

Caso clínico presentado por la **Dra. Mercedes Gasior Kabat**

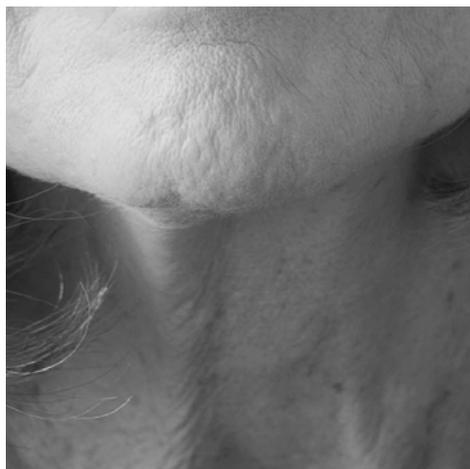
CRITERIO

7



TOXICIDAD
EXTRAHEMATOLÓGICA
INACEPTABLE CON
CUALQUIER DOSIS
DE HU

 **NOVARTIS**



 **JAKAVI**[®]
ruxolitinib

El caso clínico está basado en la experiencia de la **Dra. Mercedes Gasior Kabat**



ANAMNESIS

Paciente **mujer de 66 años**, sin antecedentes de interés y diagnosticada en 2008 de **policitemia vera (PV) JAK2+ de bajo riesgo**, sin historia de trombosis previas. Se inició en dicho momento **control del hematocrito (Hto) con flebotomías y tratamiento antiagregante**. En 2011, debido a un mal control del Hto, se inició **tratamiento citorreductor con hidroxiurea (HU) a dosis de 1 g/día**.

Tratamiento con **ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/día + HU 1g/día**.

Dado que la paciente presentaba múltiples queratosis actínicas faciales, fue derivada a Dermatología para evaluación, descartar malignidad de las lesiones y posterior seguimiento. Las queratosis actínicas precisaron crioterapia y la paciente mantiene controles cada 6 meses con dermatología.



DIAGNÓSTICO DE LA R/I Y ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

En 2022 se inició seguimiento y control. En ese momento presentaba un **Hto 44,6%**, **leucocitos $8,2 \times 10^3/\mu\text{L}$** , **plaquetas $647 \times 10^3/\mu\text{L}$** y una **esplenomegalia de 17 cm** en la ecografía abdominal. La paciente fue presentando progresivamente **síntomas relacionados con la enfermedad, como prurito y aumento del tamaño del bazo**.

Durante su evolución presentó **lesiones de características livedoides**, compatibles con telangiectasias, en ambos miembros inferiores hasta media pierna.

En junio de 2024 empeoraron las lesiones cutáneas acompañadas de prurito extendiéndose hasta miembros superiores.



Queratosis actínica. Imagen adquirida por Novartis.



Telangiectasias. Imagen adquirida por Novartis.

CON TODA ESTA INFORMACIÓN SE DECIDIÓ REALIZAR UN CAMBIO DE LÍNEA DE TRATAMIENTO A JAKAVI® A DOSIS DE 10 MG CADA 12 HORAS

Previamente, se solicitó una determinación de quantiferón que resultó negativa, así como de serologías para VIH, VHC y VHB, también negativas.

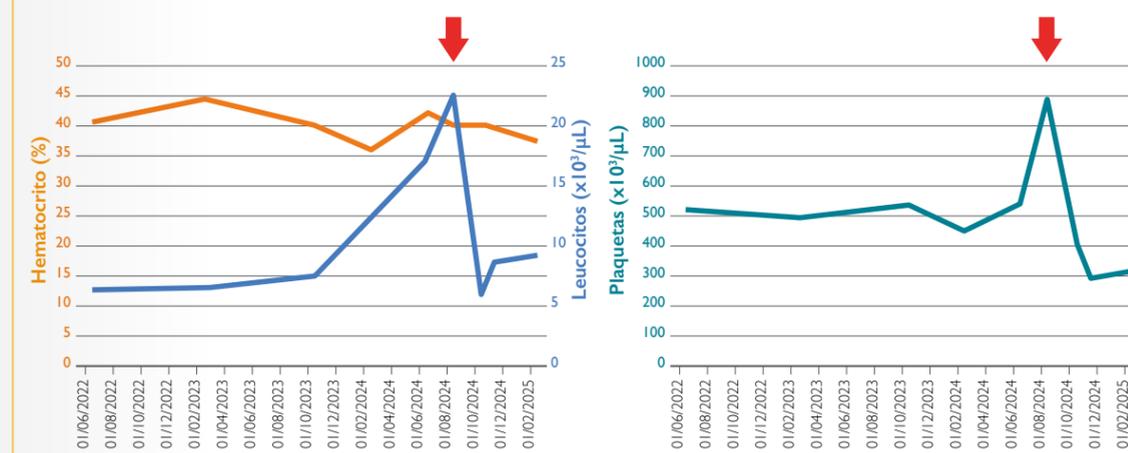
Se administró la 1ª dosis de vacunación frente al virus del herpes zóster.



EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO

- Con el **inicio de Jakavi® y la suspensión de HU**, las **lesiones telangiectásicas** en ambos miembros inferiores y superiores mejoraron notablemente, **desapareciendo por completo a los 2 meses** del cambio de línea de tratamiento.
- Dado que **la toxicidad cutánea es uno de los principales eventos secundarios de la HU**, es importante realizar una buena exploración física en busca de lesiones cutáneas, así como preguntar de forma dirigida a los pacientes sobre la aparición de alteraciones en la piel.
- La **consulta y seguimiento en conjunto con Dermatología** de las lesiones cutáneas permiten el **diagnóstico rápido de lesiones con potencial de malignización y el reconocimiento de toxicidad cutánea** de la HU en estos pacientes. En este caso, la paciente, además de telangiectasias, presentaba también queratosis actínicas que precisaron tratamiento y seguimiento por parte de dermatología.
- Con el **cambio de tratamiento a Jakavi®**, la paciente logró un buen control del Hto, sin precisar flebotomías desde el momento del cambio.

Evolución de las cifras de Hto, leucocitos y plaquetas antes y después de Jakavi® (flecha roja). Experiencia propia de la Dra. Mercedes Gasior.



LA PACIENTE PRESENTABA CRITERIO DE RESISTENCIA A HU¹: ÚLCERAS CUTÁNEAS O TOXICIDAD EXTRAHEMATOLÓGICA INACEPTABLE A CUALQUIER DOSIS DE HU

Criterios de Resistencia/Intolerancia a HU en pacientes con PV¹

1	Necesidad de flebotomías para mantener el hematocrito <45% ^{a,1}
2	Mieloproliferación incontrolada ^{a,1} : • Nivel de plaquetas >400 x 10 ⁹ /L y/o • Nivel de neutrófilos >10 x 10 ⁹ /L
3	Fallo en la reducción >50% de la esplenomegalia palpable (>10 cm desde el reborde costal) ^{a,1}
4	Citopenias a dosis mínima de HU para mantener la respuesta ¹ : • Nivel de Hb <100 g/L o • Nivel de neutrófilos <1 x 10 ⁹ /L o • Nivel de plaquetas <100 x 10 ⁹ /L
5	Fallo en el control de síntomas ^{b,1}
6	Trombosis o hemorragia, a pesar del tratamiento ¹
7	Úlceras cutáneas o toxicidad extrahematológica inaceptable a cualquier dosis de HU¹

Adaptada de McMullin MF, et al. Br J Haematol. 2016¹.



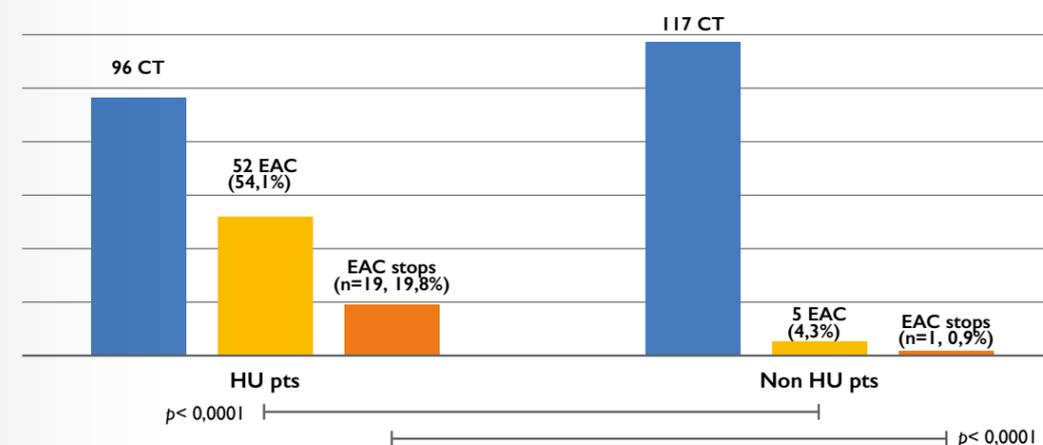
TOXICIDAD MUCOCUTÁNEA DE LA HU

- La HU es un agente quimioterápico oral que actúa como un antimetabolito. Su mecanismo de acción reduce la producción de desoxiribonucleótidos al inhibir la enzima ribonucleótido reductasa y también actúa generando estrés oxidativo².
- Estudios retrospectivos revelan que aproximadamente el 5% de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas (NMPs) presentan toxicidad cutánea asociada al tratamiento con HU, mientras que otros estudios prospectivos muestran unas tasas de toxicidad cutánea por HU del 21% o hasta del 54,1%²⁻⁴.
- En vida real, un estudio retrospectivo en pacientes con PV publicado en 2022 evidenció hasta un 24% de pacientes R/I a la HU⁵.
- Dentro de las alteraciones más graves se encuentran las úlceras en miembros inferiores y cáncer cutáneo no melanoma, que pueden resolverse al suspender el tratamiento y con un manejo dermatológico adecuado. Los eventos adversos benignos más frecuentes incluyen xerosis, hiperpigmentación, queratosis actínicas, estomatitis y atrofia cutánea⁶.

EJEMPLO DE ASOCIACIÓN ENTRE LA HU Y TOXICIDAD CUTÁNEA⁴

En un estudio no-intervencionista publicado en 2020 por Steegmann F, et al., que contó con una fase retrospectiva y otra prospectiva con 172 pacientes con NMPs y cromosoma Filadelfia negativo (Ph-), se evidenció una asociación significativa de la HU con la aparición de EACs y el desarrollo de toxicidad cutánea, en particular con respecto a lesiones ulcerosas y premalignas⁴.

Número de ciclos de tratamiento (CTs), eventos adversos cutáneos (EACs) e interrupciones del tratamiento debidas a EAC (EAC-stops) en las cohortes prospectivas tratadas con y sin HU.



Extraída de Steegmann F, et al. Leukemia. 2021⁴.

FASE RETROSPECTIVA:

El tratamiento con HU debido a EACs se suspendió en el 31,5% de los pacientes⁴.

FASE PROSPECTIVA:

El porcentaje de pacientes que presentaron EACs fue del 54,1%, y el tratamiento con HU se suspendió por esta razón en el 19,8% y por todas las razones en el 54,2%⁴.

CONCLUSIONES

- Los EACs asociados a la HU pueden estar infradiagnosticados⁴.
- La tasa de discontinuación con HU es de ~20% debido a EACs⁴.
- Es necesario informar a médicos y pacientes sobre los posibles eventos secundarios de la HU en la piel y las mucosas para evitar que la EAC se convierta en un factor limitante para el uso a largo plazo de la HU en el tratamiento de las NMPs⁴.

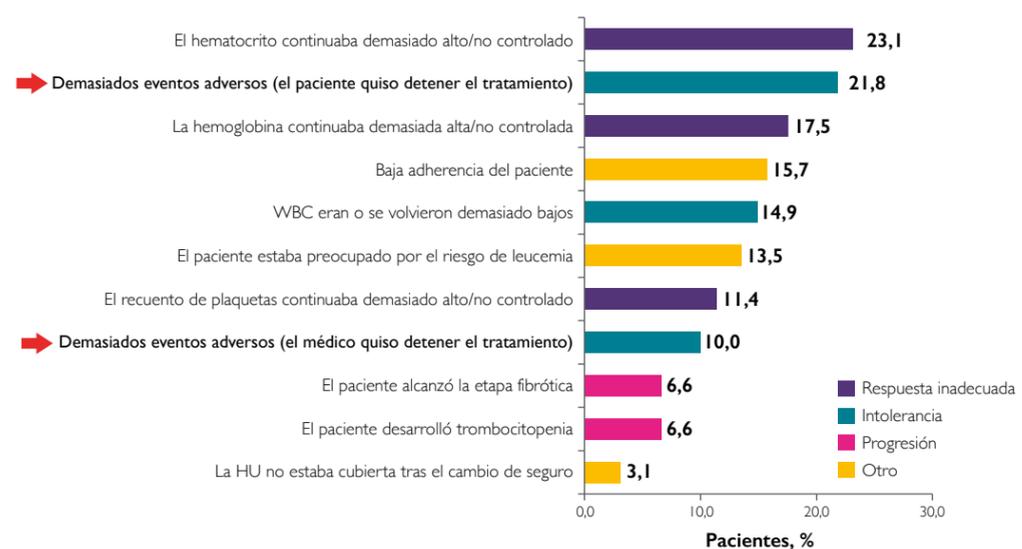


TRATAMIENTO CON HU Y CALIDAD DE VIDA⁷

La HU es uno de los tratamientos citorreductores más utilizados en pacientes con PV, pero no todos los pacientes responden de la misma forma al tratamiento, ya sea en la calidad o duración de la respuesta⁷.

En un estudio publicado en 2016 por Parasuraman S, *et al.*, en el que participaron 329 hematólogos/oncólogos que contribuyeron con información sobre 1.309 pacientes con PV, se destacó que, **de los 229 que discontinuaron el tratamiento con HU, el 29,3% fue debido a una respuesta inadecuada** (elevación anormal del Hto, hemoglobina o recuento de plaquetas) **y el 27,5% por intolerancia** (p. ej. eventos adversos, entre los más frecuentes estuvieron el mareo, disconfort abdominal y dolor óseo)⁷.

Motivos de discontinuación del tratamiento con HU (n=229). La suma de porcentajes es mayor de 100 debido a que los motivos no fueron mutuamente excluyentes.



Extraída de Parasuraman S, *et al.* Exp Hematol Oncol. 2016⁷.

VIGILAR LA TOLERANCIA AL TRATAMIENTO CON HU Y LOS SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD PUEDE SER CLAVE PARA MEJORAR EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON PV⁷



CONCLUSIONES

1. La toxicidad cutánea de la HU tiene una frecuencia en las distintas series descritas en el 5-54,1% de los pacientes^{2,4}.
2. Es importante una buena exploración física en busca de lesiones cutáneas, así como evaluar la aparición de dicha toxicidad, ya que muchas veces los pacientes desconocen la relación de estas lesiones con el tratamiento con HU^{2-4,6}.
3. La toxicidad cutáneomucosa de la HU afecta la calidad de vida de los pacientes^{4,7}.
4. La presencia de toxicidad extrahematológica inaceptable con cualquier dosis de HU es un criterio de Resistencia/Intolerancia a dicho fármaco, que nos debe hacer plantearnos el cambio a otra línea de tratamiento¹.
5. El seguimiento multidisciplinar en conjunto con Dermatología es muy útil para detectar una toxicidad cutánea secundaria al tratamiento con HU, así como detectar y eliminar las lesiones con potencial riesgo de malignización^{2-4,6}.



TOXICIDAD EXTRAHEMATOLÓGICA INACEPTABLE CON CUALQUIER DOSIS DE HU



Descubre más en
HematoPro

Accede a la
FT de Jakavi®
escaneando
este QR



*A pesar de 3 meses de tratamiento o con 2 g/día de HU o a la máxima dosis tolerada'. *No solo los relacionados con la esplenomegalia¹.

1. McMullin MF, et al. Management of polycythaemia vera: a critical review of current data. Br J Haematol. 2016;172(3):337-49. 2. Griesshammer M, et al. A review of hydroxyurea-related cutaneous adverse events. Expert Opin Drug Saf. 2022;20(12):1515-1521. 3. Besses C, et al. Hydroxyurea Mucocutaneous Toxicity: A Prospective Cohort Study of 110 ET and PV Patients from a Single Institution. Blood. 2017;130 (Suppl 1):4208. 4. Stegelmann F, et al. Publisher Correction: Significant association of cutaneous adverse events with hydroxyurea: results from a prospective non-interventional study in BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) - on behalf of the German Study Group-MPN. Leukemia. 2021;35:3635. 5. Alvarez-Larrán A, et al. Real-world analysis of main clinical outcomes in patients with polycythemia vera treated with ruxolitinib or best available therapy after developing resistance/intolerance to hydroxyurea. Cancer. 2022;128(13):2441-2448. 6. Bulte CA, et al. Hydroxyurea: a reappraisal of its cutaneous side effects and their management. Int J Dermatol. 2022;60(7):810-817. 7. Parasuraman S, et al. Patterns of hydroxyurea use and clinical outcomes among patients with polycythemia vera in real-world clinical practice: a chart review. Exp Hematol Oncol. 2015;5,3.

CT: ciclo de tratamiento; **EAC:** evento adverso cutáneo; **Hb:** hemoglobina; **Hto:** hematocrito; **HU:** hidroxiurea; **NMP:** neoplasia mieloproliferativa; **Ph-:** cromosoma Filadelfia negativo; **pts:** pacientes; **PV:** policitemia vera; **R/I:** Resistencia/Intolerancia; **VHB:** virus de la hepatitis B; **VHC:** virus de la hepatitis C; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana; **WBC:** glóbulos blancos, por sus siglas en inglés.

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 indicación de Jakavi para la Enfermedad del Injerto Contra Receptor (EICR) no se encuentra financiada para la población pediátrica con edad <12 años.