente con un mayor riesgo de eventos tromboticos.

Otros estudios también sugieren que ruxolitinib podría ser superior a otras terapias en la reducción del riesgo trombótico. Los trabajos de Alvarez-Larrán *et al.*⁹ también observaron una ventaja de ruxolitinib en términos de trombosis.

En conclusión, ruxolitinib ha demostrado eficacia en pacientes que son resistentes o intolerantes a HU en términos de respuesta hematológica. Con un seguimiento de los ensayos de 5 años parece que es un tratamiento seguro. Aunque eficaz en reducción de eventos trombóticos, el grado de eficacia aún está por determinar de manera concluyente.

Dra. M^a Teresa Gómez Casares

Dr. Manuel Mateo Pérez Encinas

Bibliografía

1. 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: 1057-69.
2. Alvarez-Larran A, Pereira A, Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Hernandez-Boluda JC, Ferrer-Marin F, Angona A, Gomez M, Muina B, Guillen H, Teruel A, Bellosillo B, Burgaleta C, Vicente V, Besses C. 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.
3. Alvarez-Larran A, Kerguelen A, Hernandez-Boluda JC, et al. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2016; 172: 786-93. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch HC, Kiladjian JJ, Lengfelder E, McMullin MF, Passamonti F, Reilly JT, Vannucchi AM, Barbui T. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009; 113: 4829-33.
4. 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, Báñez 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.
5. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, Harrison CN, Pane F, Zachee P, Mesa R, He S, Jones MM, Garrett W, Li J, Pirron U, Habr D, Verstovsek S. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2015; 372: 426-35.
6. Kiladjian JJ, Zachée P, Hino M, et al. Long-term efficacy and safety (5 years) in RESPONSE, a phase 3 study comparing ruxolitinib (RUX) with best available therapy (BAT) in hydroxyurea (HU)-resistant/intolerant patients (pts) with polycythemia vera (PV) [abstract]. *Blood*. 2018; 132(suppl 1). Abstract 1753.
7. 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: 88-99.
8. Alvarez-Larrán A, Verstovsek S, Prez-Encinas M, et al. Comparison of ruxolitinib and real-world best available therapy in terms of overall survival and thrombosis in patients with polycythemia vera who are resistant or intolerant to hydroxyurea [abstract]. *HemaSphere*. 2018; 2(suppl 1). Abstract PF628.

PREGUNTA 1

Quando hablamos de las neoplasias mieloproliferativas, una de las siguientes afirmaciones es verdadera. ¿Cuál?

A. La evolución más habitual de la policitemia vera es a leucemia mieloide aguda.

B. La policitemia vera puede pasar por una fase prepolicitémica.

C. En la trombocitemia esencial la principal causa de morbimortalidad es la hemorragia.

PREGUNTA 2

La mutación JAK-2 se presenta más frecuentemente en:

A. Policitemia vera.

B. Mielofibrosis idiopática.

C. Trombocitemia esencial.

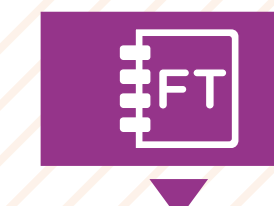
PREGUNTA 3

¿Cuál de estas pruebas supone que encontraría habitualmente en un paciente con policitemia vera?

A. Disminución de los niveles de EPO sérica.

B. Ferritina sérica alta.

C. Niveles bajos en suero de LDH y ácido úrico y disminución de la concentración de vitamina B₁₂.



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>.

