

Tratamiento de las Neoplasias Mieloproliferativas BCR-ABL1 Negativas (NMP). Experiencia Personal con Interferón y Comentarios sobre Nuevas Drogas

The Treatment of BCR-ABL1 Negative Myeloproliferative Neoplasms (MPN). Personal Experience with Interferon and Comments on New Drugs

Musso, A.

arturomusso@yahoo.com.ar

Fecha recepción: 14/4/2021
Fecha aprobación: 31/8/2021



COMUNICACIÓN
BREVE

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 n° 2: 75-84
Mayo - Agosto 2021

Palabras claves: NMP,

policitemia vera,
interferón,
inhibidores de JAK.

Keywords: MPN,

polycythemia vera,
interferon,
JAK inhibitors.

Resumen

Comenzamos a utilizar interferón en la década de 1980, alentados por su acción en LMC y por las primeras comunicaciones de su uso en PV que destacaban la ausencia de acción leucemogénica. En ocho pacientes con PV que fueron tratados con interferón alfa-2b convencional se pudo comprobar su efectividad para inducir remisión, pero los efectos adversos y el alto costo eran limitantes. La evolución de este grupo se controló durante 185 meses en conjunto (2 meses – 10 años). No se observaron complicaciones trombóticas ni hemorrágicas, salvo en una paciente que debutó con ACV y fue tratada con interferón convencional hasta que falleció en remisión hematológica por IAM diez años después. El interferón pegilado permitió tratar a cinco pacientes con efectividad y menos eventos adversos. Tres pacientes con PV, uno con MF asociada a TE y otro con MF primaria en fase prefibrótica, fueron controlados durante 62 años (6 – 16 años). La tolerancia fue muy buena y ninguno presentó complicaciones vasculares. Un

paciente con PV y otro con MF/TE continúan recibiendo tratamiento en remisión clínica y hematológica. Una paciente con PV en remisión molecular progresó a MFPP a los 14 años de evolución, y continúa en tratamiento con interferón y Epo los últimos tres años, estable y sin visceromegalia. Otro paciente con PV, en remisión hematológica por nueve años, presentó un adenocarcinoma de recto. Una paciente mayor suspendió el interferón luego de 5 años por un síndrome depresivo. Estas observaciones coinciden con lo publicado sobre la efectividad del interferón pegilado para inducir y mantener respuesta clínica y molecular, con mínimos efectos adversos. Nuevos fármacos se están usando para tratamiento de las NMP, especialmente MF. Se comentan, 1) ropeginterferón, inductor de respuestas moleculares en PV y TE, 2) inhibidores de JAK con acción cito/esplenorreductora: ruxolitinib, fedratinib, pacitinib, momelotinib, itacitinib y 3) estimulantes de la eritropoyesis: luspatercept, sotatercept, roxadustat. El ruxolitinib se aprobó para tratamiento de MF

y de PV. El momelotinib es el único que actúa sobre las tres manifestaciones clínicas importantes de la MF: esplenomegalia, síntomas constitucionales y anemia.

Abstract

Encouraged by the benefits of interferon on CML and by the absence of leukemogenic effect on PV, we started using it in the late 1980s. Eight patients with PV were treated with conventional IFN-alpha2b and, although effective to induce remissions with very few vascular events, the side effects and the high cost made its use inconvenient. A 64 years old female patient with PV presented with stroke, was treated with IFN and died in hematologic remission ten years later due to MI. Pegylated interferon proved to be highly effective and was very well tolerated by five patients (three PV, one ET/MF, and one preMF). These patients were followed up for a period of 6-16 years, a total of 62 years altogether, and never suffered from any vascular event. A female patient with PV in complete molecular remission developed MF after 14 years of treatment. She is currently doing extremely well three years later receiving IFN + Epo. A patient with PV in clinical and hematologic remission developed a rectal carcinoma nine years after starting treatment. One PV patient in remission for five years and another one with ET/MF in remission for six years are on treatment without complications. An elderly female patient with preMF discontinued IFN after five years due to depression. New agents are being used to improve the conditions of patients with MPN. Ropoginterferon is the only one that can induce complete molecular response in PV and ET. Some other are JAK inhibitors, like ruxolitinib (approved for MF and PV), fedratinib, pacritinib, momelotinib (active in MF against constitutional symptoms, splenomegaly and anemia), Itacitinib. Some erythropoiesis stimulating agents like luspatercept, sotatercept, roxadustat, can be useful in MF.

Introducción

El objetivo de esta comunicación es presentar nuestra experiencia con interferón en el tratamiento de pacientes con NMP y comentar nuevos recursos terapéuticos.

La policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis (MF) son enfermedades clonales adquiridas, crónicas y progresivas, que se

caracterizan por estar relacionadas con mutaciones en los genes JAK2/CALR/MPL⁽¹⁾.

Las mutaciones mencionadas estimulan señales intracelulares de proliferación y maduración en forma constitutiva, independientemente de los mecanismos normales de activación (mutaciones líderes). En el curso de la enfermedad los pacientes pueden adquirir otras mutaciones, y evolucionar a síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemia aguda (LA)⁽²⁾.

El interferón, alfa-2a (Ia2a) y alfa-2b (Ia2b), inhibe el desarrollo de células que poseen la mutación JAK2V617F presente en 95% de los casos de PV y en 60% de TE y MF. Modifica la biología de la enfermedad y puede hacer desaparecer el clon mutado. Su efectividad para el tratamiento de la PV fue comunicada en 1988, señalándose la carencia de acción oncogénica/leucemogénica⁽³⁾.

Nuestras experiencias preliminares con interferón en el tratamiento de PV se comunicaron en 1999⁽⁴⁾. En 2001 se publicaron ocho casos (51-72 años) tratados con interferón convencional (2 meses a 10 años; mediana 10 meses). El control evolutivo en conjunto fue 185 meses⁽⁵⁾.

Dos pacientes abandonaron el tratamiento (2 y 9 meses) por el costo de la medicación, y otros dos por intolerancia (5 y 6 meses).

Una paciente de 64 años, con hipertensión arterial y PV, debutó con un ACV trombótico. Recibió tratamiento con interferón durante 10 años y falleció por IAM en remisión hematológica. Fue el único caso de nuestra casuística que presentó complicaciones cardiovasculares.

En estos pacientes se puso de manifiesto que el interferón convencional era efectivo, pero la tolerancia y el costo eran limitantes.

En 2013 se comunicó la experiencia con interferón pegilado en cuatro adultos mayores con NMP. Esta forma farmacéutica mostró mayor efectividad y mejor tolerancia que el interferón convencional⁽⁶⁾.

En esta publicación se presentan cinco pacientes tratados con interferón pegilado. Tres con PV, uno con MF secundaria a TE y otro con MF primaria. El control evolutivo de los cinco pacientes abarca 62 años (6 - 16 años).

La medicación se administró de acuerdo con lo publicado anteriormente⁽⁷⁾. Las modificaciones en dosis y/o en intervalos de aplicación se detallan en cada caso particular.

NBS (F/57 años). Antecedentes de tabaquismo e HTA (ramipril; nabivolol). Consultó por cefaleas, fosfenos, nervosismo y prurito acuagénico. Bajo peso; IMC 16,9 (N: 18,5-24,9). Congestión conjuntival, lengua eritrocianótica, sin visceromegalia. Hb 17,2 g/dl, Hto 50%, leucocitos 7.900/mcl, neutrofilia, plaquetas 812.000/mcl, macroplaquetas. Masa globular (MG) aumentada (86% > normal teórico). Eritropoyetina (Epo) sérica disminuida. Biopsia de médula ósea (PBMO): médula ósea hiper celular en las tres líneas, con moderado aumento de la trama reticulínica, compatible con PV. Mutación Jak2V617F positivo. BCR/ABL1, CALR y MPL negativos.

Con diagnóstico de PV en fase crónica comenzó tratamiento con flebotomías, AAS 100 mg/día e Ia2b convencional 3 MU tres veces por semana. A los tres meses de iniciado el tratamiento se obtuvo remisión clínica y hematológica (RCH). En dos ocasiones fue necesario hacer sangrías de 350 ml y en tres oportunidades se administró hidroxiurea (HU) 500 mg/día por 10 días para mantener Hto <42% y plaquetas <400.000/mcl.

En poco tiempo pasó a recibir interferón alfa-2b pegilado (Ia2bP) 80 mcg cada 7-10 días. A los 69 años de edad, en RCH, por falta de Ia2bP recibió interferón alfa-2a pegilado (Ia2aP) 60-90 mcg cada 7-10 días. A los 70 años de edad se documentó respuesta molecular completa (RMC), con negatividad de la mutación Jak2V617F. Continuó recibiendo Ia2aP (45-60 mcg cada 7-10 días) como mantenimiento.

A los 71 años presentó anemia leucoeritroblástica, aumento de la LDH y fibrosis medular grado 3 (PBMO), sin visceromegalia.

Actualmente tiene 73 años, su estado general es bueno, la anemia responde al tratamiento con Epo (10.000 UI cada 7-10 días) y continúa con Ia2aP (60 mcg cada 14-21 días), AAS (100 mg tres veces por semana) y vitamina D₃ (100.000 UI cada 3 meses).

Esta paciente desarrolló mielofibrosis postpolicitemia (MFPP) con 14 años de evolución, hallándose en remisión molecular. La sobrevida global es de 16 años, no presenta visceromegalia ni otros signos clínicos. La calidad de vida es satisfactoria. Nunca tuvo complicaciones hemorrágicas ni trombóticas.

RAR (M/76 años). En un control preoperatorio (herniorrafia inguinal) se encontró Hb 17 g/dl, Hto 53%, leucocitos 10.100/mcl, neutrofilia, plaquetas 385.000/mcl, macroplaquetas. MG aumentada (36% > NT). Epo disminuida. Mutación Jak2V617F positivo.

Con diagnóstico de PV en fase crónica comenzó tratamiento con sangrías y AAS. Cuando presentó esplenomegalia palpable y trombocitosis (865.000/mcl) se agregó hidroxiurea (HU) 1 g/día. Posteriormente refirió astenia, somnolencia y depresión, que se atribuyeron a ferropenia sintomática (ferritina sérica 11 ng/ml). Se trató con fumarato ferroso por vía oral y mejoró la sintomatología.

A los tres años de tratamiento con HU presentó úlceras maleolares. Se suspendió la HU y recibió Ia2b 3-5 MU tres veces por semana por 18 meses. Luego pasó a Ia2bP 50-80 mcg cada 7-10 días. Ocasionalmente requirió sangría para mantener el Hto <45%. A los 88 años, en RCH, suspendió el tratamiento con interferón para ser operado por adenocarcinoma de recto. Dos años después continuaba en RCH sin tratamiento citorrreductor. La mutación Jak2V617F seguía presente.

Este paciente de edad avanzada recibió interferón durante 9 años. Evolucionó con buena calidad de vida y sin complicaciones trombóticas ni hemorrágicas. La sobrevida global fue de 14 años, hasta su último control a los 90 años de edad.

Se ha señalado que los pacientes con NMP tienen un 40% de aumento en el riesgo de desarrollar segundas neoplasias⁽³⁹⁾.

CRA (M/71 años): Antecedentes de síndrome de Gilbert y hernia hiatal (esomeprazol). Consultó por cefaleas, acúfenos, ansiedad, nervosismo y prurito acuagénico. Facies y conjuntivas congestivas, lengua eritrocianótica. Leve esplenomegalia (ecográfica). Hb 19,7 g/dl, Hto 60%, leucocitos 8.300/mcl, neutrofilia, plaquetas 359.000/mcl, macroplaquetas. MG aumentada (52,5% > NT). Epo sérica disminuida. Mutación Jak2V617F positivo. BCR/ABL1, CALR y MPL negativos.

Con diagnóstico de PV en fase crónica comenzó tratamiento con sangrías y AAS. En pocas semanas mejoró el cuadro clínico. A los seis meses presentó ferropenia sintomática y trombocitosis marcada (950.000/mcl).

Recibió HU (0,5-1 g/día), ocasionales sangrías para mantener Hto <45%, y fumarato ferroso por vía oral con buena respuesta. A los cinco meses de iniciada esta medicación presentó una dermatosis atribuible a HU, que se suspendió en forma paulatina. Se trató con Ia2bP (80 mcg cada 7 días), y en tres meses presentó RCH.

La provisión de Ia2bP fue irregular, debiendo pasar

a Ia2aP (70-135 mcg cada 7-10 días). Los últimos 8 meses el paciente se mantuvo en RCH recibiendo Ia2aP 90 mcg cada 10 días. Ocasionalmente requirió flebotomías aisladas para mantener el Hto <45%.

El paciente tiene 77 años en la actualidad. Se halla en tratamiento con interferón desde hace 5 años. Evoluciona con buena calidad de vida, en RCH. La mutación Jak2V617F aún es positiva. No ha tenido complicaciones trombóticas ni hemorrágicas.

ICZ (M/65 años). Carcinoma de próstata tratado con braquiterapia tres años antes. Consultó por trombocitosis (1.150.000/mcl) con macroplaquetas. Asintomático; examen físico s/p. Hb 14,4 g/dl, Hto 42%, leucocitos 8.000/mcl (s/p). PBMO compatible con TE, reticulina levemente aumentada. CALR tipo 1 positivo. BCR/ABL1 y Jak2V617F negativos.

Comenzó tratamiento con HU 0,5-1,5 g/día con escasa respuesta. En el curso de las siguientes semanas se observó descenso de Hb, eritrocitos y neutrófilos, sin corrección de la trombocitosis.

Suspendió HU y comenzó tratamiento con AAS (100 mg/día) y anagrelido, que recibió en dosis de 1-4 mg/día durante tres años. En dicho lapso se fue acentuando la anemia (MG 38% < NT). Hb 8,2 g/dl, Hto 27%, reticulocitopenia, aniso y poiquilocitosis, dacriocitos, ocasionales mielocitos y eritroblastos. Epo disminuida, LDH aumentada, TM 51Cr acortado (22,1 días; normal 25-35 días). Prueba de Coombs directa negativa. No tenía visceromegalia y se descartaron pérdida de sangre y deficiencias (hierro, folato, vitamina B12). La PBMO mostró hiperplasia eritroide normoblástica y reticulina aumentada (MF grado 3). El aumento de la fibrosis medular y la anemia se atribuyeron al tratamiento con anagrelido, que se suspendió⁽⁸⁾.

Comenzó con Ia2b (3 MU tres veces por semana) y a los 15 meses tenía Hb 11,7 g/dl, Hto 35%, neutrófilos 3.280/mcl y plaquetas <500.000/mcl. Cito-morfología hemática y LDH normales. Durante los últimos seis años recibió Ia2bP (80 mcg cada 7-10 días) y luego Ia2aP (45-60 mcg cada 10 días) con resultados satisfactorios.

El paciente tiene 81 años en la actualidad. Con diagnóstico de MF secundaria a TE, recibe tratamiento con interferón desde hace 8 años. El cuadro hemático periférico es normal para su edad. La mutación del gen CALR exón 9 tipo 1 es detectable aún. Evoluciona con buena calidad de vida, y nunca tuvo complicaciones trombóticas ni hemorrágicas.

RCC (F/83 años). Antecedentes de artrosis, aterosclerosis, HTA y dislipemia (atenolol; atorvastatina). Consultó por trombocitosis de un año de evolución. Buen estado general, sin visceromegalia. Hb 13,2 g/dl, Hto 41%, leucocitos 10.100/mcl (s/p), plaquetas 1.350.000/mcl, macroplaquetas. Epo sérica normal. LDH aumentada. PBMO: fase inicial de MF (grado 1). BCR/ABL1, Jak2V617F y CALR negativos. Mutación del gen MPL en el codón 507.

En el control siguiente las plaquetas estaban en 1.655.000/mcl y se indicó HU 0,5 g cada 12 horas. Un mes después, las plaquetas descendieron a 815.000/mcl y se redujo la dosis de HU a 0,5 g y 1 g en días alternos, para pasar a 0,5 g por día a las dos semanas, cuando las plaquetas descendieron a 535.000/mcl. En esa oportunidad se agregó AAS 100 mg/día. En las semanas siguientes se observó descenso de la Hb y del Hto sin sangrado, y la paciente refirió náuseas y constipación. La HU se redujo lentamente y se suspendió en un mes. Paralelamente comenzó con Ia2b y 4 meses después pasó a recibir Ia2bP 80 mcg cada 7-10 días. El tratamiento con interferón permitió alcanzar RCH. La paciente se mantuvo en tratamiento con interferón durante 5 años, con calidad de vida satisfactoria. No presentó complicaciones trombóticas ni hemorrágicas.

Con el tiempo se hizo manifiesto un cuadro depresivo que obligó a suspender el interferón. En los últimos tres años recibió HU 500 mg/día, y AAS 100 mg tres veces por semana, con buena tolerancia. A los 93 años de edad continúa en control, con buen estado general.

Comentario

En el curso de los últimos cuarenta años se han realizado importantes investigaciones que permitieron tratar con mayor efectividad las NMP.

El interferón convencional fue útil en su momento, pero los efectos secundarios limitaban su empleo.

El interferón pegilado (Ia2a e Ia2b) demostró ser más efectivo y mejor tolerado que el convencional y permitió lograr respuestas moleculares completas en PV y en TE^(9,10). También tiene acción en la forma temprana o prefibrótica de MF (preMF), y recientemente se comunicaron algunas ventajas de su uso en esta patología^(11,37).

En nuestros pacientes utilizamos Ia2bP (PegIntron[®], Schering-Plough) y, cuando se discontinuó la provisión de éste, usamos Ia2aP (Pegasy[®], Roche).

Al no hallarse en el mercado farmacéutico local se adquirió Pegasys 180 mcg* con autorización de ANMAT (Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados – RAEM–NR. Disposición 10874-E/2017), por compra directa a F.Hoffmann-La Roche SA, Basilea, Suiza. Para ello se hizo una presentación en TAD <https://tramitesadistancia.gob.ar/> con los formularios que se encuentran en <http://www.anmat.gov.ar/tramites> comunidad med.com.asp

* El contenido de una jeringa prellenada de Pegasys 180 mcg se reparte entre 2-3 pacientes, procediendo con asepsia y cambiando la aguja antes de cada inyección subcutánea.

En nuestra experiencia, tanto el Ia2aP como el Ia2bP demostraron ser efectivos para el tratamiento de la TE y de la PV en fase crónica. En todos los pacientes obtuvimos RCH sin complicaciones.

Una paciente con PV (NBS) alcanzó respuesta molecular completa, documentada por la desaparición del clon mutado luego de 13 años de tratamiento. Un año después presentó signos de MFPP, sin visceromegalia ni otras manifestaciones clínicas de hemopoyesis extramedular, salvo moderada anemia leucoeritroblástica que respondió al tratamiento con Epo. Esta paciente continúa recibiendo interferón 60 mcg cada 14-21 días, con el objeto de reducir el avance de la fibrosis medular⁽¹¹⁾.

No hay acuerdo sobre la eventual suspensión del tratamiento con interferón en los pacientes con buena respuesta molecular y evolución prolongada.

Algunos investigadores sostienen que, en remisión hematológica completa, es posible discontinuar el tratamiento si la frecuencia de la variante alélica (VAF = *variant allele frequency*) es menor del 10%. Los pacientes que responden al interferón conservan esa cualidad aunque interrumpen el tratamiento temporariamente⁽³²⁾.

Otros autores, en cambio, sostienen que las posibilidades de recaída y transformación hacen aconsejable no interrumpir la administración del medicamento⁽¹²⁾.

En la paciente con MFPP hemos optado por continuar la administración de interferón pegilado y la evolución es satisfactoria.

Se ha señalado que 15-20% de los pacientes con PV evolucionan a MFPP en un lapso de 7-15 años desde el diagnóstico⁽¹²⁾.

Una paciente añosa (RCC) con preMF respondió

favorablemente al interferón durante varios años, y suspendió el tratamiento por la aparición de un síndrome depresivo de naturaleza poco clara.

En ningún momento de la evolución de estos pacientes, que en conjunto abarca 62 años, se observaron complicaciones tromboticas o hemorrágicas.

Un estudio de cohorte retrospectivo reciente que incluye 264 pacientes con NMP, atendidos en un hospital de la ciudad de Buenos Aires, mostró que 13,9% desarrolló trombosis venosas, 4,1% arteriales y 1,5% en ambos territorios⁽⁴⁵⁾.

La calidad de vida de nuestros pacientes se evaluó periódicamente⁽¹³⁾. Todos presentaron buena tolerancia al interferón pegilado. Ocasionalmente recibieron paracetamol para tratar el síndrome que es característico al comienzo del tratamiento (*flu-like syndrome*).

Estas observaciones, realizadas a lo largo de varios años, coinciden con lo publicado en series numerosas sobre la utilidad del interferón pegilado para el tratamiento de NMP^(9,10).

También se ha demostrado la efectividad del interferón pegilado para el tratamiento de pacientes resistentes o con intolerancia a la hidroxiurea⁽¹⁴⁾.

Un estudio reciente de 470 pacientes con PV demostró que el interferón pegilado es superior a la HU y a las flebotomías (como único tratamiento) en relación con desarrollo de MF y sobrevida. La toxicidad no fue mayor con interferón. Los autores sostienen que el tratamiento de la PV con interferón pegilado debería comenzar desde el momento del diagnóstico⁽³⁷⁾.

Nuevos fármacos

Las condiciones particulares de cada paciente (edad, estado general, reserva medular, comorbilidades, medicaciones, etc.) hacen a la “fragilidad”, es decir a su vulnerabilidad por acción de la quimioterapia antineoplásica⁽¹⁹⁾.

Un paciente de 80 años con preMF, en buen estado general, desarrolló neumonitis intersticial inducida por hidroxiurea⁽²⁰⁾. Fue tratado con corticoides y antibióticos. Posteriormente recibió busulfán, y presentó hepatitis tóxica con coagulopatía. Falleció por hematemesis masiva debida a úlcera gástrica. Este paciente, de avanzada edad y con una sensibilidad particular, es un ejemplo del papel que puede jugar la quimioterapia antineoplásica citotóxica en la génesis de complicaciones.

La terapia blanco-molecular pretende ser un tratamiento de precisión. Los blancos son proteínas que controlan la división, el crecimiento y la diseminación de las células neoplásicas. En su mayoría, los agentes terapéuticos son anticuerpos monoclonales, inhibidores de moléculas pequeñas, agentes de interferencia ARN, micro ARN y virus oncolíticos. La acción se ejerce sobre estructuras de células malignas (genéticas, epigenéticas) o activando una respuesta inmune⁽²¹⁾.

Nuevas moléculas procuran suplir las falencias que subsisten en el tratamiento de las NMP. Con un sentido práctico las dividimos en: 1) agentes capaces de inducir respuesta molecular completa, 2) agentes cito y esplenorreductores, y 3) estimulantes de la eritropoyesis.

1- Inductores de respuesta molecular completa. El único agente que cumple esta condición es el interferón pegilado. El interferón-alfa2 tiene una acción multifactorial particular y ha mostrado efectividad en el tratamiento de otras neoplasias malignas⁽³⁹⁾. Recientemente se sumó el ropeginterferón.

Ropeginterferon-alfa 2b/P1101 o ropeg (Besremi[®]). Es una nueva forma monopegilada de prolina-interferón alfa-2b recombinante, con acción prolongada. Se administra cada 14 días y tiene menos efectos secundarios que sus antecesores.

Es activo sobre la mutación Jak2V617F, e induce respuesta molecular completa en pacientes de alto riesgo con PV y con TE. También suprime anomalías citogenéticas de mal pronóstico⁽¹⁶⁾.

El análisis de los primeros 5 años del ensayo clínico en PV mostró que esta medicación mantuvo al 81,8% de los pacientes libres de flebotomías y redujo significativamente la carga alélica en forma prolongada. La incidencia de complicaciones tromboembólicas fue mínima, al igual que algunos efectos adversos (tiroiditis, hiper o hipotiroidismo, dermatosis, alteraciones psíquicas)^(12,44).

Estos ensayos demostraron las ventajas del ropeginterferón sobre la hidroxiurea para el tratamiento de la PV^(17,44).

La hidroxiurea indujo menos respuestas moleculares y no impidió que los pacientes adquiriesen nuevas alteraciones genómicas. A diferencia de la hidroxiurea, ropeg también redujo la carga alélica de las mutaciones *TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1*, *CUX1*, *CEBPA* y *EZH2*⁽¹⁷⁾. Está en estudio la acción del ropeg en pacientes con MF^(18,37).

La efectividad para inducir RCH con escasos efectos secundarios, hace del ropeg un recurso que permite alentar expectativas de curación en PV y TE si se logra respuesta molecular completa y duradera.

2- Cito/esplenorreductores. La mayoría son moléculas que inhiben la activación de la cadena de señales intracelulares JAK/STAT. Se han investigado para el tratamiento de la MF primaria y secundaria.

Ruxolitinib (Jakavi[®] - Novartis). Es un inhibidor de JAK1-JAK2. Se administra por vía oral para el tratamiento de pacientes con MF^(22,23) y con PV⁽²⁴⁻²⁶⁾. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con MF en 2011. En diciembre del 2014 se aprobó para el tratamiento de pacientes con PV resistentes o intolerantes a HU.

Su acción se manifiesta en la reducción de la esplenomegalia y en la mejoría de los síntomas constitucionales, por supresión de citoquinas inflamatorias. La existencia de un proceso inflamatorio crónico capaz de inducir la evolución clonal en las NMP es un nuevo concepto⁽³⁹⁾.

El efecto sobre las manifestaciones propias de la enfermedad, como la mielofibrosis y la carga alélica de la mutación JAK2, es modesto. No hay acuerdo sobre la capacidad para prolongar la sobrevida. Se ha señalado que el desarrollo de resistencia a la medicación es de mal pronóstico.

Los efectos adversos son anemia (grado 3-4 en 22,5% de casos), trombocitopenia (15,2%) e inmunosupresión, por compromiso de la función de células dendríticas, linfocitos T y NK. Se ha comunicado infección urinaria (24,6%), bronquitis, neumonía (13,1%), herpes zoster (11,5%). Sin embargo, los grupos control no mostraron diferencias significativas^(22,23,27,28).

En algunas circunstancias es aconsejable hacer quimioprofilaxis de infecciones virales y bacterianas en los pacientes que reciben esta medicación.

La combinación de ruxolitinib con interferón alfa-2a se ha utilizado para el tratamiento de pacientes con MF primaria y secundaria, y los resultados han sido alentadores⁽⁴⁶⁾.

Fedratinib (Inrebic[®] - Celgene Corporation). Es un inhibidor de Jak2V617F, FLT3 y RET. En agosto de 2019, la FDA aprobó su administración en cápsulas para el tratamiento de pacientes con MF primaria y secundaria, en estadios intermedio 2 y alto riesgo. Este fármaco mostró ser efectivo para reducir el tamaño del bazo y los síntomas constitucionales de la

MF (sudores nocturnos, prurito, malestar y dolor abdominal, saciedad, mialgias, dolores óseos).

El prospecto de la medicación incluye una advertencia sobre riesgo de encefalopatía fatal, incluso enfermedad de Wernicke asociada a deficiencia de tiamina. Antes de administrar esta medicación se debe investigar la concentración sérica de tiamina. Últimamente se ha puesto en duda la relación directa de este fármaco con el origen de la enfermedad de Wernicke, pero se aconseja vigilar estrechamente la aparición de manifestaciones neurológicas en los pacientes en tratamiento. Estaría indicado en los casos resistentes a ruxolitinib.

Otros efectos adversos son: diarrea, náuseas, vómitos, espasmos musculares, anemia, ferropenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, aumento de amilasa y lipasa en sangre^(27,28).

Pacritinib (CTI BioPharma). Es un inhibidor selectivo de JAK2 sin acción mielosupresora.

Su efecto en MF se ha hecho manifiesto en la reducción del volumen del bazo y de los síntomas constitucionales, especialmente en pacientes con trombocitopenia severa (<50.000/mcl). Además, se observó aumento de la hemoglobina y disminución del requerimiento transfusional. Está indicado en pacientes con MF resistentes a ruxolitinib que presentan trombocitopenia.

Los efectos adversos son anemia y trombocitopenia. También compromiso cardiovascular y hemorragia intracranial⁽²⁵⁾.

Momelotinib (Sierra Oncology). Es un inhibidor de JAK1-JAK2 y del receptor de activina A tipo-1 (ACVR1), con acción sobre la señalización y expresión de hepcidina.

Es efectivo en MF para reducir la esplenomegalia, los síntomas constitucionales y mejorar la anemia⁽²⁵⁾. Esto último se debería a una disminución de producción de hepcidina, que habitualmente está aumentada en MF⁽²⁷⁾.

La medicación está en estudio desde hace varios años, y se ha usado en pacientes con MF primaria y secundaria. Algunos pacientes la recibieron durante 10 años.

MOMENTUM es un estudio randomizado fase 3, doble ciego, que compara momelotinib con danazol. Su objetivo primario es evaluar la mejoría de los síntomas y el secundario la acción sobre la anemia⁽³⁰⁾. Los resultados preliminares muestran que el tratamiento con momelotinib mejora los síntomas

generales, reduce la esplenomegalia en forma sostenida, aumenta el período libre de transfusiones y prolonga la sobrevida de los pacientes con MF⁽⁴²⁾. Está indicado en pacientes con MF y anemia resistentes a ruxolitinib, y en general en los que tienen alto requerimiento transfusional. El perfil de seguridad es favorable y se han observado pocos casos de trombocitopenia y anemia grado 3.

Itacitinib (Incyte Corporation). Es un inhibidor selectivo de JAK1, de administración oral, que inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-6 e IL-23. Se halla en investigación para tratamiento de mielofibrosis y otras neoplasias malignas. Los efectos adversos más frecuentes son trombocitopenia y anemia.

PTG-300 (Protagonist Therapeutics Inc). Por un mecanismo diferente de los anteriores, este mimético de la hepcidina de administración oral induce la disminución en la producción de eritrocitos. Elimina así la necesidad de flebotomías, y la consecuente ferropenia secundaria, en pacientes con PV. El descenso del número de eritrocitos fue significativo a las 8 semanas y el Hto se mantuvo <45% con este tratamiento⁽³¹⁾.

Además de la vía JAK/STAT están en estudio otras alteraciones que pueden ser blanco de tratamiento. Como ejemplo se menciona:

Navitoclax (Sigma-Aldrich), un inductor de apoptosis de los miofibroblastos que puede reducir la fibrosis medular⁽¹²⁾. Otro fármaco es **imetelstat (Geron)**, un oligonucleótido que inhibe en forma competitiva la actividad enzimática de la telomerasa. Tiene actividad clínica en MF, en estadios int-2 y alto riesgo, en pacientes recaídos/refractarios a inhibidores de JAK, con prolongación de la sobrevida⁽⁴³⁾.

3- Estimulantes de la eritropoyesis. La anemia es frecuente en la MF primaria y secundaria. El 60% de los casos presenta anemia en el primer año desde el diagnóstico. Los pacientes dependientes de transfusiones tienen peor calidad de vida y menor sobrevida⁽³³⁾.

Diversos fármacos como luspatercept, sotatercept y roxadustat han demostrado ser efectivos, y se suman a la eritropoyetina para el tratamiento de esta complicación.

Luspatercept (Reblozyl[®] – Acceleron Pharma & Celgene). Es una proteína de fusión recombinante derivada del receptor tipo IIb de activina e IgG. Neutraliza ligandos de la superfamilia TGF-β e inhibe la

señalización anormal de SMAD 2/3, estimulando así la maduración en los estadios avanzados de la eritropoyesis^(34,35).

Ha sido utilizado para tratar la anemia en SMD y en β -talasemia. Fue administrado a 79 pacientes con MF y anemia dependiente de transfusiones, en dosis de 1,0-1,75 mg/kg cada 21 días. La respuesta fue favorable y duradera. Los EA fueron diarrea, deshidratación, dolor óseo e hipertensión arterial. La incidencia de EA grado 3-4 fue baja⁽³⁶⁾.

Sotatercept (Acceleron Pharma, Inc). Es una proteína de fusión que bloquea con alta selectividad miembros de la superfamilia TGF- β incluso activinas. Induce un rebalance del receptor tipo II de la proteína morfogénica ósea (BMPR-II), y potencia la homeostasis vascular y la maduración de los estadios finales de la eritropoyesis.

Se administró por vía subcutánea a 53 pacientes con MF y anemia, en dosis de 0,75-1,0 mg/kg cada 3 semanas. Se observó una respuesta favorable en el 29% de los casos. Los EA fueron cefaleas, dolor osteoarticular y muscular, e hipertensión arterial⁽³⁸⁾.

Roxadustat (AstraZeneca). Es un inhibidor de la prolil-hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF), de administración oral, que aumenta la producción endógena de Epo, disminuye la hepcidina, estimula la disponibilidad de hierro, e incrementa la eritropoyesis.

Ha sido utilizado para el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica y del síndrome mielodisplásico^(40,41).

Conclusiones

Durante largos años los pacientes con NMP han sido tratados con el objetivo de mejorar la sintomatología y prolongar la vida en la medida de lo posible, ya que no se contaba con agentes terapéuticos potencialmente curativos.

Algunos recursos terapéuticos disponibles permiten reducir el riesgo de complicaciones trombóticas y

hemorrágicas, pero no la progresión de la mielofibrosis ni la transformación a mielodisplasia y leucemia aguda.

El interferón comenzó a revelar su potencial terapéutico en las NMP cuando se utilizó para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, y luego fue abandonado cuando apareció el imatinib.

Sin embargo, algunos investigadores continuaron usándolo y demostraron que el interferón pegilado puede cambiar la biología de las NMP, hacer desaparecer el clon mutado en PV y TE e inducir cambios favorables en preMF. Nuestra experiencia coincide con estas afirmaciones.

Actualmente el ropeginterferón, una nueva molécula con acción prolongada, ha demostrado ser muy superior a la clásica hidroxiurea, y permite alentar la esperanza de contar con un tratamiento potencialmente curativo para PV y TE.

El desarrollo de nuevos agentes terapéuticos dirigidos a blancos moleculares se ha multiplicado en el curso de los últimos años. Hay numerosos fármacos cuyo objetivo es el tratamiento de la MF primaria y secundaria, y algunos tienen acción en PV. Sin embargo, su efecto sobre la biología de la enfermedad y la sobrevida de los pacientes aún no muestra suficientes progresos.

Un fármaco interesante es el momelotinib. Según los investigadores es el único inhibidor de JAK que puede proporcionar beneficio en las tres manifestaciones más importantes de la MF, a saber: esplenomegalia, síntomas constitucionales y anemia.

Falta andar camino para lograr la curación de estas enfermedades. Por el momento, sólo el trasplante de células progenitoras puede hacerlo con limitaciones. Sin embargo, los nuevos recursos permiten alentar expectativas favorables, quizás utilizando combinaciones de fármacos.

Otros recursos surgirán de investigaciones en desarrollo que apuntan a blancos moleculares diferentes de la cadena de señales intracelulares JAK/STAT.

Conflictos de interés: El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018; 8:15.
2. Musso AM. Significación Clínica de las Mutaciones en Neoplasias Mieloproliferativas BCR-ABL1 Negativas (NMP). *Hematología*. 2015;19:54.
3. Silver RT. Recombinant alfa-interferon for treatment of polycythemia vera. *Lancet*. 1988; 2:403 (letter).
4. Musso AM, Santos MI, Alcón Alvarez M. Tratamiento de la Policitemia Proliferativa Primaria (PPP) con interferón. *Hematología*. 1999; 3:187 (Resumen P118).
5. Musso AM. Las Policitemias en el Año 2001. *Hematología*. 2001; 5:1.
6. Musso AM. Adultos Mayores con Neoplasia Mieloproliferativa BCR-ABL Negativa (NMP) Tratados con interferón. *Hematología*. 2013; 17(NE):213 (Resumen PA177).
7. Musso AM. Tratamiento de la Policitemia Vera (PV). ¿Se utilizan oportunamente los recursos terapéuticos disponibles?. *Hematología*. 2013; 17:147.
8. Musso AM. Anagrelide y Anemia. *Hematología*. 2013; 17:46.
9. Kiladjian J-J, Cassinat B, Chevret S et al. Pegylated interferón-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008; 112:3065.
10. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T et al. Pegylated interferón alfa-2a yields high rates of hematological and molecular responses in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2009; 27:5418.
11. Silver RT, Vandris K, Goldman JJ. Recombinant interferón-alfa may retard progression of early primary myelofibrosis: a preliminary report. *Blood*. 2011; 117:6669.
12. Verstovsek S. Comunicación personal.
13. Emanuel RM, Duek AC, Geyer HL et al. "Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs. *J Clin Oncol*. 2012; 33:4098.
14. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H et al. Pegylated interferón alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Bood*. 2019; 134:1498.
15. Gilreath JA, Tashi T, Kim SJ et al. Compassionate Use of Ropeginterferon-Alfa-2b/P1101 for Treatment of High Risk Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia Patients Previously Controlled on Pegylated Interferon-Alfa-2a/Pegasys. *Blood*. 2018; 132:5459.
16. Kiladjian J-J, Klade C, Georgiev P et al. Thromboembolic Risk Reduction and High Rate of Complete Molecular Response with Long-Term Use of Ropeginterferon Alpha-2b in Polycythemia Vera: Results from a Randomized Controlled Study. *Blood*. 2019; 134(Supp_1):553.
17. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P et al. Evidence for Superior Efficacy and Disease Modification after Three Years of Prospective Randomized Controlled Treatment of Polycythemia Vera Patients with Ropeginterferon Alpha-2b vs. HU/BAT. *Blood*. 2018; 132(Supp_1):579.
18. Palmer J, Kosiorek HE, Zimmerman C et al. Clinical Benefit of Ropeginterferon Alfa 2b (P1101) in Patients with Myelofibrosis. *Bood*. 2018; 132(Suppl 1):5475.
19. Abel GA and Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. *Blood*. 2018; 131:515.
20. Internullo M, Giannelli V, Sardo L et al. Hydroxyurea-induced interstitial pneumonitis: case report and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18:190.
21. Crisci S, Amitrano F, Saggese M et al. "Overview of Targeted Anti-Cancer Drugs for Therapy in Onco-Hematology. *Medicina*. 2019; 55:414.
22. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. Long-Term Outcome of Ruxolitinib Treatment in Patients with Myelofibrosis. Durable Reductions in Spleen Volume, Improvements in Quality of Life, and Overall Survival Advantage in COMFORT-I. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH). *Blood*. 2012; Vol 120(21), Abstract 800.
23. Cervantes E, Kiladjian J-J, Niederwieser D et al. Long-Term Safety, Efficacy, and Survival Findings From Comfort-II, a Phase 3 Study Comparing Ruxolitinib with Best Available Therapy (BAT) for the Treatment of Myelofibrosis (MF). 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH). *Blood*. 2012; Vol 120(21), Abstract 801.
24. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A et al. Long-Term Efficacy and Safety Results From a Phase II Study of Ruxolitinib in Patients with Polycythemia Vera. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH). *Blood*. 2012; Vol 120(21), Abstract 804.
25. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A et al. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are

- refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer*. 2014; 120:513.
26. Kiladjian J-J, Zachee P, Hino M et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020; 7:e226.
 27. Bose P and Verstovsek S. JAK2 inhibitors for myeloproliferative neoplasms: what is next?. *Blood*. 2017; 130:115.
 28. Geyer HL and Mesa RA. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how?. *Blood*. 2014; 124:3529.
 29. Asshoff M, Petzer V, Warr MR et al. Momelotinib inhibits ACVR1/ALK2, decreases hepcidin production, and ameliorates anemia of chronic disease in rodents. *Bood*. 2017; 129:1823.
 30. Mascarenhas JO. Comunicación personal.
 31. Kremyanskaya M, Ginzburg Y, Kuykendall AT et al. PTG-300 eliminates the need for therapeutic phlebotomy in both low and high-risk polycythemia vera patients. 62nd ASH Annual Meeting, Dec 6, 2020. Abstract 482.
 32. De Oliveira RD, Soret-Dulphy J, Zhao L-P et al. "Interferon-Alpha (IFN) Therapy Discontinuation is Feasible in Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Patients with Complete Hematological Remission. *Blood*. 2020; 136 (Supplement 1):35.
 33. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T et al. One thousand patients with primary mielofibrosis: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clinic Proc*. 2012; 87:25.
 34. Zhou Li, Nguyen AN, Sohal D et al. Inhibition of the TGF-beta receptor I kinase promotes hematopoiesis in MDS. *Blood*. 2008; 112:3434.
 35. Suragani RNVS, Cadena SM, Cawley SM et al. Transforming growth factor-β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med*. 2014; 20:408.
 36. Gerds AT, Vannucchi A, Passamonti F et al. Duration of Response to Luspatercept in Patients (Pts) Requiring Red Blood Cell (RBC) Transfusions with Myelofibrosis (MF) – Updated Data from the Phase 2 ACE-536-MF-001 Study. 62nd ASH Annual Meeting, Dec 6, 2020. Poster 2992.
 37. Abu-Zeinah G, Krichevsky S, Cruz T et al. Interferon in Polycythemia Vera (PV) Yields Improved Myelofibrosis-Free and Overall Survival. *Blood*. 2020; 136 (Suppl 1):31.
 38. Bose P, Pemmaraju N, Masarova L et al. Sotatercept (ACE-011) for Anemia of Myelofibrosis: A Phase 2 Study. *Blood*. 2020; 136 (Suppl 1):10.
 39. Hasselbalch HC, Holmström MO. Perspectives on Interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? *Semin Immunopathol*. 2019; 41:5.
 40. Provenzano R, Besarab A, Sun CH et al. Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the Treatment of Anemia in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11:982.
 41. Henry DH, Glaspy J, Harrup RA et al. Roxadustat (FG4592; ASP1517; AZD9941) in the Treatment of Anemia in Patients with Lower Risk Myelodysplastic Syndrome (LR-MDS) and Low Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden (LTB). *Blood*. 2019; 134 (Suppl 1):843.
 42. Verstovsek S, Egyed M, Lech-Maranda E et al. Robust overall survival and sustained efficacy outcomes during long term exposure to momelotinib in JAK inhibitor naive and previously JAK inhibitor treated intermediate/high risk mielofibrosis patients. 62nd ASH Annual Meeting, December 5-8, 2020. Abstract 54.
 43. Mascarenhas J, Komrokji RS, Cavo M et al. Imetelstat is Effective Treatment for Patients with Intermediate-2 or High-Risk Myelofibrosis Who Have Relapsed on or Are Refractory to Janus Kinase Inhibitor Therapy: Results of a Phase 2 Randomized Study of Two Dose Levels. *Blood*. 2018; 132 (Suppl 1):685.
 44. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV) a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extensión study. *Lancet Haematol*. 2020; 7:e196.
 45. Aguilar Vera R, Bendek G, Barzallo M y col. Neoplasias mieloproliferativas crónicas BCR-ABL negativas, manifestación clínica y evolución. Experiencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires. *Hematología*. 2020; 24:20.
 46. Kiladjian J-J, Soret-Dulphy J, Resche-Rigon M et al. Ruxopeg, a Multi-Center Bayesian Phase 1/2 Adaptive Randomized Trial of the Combination of Ruxolitinib and Pegylated Interferon Alpha-2a in Patients with Myeloproliferative Neoplasm (MPN)-Associated Myelofibrosis. *Blood*. 2018. 132 (Suppl 1):581.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.