

CASO CLÍNICO 16

Paciente con mielofibrosis, astenia e intenso prurito

Dr. Juan Francisco López Rodríguez y Dr. Adrián Segura Díaz | Servicio de Hematología. Hospital Universitario Dr. Negrín (Las Palmas)

Varón de 42 años de edad, diagnosticado en 2012 de una neoplasia mieloproliferativa (NPM) tipo mielofibrosis (MF), en seguimiento en consultas externas de Hematología.

Anamnesis

Antecedentes personales

No alergias medicamentosas conocidas. Intolerancia digestiva a la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). No hábitos tóxicos. Hepatitis criptogénica en estudio y seguimiento por Gastroenterología (había presentado hipertransaminasemia desde 2001, sin otras alteraciones sugerentes de inicio de la NMP en ese momento). Dermatitis alérgica en el contexto de una alergia a ácaros, en estudio por Alergología y en tratamiento con antihistamínicos. Neumotórax espontáneo en 2 ocasiones, hace más de 20 años.

No antecedentes quirúrgicos. No antecedentes familiares de interés (padres y cuatro hermanos sanos).

Tratamiento actual

No tomaba medicación de forma habitual, salvo ebastina a demanda.

Enfermedad actual

Varón de 42 años de edad en el que se objetivó una trombocitosis en el estudio analítico de una donación voluntaria de sangre, motivo por el cual fue derivado a nuestro centro para estudio.

Se repitió la determinación analítica hasta en 2 ocasiones en los 3 meses posteriores, con cifras de plaquetas inferiores a $450.000/\text{mm}^3$, si bien siempre en el límite alto de la normalidad. El paciente refería prurito no acuagénico en los miembros inferiores y en los tobillos, además de marcada astenia en los 6 meses previos. Negaba la presencia de fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna.

Exploración física

Paciente consciente y orientado. Eupneico en reposo. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones relevantes. A la exploración abdominal no se objetivaban visceromegalias. No adenopatías palpables. Miembros sin edemas, lesiones ni signos sugestivos de trombosis venosa.

Análisis de sangre

Bioquímica: glucosa: 73 mg/dl (valor normal: 70-110); urato: 6,05 mg/dl (2,40-5,70); creatinina (enzimática): 0,98 mg/dl (0,40-0,95); lactato deshidrogenasa (LDH): 268 U/l (10-250); bilirrubina total: 1,11 mg/dl (0-1,2); aspartato aminotransferasa (AST): 34 U/l (0-33); alanina aminotransferasa (ALT): 37 U/l (0-32); gamma glutamil transferasa (GGT): 113 U/l (5-36); ferritina: 150 ng/ml (25-300); colesterol: 182 mg/dl (120-200); triglicéridos: 45 mg/dl (35-150).

Hemograma: leucocitos: $10,40 \times 10^3/\mu\text{l}$ (3,00-12,00); neutrófilos: $7,45 \times 10^3/\mu\text{l}$ (1,5-10,00); hemoglobina: 16,3 g/dl (12,0-17,0); hematocrito: 48,5% (39-54); plaquetas: $443 \times 10^3/\mu\text{l}$ (120,00-450,00).

Coagulación: parámetros en rango.

Serología: IgM negativa para VEB, CMV y VHA. IgG negativa para VHC, VHB antígeno de superficie (HBsAg) y VHB anticuerpo anti-core (HBcAc).

Frotis de sangre periférica

Fórmula leucocitaria: neutrófilos: 49%; bandas: 8%; metamielocitos: 3%; mielocitos: 1%; eosinófilos: 1%; linfocitos: 36%; monocitos: 1%; blastos: 0%.

Serie roja: anisopoiquilocitosis, si bien no se observaban dacriocitos ni eritroblastos.

Serie plaquetar: anisotrombia con formación de microagregados.

Citogenética

Cariotipo normal. Formula cromosómica: 46 XY.

Biología molecular

JAK2 V617F: positivo. VAF: 18,59%.

BCR-ABL, *CARL*, *MPL*, *ASXL1* y *SRSF2* negativos.

Aspirado de médula ósea

Megacariocitos presentes y aumentados con tendencia a la agregación. Médula ósea hiper celular, a expensas de las 3 series, se observaban acúmulos de megacariocitos. Hallazgos sugestivos de síndrome mieloproliferativo crónico.

Biopsia de médula ósea

Informe: La muestra corresponde a médula ósea que presenta su estructura general conservada. El espacio intertrabecular está ocupado por tejido adiposo y tejido hematopoyético en una proporción claramente incrementada en relación con la edad del paciente. Destaca el incremento en el número de megacariocitos, que presentan formas de gran tamaño y de aspecto hiperploide y tendencia a la agregación (**figura 1**). Por otra parte, existe un incremento en la expresión de CD34 de leve a moderado. Con la tinción de plata se observa que la trama de reticulina se encuentra reforzada de forma intensa (MF-2 de la clasificación de la OMS). Médula ósea hiper celular, con presencia de células de las tres series hematopoyéticas, compatible con síndrome mieloproliferativo crónico.

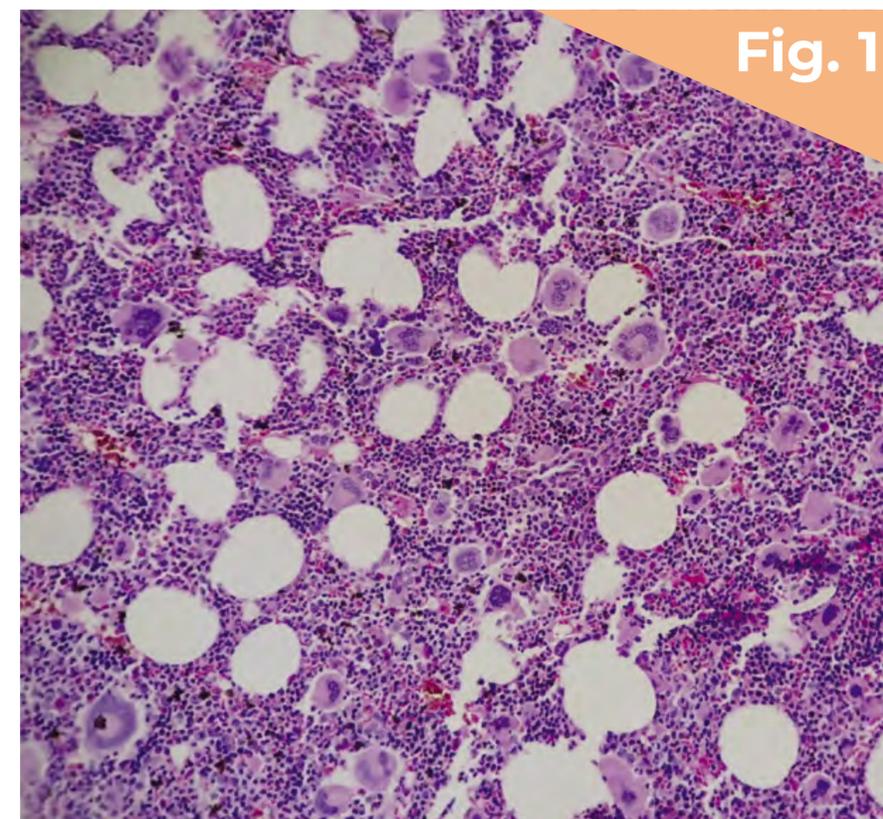


Fig. 1

Tinción mediante hematoxilina-eosina de médula ósea al momento del diagnóstico (2012) a 10x, donde se puede observar la hiper celularidad medular y la atipia de los megacariocitos

Ecografía abdominal

Informe: Hígado discretamente aumentado de tamaño, de ecoestructura conservada, sin lesiones focales. Porta discretamente aumentada de calibre (mide 1,37 cm), vesícula alitiásica, vía biliar de calibre normal. Esplenomegalia, midiendo el bazo 15,4 cm de diámetro interpolar. El páncreas y la aorta abdominal no presentan alteraciones patológicas. Riñones de tamaño y morfología normales, con grosor cortical y diferenciación corticomedular dentro de límites normales. Próstata y vejiga sin hallazgos.

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

Diagnóstico y evolución

Se trataba de un paciente diagnosticado de mielofibrosis primaria de bajo riesgo (acorde a criterios de la OMS de 2008, con 3 criterios mayores y uno menor por aumento de LDH), IPSS intermedio 1 (por síntomas constitucionales).

Si bien la sintomatología era bien tolerada al comienzo de su evolución, durante los siguientes meses se produjo un aumento del prurito (pasando de leve a moderado), la astenia (grado moderado) y la aparición de sintomatología constitucional (pérdida de hasta 3-4 kg de peso). Este aumento de intensidad llegaba hasta el punto de ser incapacitante para el paciente, obligándolo a suspender su actividad laboral. Por este motivo se solicitó el uso compasivo en ese momento de ruxolitinib, el cual se inició a comienzos de 2014. En el momento de iniciar el tratamiento, el paciente presentaba unos valores analíticos similares al momento del diagnóstico (función renal y hepática dentro de la normalidad; LDH: 281 U/l; leucocitos $8,72 \times 10^3/\mu\text{l}$; hemoglobina: 16,6 g/dl; hematocrito: 49,6%; plaquetas: $470,00 \times 10^3/\mu\text{l}$), haciéndose palpable la esplenomegalia (4-5 cm por debajo del reborde costal) y con siete kilogramos de peso menos que al diagnóstico.

Desde el comienzo del tratamiento con ruxolitinib, a dosis inicialmente de 5 mg cada 12 horas, se produjo una cierta mejoría de la sintomatología, si bien ésta persistía de manera incapacitante. Se decidió iniciar con dosis bajas de ruxolitinib dada la edad del paciente y los antecedentes de hepatopatía, con el objetivo de escalar la dosis en función de la evolución de la sintomatología. Al mismo tiempo, se solicitó el tipado familiar de HLA, de cara a la posible necesidad de un trasplante alogénico de médula ósea en caso de progresión.

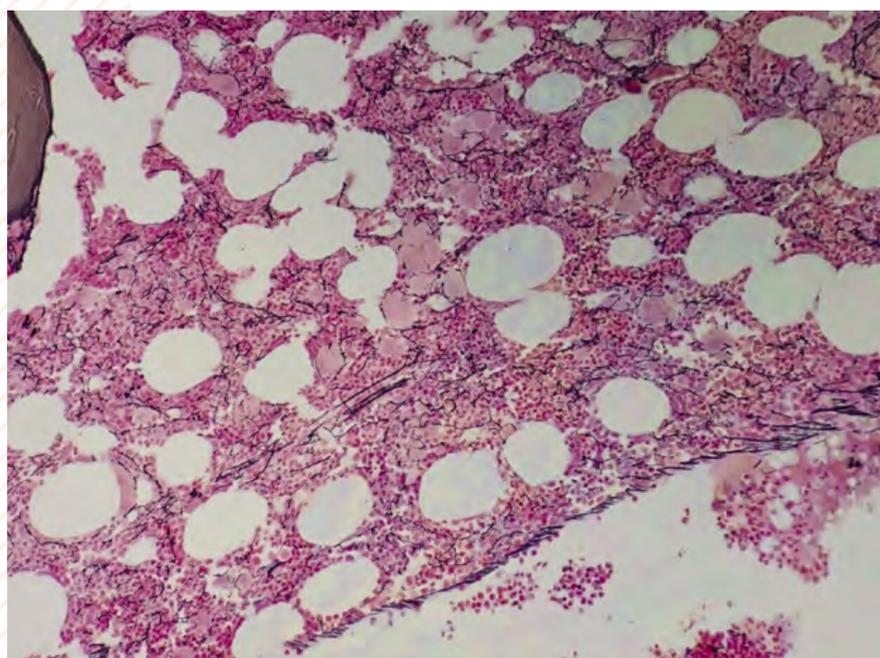
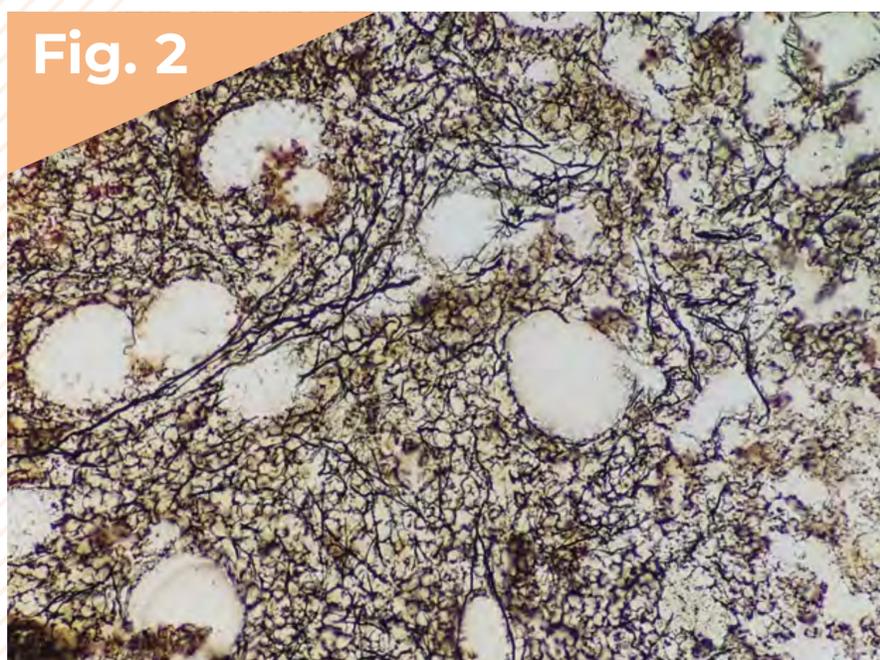
En junio de 2014, a los pocos meses de iniciar el tratamiento, fue necesario interrumpir la toma de ruxolitinib ante la elevación de creatininas (4.327 U/l) y transaminasas (AST: 248 U/l; ALT: 117 U/l). Si bien no se pudo saber con certeza la etiología de la alteración bioquímica, es cierto que el paciente había realizado ejercicio de moderada-gran intensidad en los días previos, con mejoría paulatina tras el reposo y la retirada de posibles tóxicos. Al mes siguiente, ante un empeoramiento de la sintomatología (astenia severa, prurito en grado moderado-severo y pérdida de peso leve-moderada) y con normalización de los parámetros analíticos, se decidió la reintroducción del ruxolitinib, sin incidencias ni nuevos episodios similares posteriores.

Ante la persistencia y la progresión de la sintomatología a lo largo de los meses, se decidió el aumento progresivo de la dosis (primero a 10 mg por la mañana y 5 mg en la noche; posteriormente a 10 mg cada 12 horas), sin clara mejoría. A mitad de 2014 se presentó al paciente como candidato al ensayo clínico JUMP, aunque falló el *screening* del ensayo.

Dada la refractariedad de la sintomatología de gran intensidad, se decidió el aumento de la dosis de ruxolitinib a 15 mg cada 12 horas al inicio de 2015. A los pocos meses presentó una mejoría clara de la astenia y la práctica desaparición del prurito. Asimismo, se observó una disminución del valor de la LDH hasta su normalización con esta dosis, así como una disminución de la esplenomegalia radiológica en la ecografía.

En 2016 se solicitó una reevaluación del estudio medular. En dicho estudio se objetivó una disminución de la proliferación celular, así como una disminución de la fibrosis reticulínica, pasando de una clasificación MF-2 a una MF-1 (**figura 2**).

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



Evolución de la fibrosis al diagnóstico y durante evolución del tratamiento con ruxolitinib: 2012 (izquierda) y 2016 (derecha). Se ve una disminución de MF-2 a MF-1 tras el inicio del tratamiento.

Tras los hallazgos descritos, y la práctica desaparición de la sintomatología (astenia leve ocasional, sin prurito y con ganancia de peso), se planteó la disminución de dosis a 10 mg cada 12 horas, con objetivo de mantener la menor dosis eficaz. El paciente ha permanecido con dicha dosis hasta el momento actual, con buena evolución, manteniendo la normalidad de los parámetros analíticos del hemograma y bioquímicos (figura 3), incluyendo la LDH y el perfil hepático, con esplenomegalia casi no detectable por palpación (figura 4) y con desaparición de la sintomatología, habiendo podido incorporarse nuevamente a la actividad laboral.

Figura 3. Gráfico de evolución temporal de las cifras de leucocitos, hemoglobina, plaquetas y LDH.



Conclusión y comentarios

A pesar de los avances en el tratamiento de la mielofibrosis, la calidad de vida de estos pacientes viene determinada por las complicaciones y las manifestaciones asociadas a la enfermedad, tales como la esplenomegalia, la sintomatología constitucional y la dependencia transfusional, siendo muy variable dada la heterogeneidad de presentación de la enfermedad. Es de destacar en nuestro caso cómo, a pesar de presentar una sintomatología que mermaba notablemente la calidad de vida paciente, siento tal que precisó cesar la actividad laboral y el ejercicio físico habitual, y a pesar de las dificultades para su control, se pudo alcanzar un tratamiento eficaz. El tratamiento con ruxolitinib ha permitido un buen control de la enfermedad, así como una mejoría de la calidad de vida del paciente, permitiéndole recuperar la actividad laboral previa, con mejora de la sintomatología constitucional y sin toxicidades destacables hasta el momento.

En segundo lugar, es importante señalar el largo periodo de estabilidad de la enfermedad alcanzado con el tratamiento. Si atendemos a la mayoría de estudios, a pesar de la mejora en la supervivencia y en el control de la enfermedad, la mielofibrosis sigue siendo una patología de curso adverso, con tendencia a la progresión y al debilitamiento progresivo del enfermo. Es por ello que nos parece relevante el hecho de que, tras casi 8 años de tratamiento, se haya conseguido alcanzar un favorable control de la enfermedad, disminuyendo en nuestro caso aparentemente los hallazgos histológicos de la misma durante el seguimiento, con ligera disminución de los rasgos fibróticos, sin datos de progresión hasta la actualidad.

En cuanto al pronóstico, es de destacar la larga supervivencia de nuestro paciente, superior a los 7 años de mediana descritos en las principales series publicadas. A día de hoy, el único procedimiento curativo continúa siendo el alotransplante de progenitores hematopoyéticos, y aunque solo una pequeña parte de los pacientes diagnosticados van a ser candidatos a este tratamiento (5-10%), la mortalidad del procedimiento sigue siendo alta. Los inhibidores JAK son una terapia revolucionaria en el tratamiento de la mielofibrosis. Actualmente solo está aprobado en España el ruxolitinib, efectivo para la mejoría de los síntomas y la disminución de la esplenomegalia, además de mejorar la supervivencia global, como demostraron los ensayos CONFORT-I y II.

En conclusión, los inhibidores JAK pueden ser una solución temporal alternativa al alo-TPH para la mejoría de los síntomas y para la mejoría de la propia enfermedad (reducción de la esplenomegalia...), para así poder retrasar el alo-TPH e, incluso, llegar en mejores condiciones en el caso de tener que realizarlo, y pudiendo conseguir una mejoría de la enfermedad mantenida durante años antes de precisar-lo, como es el caso de nuestro paciente.

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

Bibliografía del caso

- Harrison C, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(9): 787-98.
- Hernández-Boluda JC, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in older myelofibrosis patients: A study of the chronic malignancies working party of EBMT and the Spanish Myelofibrosis Registry. *American Journal of Hematology*. 2021; 96(10): 1186-94.
- Hernández-Boluda JC, et al. Determinants of survival in myelofibrosis patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia*. 2021; 35(1): 215-24.
- Passamonti F. Post-ET and post-PV myelofibrosis: updates on a distinct prognosis from primary myelofibrosis. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2018; 13(3): 173-82.
- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2021; 96(1): 145-62.
- Verstovsek S, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017; 10: 156.
- Verstovsek S, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(9): 799-807.

Comentario de los revisores

El caso clínico presentado por el Dr. López Rodríguez y el Dr. Segura Díaz trata de un paciente joven con mielofibrosis primaria de larga evolución en tratamiento con ruxolitinib. Podríamos suponer que una larga evolución de un paciente con mielofibrosis en tratamiento con ruxolitinib es habitual. Sin embargo, conviene recordar que ruxolitinib no estuvo disponible comercialmente en España hasta el año 2015, y aunque la aprobación EMA es para pacientes con esplenomegalia o síntomas asociados a la enfermedad¹, el acceso al fármaco en los primeros años estuvo centrado en pacientes con esplenomegalia gigante y con scores de riesgo intermedio-2 y alto, pacientes con una esperanza de vida menor de 5 años.

El paciente del caso tenía solo 42 años en el momento del diagnóstico de la mielofibrosis, en el año 2012. La edad media de los pacientes con mielofibrosis al diagnóstico está entre los 65 y los 68 años, y la edad es uno de los factores de más peso en la supervivencia en los scores clínicos como el IPSS o el DIPSS^{2,3}. Por ello, podemos calcular en el caso presentado una larga supervivencia, aunque menor que la esperada en la población general del mismo rango de edad. Existen muy pocos estudios que hayan analizado la mielofibrosis en pacientes de edad joven, y se han centrado sobre todo en la forma prefibrótica, resaltando la importancia de un correcto diagnóstico y de no confundirla con la trombocitemia esencial⁴.

El diagnóstico se produjo por un hallazgo analítico, motivo cada vez más habitual para iniciar un estudio de una NMP. Al diagnóstico presentaba unas discretas trombocitosis de $443 \times 10^9/\mu\text{l}$, con leucocitosis de $10,40 \times 10^9/\mu\text{l}$, y también un mínimo aumento de LDH. El dato más relevante en sangre fue el cuadro leucoeritroblástico. El diagnóstico se completó con una biopsia ósea y estudios genéticos, concordantes con una mielofibrosis primaria establecida *JAK2 V617F*. Durante los dos años siguientes se objetivó crecimiento esplénico y aumento de la carga de síntomas. En el 2014 inició terapia con ruxolitinib, y después de solamente dos años de tratamiento se objetivó una resolución completa de los síntomas, normalización de la LDH y reducción del tamaño del bazo y del grado de fibrosis medular. Este caso, similar a otro presentado en este número, sugiere que el tratamiento con ruxolitinib puede enlentecer o incluso revertir la natural evolución de la mielofibrosis, especialmente si se inicia en una fase no avanzada. En el caso presentado ahora, la mielofibrosis ya tenía criterios de establecida al inicio de la terapia con ruxolitinib, pero con una enfermedad no muy avanzada, como sugiere la ausencia de citopenias y de blastos, y el no haber tenido cambios relevantes en el hemograma y en el valor de LDH, en comparación con los datos analíticos que tenía al diagnóstico.

Queremos destacar que el paciente pudo volver a una actividad social y laboral normal. El impacto de la mielofibrosis en la capacidad laboral es alto y sabemos que se puede mitigar solo con terapias dirigidas al control de los síntomas⁵. Sin embargo, en un paciente tan joven hay que buscar, además de calidad de vida y actividad laboral, un objetivo de supervivencia.

La mejoría de la supervivencia de los pacientes con mielofibrosis establecida en tratamiento con ruxolitinib ha sido extensamente analizada⁶⁻⁸, pero la reversión de la fibrosis, aunque posible, no es lo habitual^{9,10}. Por ello, los pacientes deben ser llevados a trasplante de acuerdo a los criterios establecidos, con independencia de que reciban una terapia anti-JAK. En este momento, el enfoque de

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

la investigación en mielofibrosis va dirigido a la reversión de la fibrosis y no solo a la respuesta esplénica¹¹. Si esto se consigue, el tratamiento se iniciará en fases precoces y tendremos que reevaluar el riesgo-beneficio del alo-TPH. El caso presentado muestra que este objetivo es posible incluso solo con terapia anti-JAK, aunque es evidente que será necesario atacar la enfermedad a través de varias vías si queremos que la reversión de la mielofibrosis sea un objetivo estándar en la mielofibrosis.

Dra. M^a Teresa Gómez Casares

Dr. Manuel Mateo Pérez Encinas

Bibliografía

<ol style="list-style-type: none"> 1. https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html 2. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. <i>Blood</i>. 2009; 113(13): 2895-901. 3. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). <i>Blood</i>. 2010; 115(9): 1703-8. 4. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Passamonti F, Rumi E, Randi ML, Bertozzi I, Vannucchi AM, Gisslinger H, Gisslinger B, Finazzi G, Ruggeri M, Rodeghiero F, Rambaldi A, Gangat N, Tefferi A. Disease characteristics and clinical outcome in young adults with essential thrombocythemia versus early/prefibrotic primary myelofibrosis. <i>Blood</i>. 2012; 120(3): 569-71. 5. Harrison CN, Koschmieder S, Foltz L, Guglielmelli P, Flindt T, Koehler M, Mathias J, Komatsu N, Boothroyd RN, Spierer A, Perez Ronco J, Taylor-Stokes G, Waller J, Mesa RA. The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey. <i>Ann Hematol</i>. 2017; 96(10): 1653-65. 6. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjan JJ, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. <i>Haematologica</i>. 2015; 100: 1139-45. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. <i>Blood</i>. 2012; 120: 1202-9. 2. Guglielmelli P, Ghirardi A, Carobbio A, Masciulli A, Maccari C, Mora B, Rumi E, Triguero A, Finazzi MC, Pettersson H, Paoli C, Mannelli F, Vanni D, Rambaldi A, Passamonti F, Alvarez-Larrán A, Andreasson B, Vannucchi AM, Barbui T. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study. <i>Blood Adv</i>. 2022; 6(2): 373-5. 3. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al. Long-term effects of ruxolitinib versus best available therapy on bone marrow fibrosis in patients with myelofibrosis. <i>J Hematol Oncol</i>. 2018; 11(1): 42. 4. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al. Ruxolitinib (RUX) Induced Meaningful and Directional Changes in the Bone Marrow Microenvironment of Patients with Myelofibrosis Enrolled in the COMFORT-I Study. <i>Blood</i>. 2019; 134 (Supplement_1): 2948. 5. Tefferi A, Gangat N, Pardanani A, Crispino JD. Myelofibrosis: Genetic Characteristics and the Emerging Therapeutic Landscape. <i>Cancer Res</i>. 2022; 82(5): 749-63.
--	---

PREGUNTA 1

Respecto a la toxicidad asociada al uso de ruxolitinib, indique la opción verdadera:

- A. En el ensayo JUMP consiguieron respuesta esplénica (reducción del 50% por palpación) un 56% de los pacientes en la semana 24 y la duración mediana de la respuesta esplénica no ha sido alcanzada en el análisis final a 60 meses.
- B. Las citopenias son el principal efecto adverso limitante de dosis, siendo más frecuentes en los tres primeros meses de tratamiento.
- C. La toxicidad hepática es el principal efecto adverso limitante de dosis, obligando a suspender el tratamiento en todos los casos.

PREGUNTA 2

¿Cuál es la opción correcta acerca de la respuesta esplénica y su duración con ruxolitinib en los ensayos COMFORT y en ensayo JUMP?

A. En los ensayos COMFORT I y II (pacientes con MF e IPSS int-2 y alto) la tasa de respuesta esplénica (reducción del 35% del VE) en las semanas 24/48 fue aproximadamente del 28-40%, aumentando al 50% con el seguimiento. Entre los que alcanzaron ese grado de respuesta esplénica, la probabilidad de mantenerla a 3 años fue del 0,51%, y a 5 años del 0,48%. La mediana de duración de la respuesta esplénica fue de 3,2 y 3,5 años.

B. En el ensayo JUMP consiguieron respuesta esplénica (reducción del 50% por palpación) un 56% de los pacientes en la semana 24, y la duración mediana de la respuesta esplénica no ha sido alcanzada en el análisis final a 60 meses.

C. Ambas opciones son correctas.

PREGUNTA 3

Respecto al pronóstico de los pacientes con mielofibrosis, indique la opción falsa:

A. La gran mayoría de los pacientes no son candidatos a tratamiento con intención curativa, optándose por una estrategia de control de síntomas.

B. Aunque su presentación es bastante heterogénea, al tratarse de una enfermedad que afecta a adultos jóvenes, la supervivencia suele ser superior a la década, como en nuestro caso.

C. Entre las principales causas de mortalidad encontramos la infección, las trombosis y las segundas neoplasias.

Bibliografía de la autoevaluación

- Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2014; 124(17): 2635-42.
- Hernández-Boluda JC, Álvarez-Larran A. Manual de Recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. Grupo Español de Neoplasias Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN) 2020.
- Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*. 2015; 100(9): 1139-45.
- Verstovsek S, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017; 10: 156.
- Verstovsek S, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(9): 799-807.



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>.

