

Paula Martínez Sola

**RESULTADOS DEL USO DE RUXOLITINIB EN PACIENTES CON
LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Dirigido por la Dra. Fàtima Sabench Pere Ferrer y el Dr. Albert Soley Garasa.

Grado de Medicina



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2022

ÍNDICE

RESUMEN	1
CASO CLÍNICO	3
Evolución	4
Tratamiento del paciente	7
Complicaciones del paciente	7
INTRODUCCIÓN	9
Clasificación LMMC	10
Clínica	11
Diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	12
Factor Pronóstico	12
Tratamiento	14
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	17
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	22
LIMITACIONES	28
AGRADECIMIENTOS	28
CONCLUSIÓN	29
BIBLIOGRAFÍA	30
ANEXOS	33

RESUMEN

Introducción: la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es una enfermedad hematológica clonal con expresión morfológica y clínica heterogénea, que comparte características de los síndromes mielodisplásicos y de las neoplasias mieloproliferativas. Actualmente, existen nuevas líneas de tratamiento para su abordaje en fase investigacional como el Ruxolitinib. El objetivo principal es determinar los resultados a largo plazo del uso de Ruxolitinib en pacientes con LMMC.

Métodos: esta revisión agrupa los datos recientes disponibles en base de datos respecto a los resultados del uso de ruxolitinib en pacientes con leucemia mielomonocítica crónica y mielofibrosis primaria.

Resultados: el ruxolitinib demuestra una reducción >35% del tamaño del bazo en la semana 24 y, por consiguiente, de la clínica asociada en pacientes con síndromes mieloproliferativos/mielodisplásicos. Se evidencia una reducción de la sintomatología general, una mejora en la respuesta hematológica y un buen perfil de seguridad para su administración. Sin embargo, no hay una evidencia clara de que aumente la supervivencia en este tipo de pacientes.

Conclusión: el ruxolitinib podría ayudar a dar forma al paradigma de tratamiento actual en la LMMC, maximizando los beneficios que los pacientes pueden obtener del tratamiento. No obstante, se necesitan estudios con resultados a largo término, con una muestra mayor para LMMC, continuando con los ensayos clínicos de este fármaco, puesto que se encuentra en fase II de investigación.

ABSTRACT

Introduction: Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is a clonal hematologic disease with heterogeneous morphological and clinical expression, which shares characteristics of myelodysplastic syndromes and myeloproliferative neoplasms. Currently, there are new treatment lines for its approach in the research phase such as Ruxolitinib. The main objective is to determine the long-term results of the use of Ruxolitinib in patients with CMML.

Methods: This review groups the recent data available in the database regarding the results of the use of ruxolitinib in patients with chronic myelomonocytic leukemia and primary myelofibrosis.

Results: Ruxolitinib showed a >35% reduction in spleen size in week 24 and, consequently, in the associated clinic in patients with myeloproliferative/myelodysplastic syndromes. There is evidence of a reduction in the general symptomatology, an improvement in the hematological response and a good safety profile for it. There is evidence of a reduction in general symptomatology, an improvement in hematological response and a good safety profile for its administration. However, there is no clear evidence of increased survival in these patients.

Conclusion: Ruxolitinib could help shape the current treatment paradigm in CMML, maximizing the benefits patients can get from treatment. However, studies with long-term results, with a larger sample for CMML, are needed, continuing with the clinical trials of this drug, since it is continuing the clinical trials of this drug, since it is in phase II of research.

CASO CLÍNICO

Se deriva a hematología un hombre de 65 años, residente en Reus, con antecedentes personales de hipertensión arterial y dislipemia. Sin alergias medicamentosas conocidas, con intervenciones quirúrgicas de menisectomía parcial izquierda, facoemulsificación bilateral, fractura bimalleolar izquierda con celulitis posterior izquierda. Exfumador de veinte años, consumidor de enol diario. Con tratamiento habitual con enalapril.

Consulta con hematología por monocitosis y plaquetopenia de varios años de evolución, donde se programa analítica sanguínea y ecografía abdominal, según resultados valorar aspirado de médula ósea (AMO).

- **Analítica sanguínea (23/05/2016):**
 - **Leucocitos $14,69 \times 10^3/\mu\text{L}$** (3,91-10,90)
 - **Monocitos totales $4,519 \times 10^3/\mu\text{L}$** (0,29-0,95)
 - Hemoglobina 15 g/dL
 - **Plaquetas $74 \times 10^3/\mu\text{L}$** (166-308),
 - Proteinograma normal
 - **Vitamina b12: 1809 pg/mL**
 - LDH: 369 UI/l
- **Ecografía abdominal (18/04/2016):** no esplenomegalia, esteatosis hepática moderada/severa.

Tras los resultados de las pruebas, se orienta el caso como una posible sospecha de leucemia mielomonocítica crónica. Por lo que, se programa un AMO.

- **AMO (23/05/2016):**
 - **Sangre periférica en fresco:** serie roja con anidocitosis moderada. Monocitosis (26%) con elementos hipogranulados. Megatrombocitos, algunos displásicos.
 - **Microscopia de alto aumento:**
 - Serie Roja**
 - 19% con leve diseritropoyesis.

Serie Blanca

64% con algunas formas pseudo-pelger y escasa granulación citoplasmática en general.

Serie Linfocítica

1% de aspecto normal.

Serie Monocítica-Promonocítica y Macrofágica

16% de aspecto maduro.

Serie Megacariocítica

Cuantitativamente normales. Algún micromegacariocito.

Conclusión: compatible con síndrome mielodisplásico tipo LMMC.

Evolución

Desde el diagnóstico de LMMC, el paciente se mantuvo estable, con controles rutinarios cada 6 meses.

- **En mayo del 2017**, se sometió a una cirugía menor de COT, donde requirió vitamina K por TP alargado, no requirió plaquetas.
- **Agosto del 2019**, se le realizó una ecografía abdominal, donde se evidenció esplenomegalia homogénea de 18 cm. Esteatosis hepática severa con leve hepatomegalia. Sin presentar criterios de tratamiento.
- **Julio del 2020**, acudió al servicio de urgencias por mal estado general de 2-3 semanas de evolución con astenia intensa, inestabilidad cefálica y tendencia a la hipotensión arterial, por lo que se retira el tratamiento antihipertensivo. En la analítica sanguínea, destaca **leucocitosis de 112.380/uL y anemia**, tras la sospecha de progresión de su hemopatía se decide ingreso hospitalario para reevaluación. Se **inicia** tratamiento citorreductor con **hidroxiurea 500 mg/12h** con buena respuesta (**leucocitos 112.2380/uL a leucocitos de 57.920/uL**). Tras la estabilidad del paciente se decide alta, tras cuatro días de ingreso.

- **Enero del 2021**, el paciente refiere astenia moderada, por lo que se realiza analítica de control, donde se observa una **anemia bastante marcada**, por lo que se decide reducir hidroxiurea de 1c/24h hasta 5c/semana por anemización.
- **Febrero del 2021**, en control rutinario, en la exploración física presentaba abdomen con gran esplenomegalia, acercándose a la línea media, junto a astenia constante, de varios meses de evolución. Tras empeoramiento del cuadro clínico, desde el servicio de hematología se plantea la administración de ruxolitinib, para su posterior evaluación con comité de Farmacia. Se **inicia Epoietina** alfa 40000/semana.
- **Marzo del 2021**, paciente necesita **administración de 2 concentraciones de hematíes**. Se plantea esplenectomía por esplenomegalia severa, por lo que se deriva a cirugía, donde se aprueba realizarla por laparotomía, una vez que el paciente sea optimizado hematológica e inmunológicamente (vacunas) y se solicita un TAC abdominal. El paciente pasa de tener una LMMC de riesgo intermedio-1 a LMMC intermedio-2 por la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes.
- **Abril del 2021**, el servicio de anestesia notifica alteración de la coagulación, T.Quick: 53,9 %, APTT Ràtio: 1,31. Plaquetas: $108 \times 10^3 / \mu\text{L}$ FG:73 ml/min/m² por lo que se decide cancelar la cirugía por coagulación alterada.
- **Mayo del 2021**, tras los resultados del estudio de coagulación (FII 29%, FV 32%, FX29%, FVII 21% FIX 52%, F XI 24%, F XII 14%, Estudio ACL negativo), se llega a la conclusión de posible interacción, no se consigue filiar la causa por lo que revisando el caso se valora cambio de esplenectomía a irradiación esplénica e intentar el uso de ruxolutinib debido a que clínicamente se comportaba como una MFP. El paciente posteriormente responde muy bien a la irradiación esplénica, presentando ausencia de molestias abdominales.
- **Ecografía abdominal de control mayo del 2021**, muestra bazo de 20 cm y abundante líquido ascítico abdominopélvico.

- **TAC abdominal mayo del 2021**, adenopatías retroperitoneales <1 cm, esplenomegalia de 22cm y líquido ascítico. Imagen 1.

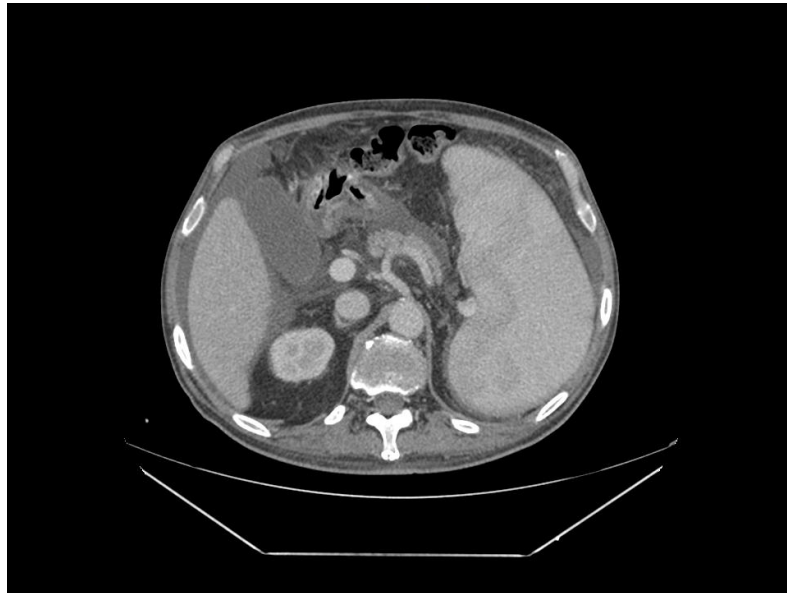


Imagen 1: corte axial de TAC abdominal donde se evidencia esplenomegalia de 22 cm y líquido ascítico.

- **Junio del 2021**, se comenta el caso con digestivo debido a la ascitis y adenopatías presentes en la TAC, por lo que deciden valoración del caso con ecografía, visita y paracentesis. Por otro lado, se presenta el caso al comité de farmacia, el cual, acepta la indicación de ruxolitinib (5 mg/12h) basándose en la evidencia científica y la clínica del paciente, iniciando así la administración y deteniendo el tratamiento con hidroxiurea.
- **Julio del 2021**, el paciente presenta una anemización bastante severa debido a la presencia de varices esofágicas sangrantes, produciendo una hemorragia digestiva alta, por lo que requirió ingreso y reinicio de EPO. Se comenta con digestivo, que consideran la administración de propanolol para disminuir HTP. A pesar de que se observa una mejoría de la plaquetopenia del paciente, no hay mejoría del resto de síntomas, con una anemización grave sin posibilidad de actuar sobre la causa. Es por eso, por lo que el paciente pasa a ser paliativo a todos los efectos y se cambia la dosis de ruxolitinib a (15mg/24h). Debido a este incremento de dosis, el paciente se estabilizó durante 3 meses.

- **Noviembre del 2021**, el paciente presenta una leucocitosis de $102,42 \times 10^3 / \mu\text{L}$ /ul, y una plaquetopenia de 43000/ul por lo que se suspende el ruxolitinib por plaquetopenia y se inicia tratamiento citorreductor con hidroxiurea 500mg/12h por hiperleucocitosis. El paciente sufre gran deterioramiento clínico con aumento de la astenia, hipoxia severa y disnea de mínimos esfuerzos, labilidad emocional, no sale de casa y va en silla de ruedas.
- **Enero del 2022**: el paciente fallece en su domicilio debido a la clínica ligada a su enfermedad de base.

Tratamiento del paciente

Betmiga 50mg/24h, , Aldactone 100mg/24h, Omeprazol 20mg/24h, , Kentera parche, Sertralina 50mg/24h, Alopurinol 300mg/24h, Ruxolitinib 15mg/24h.

Complicaciones del paciente

- El **hiperesplenismo masivo**, resistente al tratamiento farmacológico con agentes citorreductores, a menudo es indicación de esplenectomía por vía laparoscópica. En este caso, en un primer momento se planteó cirugía, pero por existencia de comorbilidades del paciente por alteraciones de la coagulación, hecho que conlleva a un mayor riesgo de sangrado postoperatorio, no era candidato a cirugía, por lo que se planteó irradiación esplénica (1). La indicación de la radioterapia tiene lugar cuando el paciente deja de responder a la quimioterapia o cuando hay progresión del dolor, de la anemia o de la trombopenia. La mediana de supervivencia tras la irradiación es de 22 meses, pero esta cifra está condicionada por otros factores como la existencia de conversión leucémica, los requerimientos transfusionales, la respuesta previa a la quimioterapia y, sobre todo, el estado general del paciente. En definitiva, la radioterapia como terapia paliativa en pacientes con esplenomegalia es una alternativa eficaz a la esplenectomía, no sólo como alivio del dolor sino también como tratamiento de las citopenias.
- Las **varices esofágicas** es una manifestación clínica de la hipertensión portal. Este aumento sostenido de la presión portal provoca la formación de una extensa red de vasos colaterales que intentan descomprimir el sistema, derivando parte del flujo

sanguíneo portal a la circulación sistémica sin pasar por el hígado. El segundo factor que constituye el síndrome de HTP es el estado de hiperemia esplácnica que contribuye y perpetua la hipertensión del sistema. Una de las complicaciones que presentó el paciente fue la hemorragia digestiva alta por rotura de estas varices esofágicas junto a la aparición de ascitis como descompensación de la enfermedad.

- **Astenia severa**, debido al estado de hipercatabolismo, característico de la MFP.
- **Abordaje psicológico complejo**, a causa de la inmovilización del paciente que termina encamado en casa.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) es una enfermedad hematológica clonal (2,3) con expresión morfológica y clínica heterogénea que comparte características de los síndromes mielodisplásicos y de las neoplasias mieloproliferativas y por ello forma parte del grupo de Neoplasias Mielodisplásicas/Mieloproliferativas de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2017. Existen pocos estudios epidemiológicos de esta enfermedad, pero padece predominar en varones y diagnosticarse entre los 65 y 75 años, con una incidencia de alrededor de 1 caso por 100000 habitantes y año (4, 5). Esta incidencia se incrementa hasta 2,5 casos por 100000 habitantes y año en personas mayores de 70 años. El diagnóstico se basa en gran parte en la morfología, que se complementa con el estudio de los monocitos en sangre periférica (SP) por citometría de flujo y con el hallazgo de clonalidad por presencia de alteraciones citogenéticas y/o moleculares (la mayoría de los pacientes tienen un cariotipo normal, pero en la mayoría de los casos se detectan alteraciones moleculares y algunas de estas alteraciones genéticas influyen en el pronóstico (6)). Las opciones terapéuticas en la LMMC son escasas. El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico es la única opción curativa, aunque aplicable en pocas ocasiones porque la mayoría de los pacientes con LMMC tienen una edad avanzada. Así, la mayoría de los pacientes, o no reciben tratamiento, o reciben tratamiento de soporte, hidroxiurea o hipometilantes. La supervivencia es variable, algunos pacientes tienen un curso indolente pero un 20%-40 % de los casos suelen transformarse a leucemia mieloide aguda (LMA) a los 5 años (7).

La clasificación de la LMMC, tanto sus criterios diagnósticos, son importantes ya no sólo por saber de qué subtipo hablamos sino porque serán cruciales para valorar los factores pronósticos y tratamiento de esta enfermedad que, como sabemos se trata de una estirpe mixta, que hace aún más difícil su abordaje.

Clasificación LMMC

FAB (French-American-British 1994) (8)	Subtipos
<ul style="list-style-type: none"> → 1×10^9 monocitos/L en SP → Presencia de displasia mieloide, eritroide y/o megacariocítica → <5 % blastos en SP → <20% blastos en MO 	<p>Según leucocitosis SP:</p> <p>Mielodisplásicos, leucocitos (<13×10^9/L)</p> <p>Mieloproliferativos leucocitos ($\geq 13 \times 10^9$/L)</p>
OMS, 2017(8)	SUBTIPOS
<p>->1×10^9 monocitos/L en SP persistente y los monocitos suponen >10% de los leucocitos totales.</p> <p>- Ausencia criterios de LMC BCR/ABL1 +, MFP, PV o TE</p> <p>- Ausencia de reordenamiento <i>PDG-FRA</i>, <i>PDGFRB</i> o <i>FGFR1</i> o <i>PCM1-JAK2</i> si eosinofilia.</p> <p>- <20% blastos en SP y MO (1)</p> <p>- Displasia de al menos una línea</p> <p>- Si no hay displasia (o mínima) es LMMC si: monocitosis persistente.</p> <p>>3 meses sin causa aparente y presenta una anomalía citogenética clonal.</p>	<p>Según blastos en SP:</p> <p>-LMMC-0 (<2% de blastos en SP y <5% en MO, no bastones de <i>Auer</i>).</p> <p>-LMMC- 1 (2%-4% de blastos en SP y/o 5%-9% en MO, no bastones de <i>Auer</i>).</p> <p>-LMMC- 2 (5%-19% de blastos en SP, 10-19% en MO y/o presencia de bastones de <i>Auer</i>).</p>

Clínica

La LMMC tiene mucha variabilidad clínica (9), desde pacientes asintomáticos y/ o de curso indolente hasta pacientes con clínica florida con necesidad de tratamiento. La clínica suele ser consecuencia de las citopenias en la variante LMMC-MD, y de leucocitosis y afección extramedular (adenopatías, lesiones cutáneas, esplenomegalia y afección serosas) en la variante LMMC-MP, si bien ésta también puede presentar anemia y/o trombocitopenia. Por el contrario, hay pacientes con enfermedad rápidamente progresiva desde el diagnóstico o durante la evolución. La progresión suele manifestarse por el aumento de los leucocitos y del tamaño del bazo en la variante LMMC-MP y por una intensificación de las citopenias en la variante LMMC-MD. Se ha asociado con neoplasias linfoides diferenciadas y con una gran variedad de enfermedades/manifestaciones autoinmunes, como la vasculitis, la artritis reumatoide y la psoriasis, entre otras.

Diagnóstico

Sangre Periférica

HEMOGRAMA Y FROTIS (9)

- 1 x10⁹ monocitos/L en SP
- >10% de los leucocitos totales.
- Blastos < 20%
- Posible displasia en una o más líneas.

CITOMETRÍA DE FLUJO (9)

- CD 56+
- MO1 (CD14+/CD16-)>94% en monocitos

PRUEBAS DE IMAGEN

- Ecografía abdominal: esplenomegalia, hepatomegalia, adenopatías y ascitis.
- Radiografía de tórax: derrame pleural.
- Ecocardiografía: derrame pericárdico.

Médula Ósea

CITOLOGÍA, CITOMORFOLOGÍA

- Mieloblastos, monoblastos y promonocitos < 20 %.
- Posible displasia en una o en más líneas y/o anomalía citogenética o molecular adquirida.

CITOGENÉTICA

- FISH si no mitosis: +8 -7
- Si eosinofilia: descartar reordenamientos

BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA

- Celularidad, cambios del estroma, fibrosis, mastocitos

Diagnóstico diferencial

Debido a que la LMMC es un **síndrome mixto** (SMD/SMP), es importante conocer el diagnóstico diferencial de las diferentes entidades que pueden presentar monocitosis reactivas, ya sean entidades **no neoplásicas**, tales como: neutropenia cíclica y agranulocitosis congénita, fase de recuperación de la neutropenia, infecciones crónicas (tuberculosis, endocarditis bacteriana subaguda, infecciones fúngicas, brucelosis, Kala-azar, tripanosomiasis), infecciones víricas (CMV, VVZ), enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, LED, poliarteritis, colitis ulcerosa, sarcoidosis), miscelánea (postesplenectomía; corticoides), tanto entidades **neoplásicas** como: leucemia mieloide aguda (LMA) con componente monocítico, leucemia mieloide crónica (LMC), neoplasias mieloides con eosinofilia, otras neoplasias SMD/MP: LMC atípica *BCR-ABL1* negativa, LMMC juvenil, SMD/NMP-SA-T

Factor Pronóstico

Índice Pronóstico CPSS (9, 10, 11, 12,13,14) (CMML-Specific prognostic scoring system)			
Característica pronóstica	Puntos		
	0	1	2
Subtipo OMS 2008(1)	LMMC-1	LMMC-2	
Subtipo FAB	LMMC-SMD	LMMC-MP	
Grupo riesgo citogenética (2)	Bajo	Intermedio	Alto
Dependencia transfusional de CH (3)	No	Si	

Grupo de riesgo	Suma de puntos	Mediana SRV (meses)
Bajo	0	72
Intermedio-1	1	31
Intermedio-2	2-3	13
Alto	4-5	5

- 1) LMMC-1 (<5% en SP, <10% en MO) y LMMC-2 (5-19% en SP, 10-19% en MO o blastos con bastones de Auer).
- 2) Bajo riesgo (cariotipo normal y -Y), alto (anomalías complejas y +8) e intermedio (otras).
- 3) Al menos 1 concentrado de hematíes cada 8 sem. durante 4 meses.

Se consideran de alto riesgo aquellos pacientes que pertenecen a los grupos de riesgo intermedio-2 y alto según el índice pronóstico CPSS, cuya esperanza de vida es inferior a 30 meses. También deben considerarse de alto riesgo los pacientes con citogenética desfavorable o citopenias graves (plaquetas $<30 \times 10^9/L$, transfusión de ≥ 2 concentrados de hematíes/mes, cifra de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$).

Tratamiento

En cuanto al tratamiento (15,16), muchos pacientes van a presentar un curso favorable sin necesidad de tratamiento durante un tiempo prolongado. Los pacientes con LMMC en los que parece razonable iniciar tratamiento activo son los considerados de alto riesgo según la definición previa y los que presentan anemia sintomática, neutropenia (cifra de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$), trombocitopenia grave (cifra de plaquetas $<30 \times 10^9/L$), esplenomegalia sintomática, otra afectación extrahematológica (p.e. infiltración cutánea) o leucocitosis intensa. El objetivo del tratamiento se debe adaptar al riesgo individual valorando en primer lugar si el paciente es candidato a TPH alogénico (por edad, estado general, comorbilidades) y decidir el tratamiento en función del riesgo y de factores asociados a mal pronóstico, con intención curativa en LMMC de alto riesgo y paliativa en LMMC de bajo riesgo. Las opciones terapéuticas disponibles son:

- **Quimioterapia:** aunque la quimioterapia (QT) no es curativa en una proporción sustancial de pacientes ni ha demostrado alterar la historia natural de la enfermedad, si podría controlar de forma temporal la esplenomegalia e hiperleucocitosis. Así, la QT a bajas dosis con fármacos como hidroxiurea, etopósido oral o citarabina ha sido muy utilizada en el tratamiento de la LMMC. Por lo anterior, hidroxiurea debe ser considerado como el fármaco de elección en el subtipo LMMC-MP, si se emplea QT a bajas dosis.
- **Fármacos hipometilantes:** En la LMMC también se ha demostrado la existencia de metilación aberrante de algunos genes, entre ellos CDKN2B y existe evidencia creciente de la eficacia de los fármacos hipometilantes como AZA y decitabina (DEC). En general, se describen respuestas globales del 50% y completas del 25%. La toxicidad con hipometilantes se observa en un 15%- 50% de los pacientes y las infecciones en un 15% de ellos. Parece menos razonable el uso de AZA en la LMMC-MP sin citopenias relevantes porque a la dosis en la que el fármaco induce hipometilación y poca citotoxicidad podría no controlar los rasgos mieloproliferativos de la enfermedad.
- **El TPH alogénico** es la única opción con capacidad curativa demostrada, con una tasa de supervivencia libre de progresión a largo plazo del 18% al 40% y una tasa de recaída del 27% al 48%. El desarrollo de enfermedad del injerto contra el receptor parece asociarse a una mayor supervivencia. Otras variables que parecen tener influencia

sobre los resultados del trasplante son edad, comorbilidad, citogenética, grado de anemia en el momento del TPH y cifra elevada de linfocitos y de blastos pre-TPH . Los fármacos hipometilantes estarían indicados como puente al TPH alogénico en pacientes con comorbilidades, en aquellos en los que todavía no se dispone de un donante y en presencia de la mutación *TET2* y ausencia de *ASXL1* .

- **Nuevos fármacos y combinaciones:** dado los escasos fármacos disponibles y su limitada eficacia se investigan nuevos fármacos y combinaciones, como los inmunomoduladores, inhibidores de deacetilación de histonas, inhibidores de farnesiltransferasa e inhibidores de *JAK2*. En cambio, el esquema TADA, que combina talidomida, trióxido de arsénico, dexametasona y ácido ascórbico parece ser bien tolerado y con respuestas en el 20% de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas, incluida la LMMC.
- **Otros tratamientos y medidas:** En pacientes con anemia sintomática, el tratamiento de elección son las transfusiones de concentrados de hematíes aunque parece razonable el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE). En pacientes con dependencia transfusional debe considerarse la quelación para evitar la sobrecarga de hierro debido sobre todo a las transfusiones de concentrados de hematíes. La trombocitopenia puede ser debida a la presencia de esplenomegalia, pero también puede ser de origen inmune; en este último supuesto se pueden utilizar glucocorticoides y, en general, adoptar el mismo enfoque que se utiliza en el tratamiento de la trombocitopenia idiopática.

HIPÓTESIS

La medicina no es una ciencia exacta, hecho que hace que, en numerosas ocasiones, nos planteemos diferentes vías de abordaje para una misma enfermedad. En el caso de nuestro paciente, citológicamente presentaba una LMMC, síndrome mixto, que clínicamente se comportaba como una MFP, enfermedad puramente mieloproliferativa.

El ruxolitinib, es un fármaco oral, inhibidor de los receptores de la tirosina quinasa (JAK1 y JAK2) que media en la señalización de una serie de citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y la función inmunitaria. Aunque es el tratamiento de elección para la mielofibrosis primaria, podría plantearse como una nueva diana terapéutica en aquellos, que presentan LMMC.

OBJETIVOS

El objetivo fundamental de esta revisión sistemática es determinar los resultados a largo término del uso de ruxolitinib en los pacientes con LMMC, por tal de analizar y valorar si este tratamiento utilizado muestra resultados significativos respecto a la disminución de la esplenomegalia, sintomatología general, respuesta hematológica, con un buen perfil de seguridad para los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Esta revisión sistemática comprende una recopilación general sobre la literatura actual respecto a los resultados del uso de ruxolitinib en la LMMC Y MFP. Además, sigue estrictamente las directrices proporcionadas por la Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA).

Estrategia de búsqueda

Por tal de obtener información referente al objetivo del estudio, se realiza una búsqueda bibliográfica en una base de datos, PubMed con los siguientes términos «“myelofibrosis” OR “mielofibrosis” AND “ruxolitinib”», «“chronic myelomonocytic leukemia” OR “leucemia mielomonocítica crónica” AND “ruxolitinib”».

Criterios de selección

Se identifican un total de 416 referencias en PubMed, principalmente en lengua inglesa, en los cuales se aplica criterios de inclusión de ser artículos publicados entre 2012 y 2022, que se hayan realizado en humanos y animales, edad superior a 65 años, artículos tipo ensayo clínico. A partir de los artículos obtenidos después de aplicar los filtros, se seleccionan 58 y seguidamente, se descartan 43, después de leer el título, el resumen y el estudio completo, debido a no responder al objetivo del estudio, no presentar una base de datos de los pacientes completa y no valorar la eficacia del fármaco en diferentes parámetros. Finalmente, se seleccionan 10 artículos, 4 de los cuales hablan de la LMMC y el uso de ruxolitinib y 6 de la MFP y la eficacia del ruxolitinib.

La selección de los artículos se puede observar en la Figura 1, la cual muestra un diagrama de la búsqueda realizada en base a la evidencia científica.

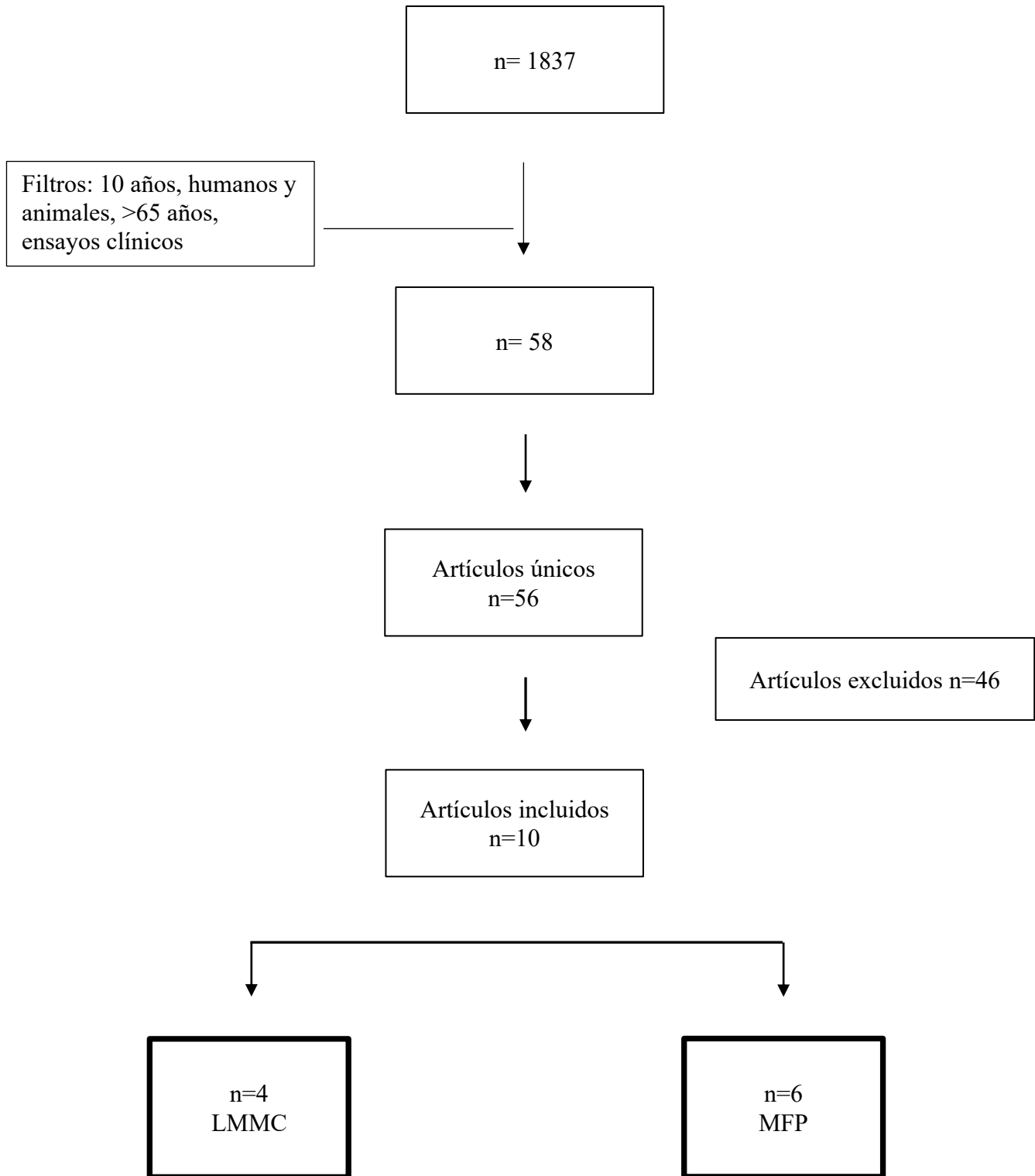


Figura 1: diagrama de flujo.

RESULTADOS

Características generales de los ensayos

Se parte de un total de 10 artículos seleccionados, en los cuales se ha realizado un seguimiento a los pacientes con LMMC Y MFP tras la administración de ruxolitinib. El rango de publicación es desde 2012 hasta 2022 y, el intervalo de duración es entre 12 a 95 meses. Referente a los estudios en cuestión, son ensayos clínicos retrospectivos. Esta información se muestra en la tabla 1.

Características generales de los pacientes con LMMC Y MFP en tratamiento con ruxolitinib.

Más específicamente, la muestra de participantes seleccionados es de 1.837, de los cuales 172 son pacientes con LMMC y 1.665 con MFP. Esta información se muestra en la tabla 1.

La edad media de los participantes en cuestión es de 67,49 años, siendo la mínima 59 y la máxima 71,5. Concretamente, la edad media de los participantes con LMMC es de 69,62 años y la de MFP es de 66 años. La distribución por sexo se va a observar en todos los ensayos clínicos (17,18,19,20,21,22,23,24,25,26), por tanto, se parte de 1.837 participantes, en los cuales un 54,5% eran hombres y 45,5% eran mujeres. Tal y como se puede observar en los datos, la incidencia de ambas enfermedades es mayor en el sexo masculino. Por otro lado, la duración media de los ensayos clínicos es de 36,025 meses con un rango entre (4 -96 meses). Esta información se muestra en la tabla 1.

Baseline de los pacientes con LMMC Y MFP en tratamiento con ruxolitinib.

Previamente al tratamiento con ruxolitinib, del total de participantes 1.837, según la muestra, 553 de los pacientes presentaron esplenomegalia con una longitud palpable del bazo entre (12-15 cm³) teniendo en cuenta que los valores normales oscilan entre (1-5 cm³), además presentaron valores de hemoglobina entre (8,9-10,7 g/dL) a excepción de un ensayo clínico (25) que presentaba valores de hemoglobina de (12,7 g/dL). Por otro lado, se presentan valores de plaquetas entre (54,5-429 x10⁹ /l), recuento de glóbulos blancos entre (7,8-19,2

× 10³/dL) y de monocitos entre (2,82 y 3,8 × 10³/dL). Toda esta información se muestra en la tabla 2.

Reducción de la esplenomegalia en participantes con LMMC Y MFP tras la administración de ruxolitinib.

Tras la administración de ruxolitinib, los pacientes con LMMC (104 en total), presentaron esplenomegalia y sufrieron una reducción del tamaño del bazo entre un (-22,72 -55,55%), mientras que, por otra parte, el grupo con MFP (449 pacientes), presentaron reducciones entre (-10 -56%). Esta información se ve reflejada en la tabla 3.

Tasa de cambio en la puntuación total de síntomas (TSS)¹ y overall response rate (ORS)² entre los pacientes con MFP Y LMMC tras el tratamiento con ruxolitinib.

En cuanto a la tasa de cambio en la puntuación total de síntomas (TSS) en la MFP, que tiene en cuenta los ítems de molestias abdominales, dolor debajo de las costillas izquierdas, saciedad temprana, sudores nocturnos, picazón, dolor óseo/muscular, inactividad, podemos ver una media de respuesta del 46% entre los participantes. Por otro lado, la tasa de respuesta general media ente los pacientes de LMMC fue del 39,65%. Todos estos datos, quedan reflejados en la tabla 4.

Supervivencia general (OS) con ruxolitinib en LMMC Y MFP.

La supervivencia general de los ensayos clínicos de esta revisión es aproximadamente de 32,8 meses para (22), uno de los ensayos (17) refleja una supervivencia aumentada respecto a la enfermedad de base sin especificar el tiempo. Para el ensayo (20) la OS es de 16,6, mientras que para el (21) es de 24,7. Por otro lado, en 5 de 10 ensayos (19,23,24,25,26) no hay constancia de la supervivencia general de los pacientes tratados con ruxolitinib. Todos estos datos se ven reflejados en la tabla 5.

Toxicidad ligada al uso de ruxolitinib en LMMC y MFP, presente en > 10% de pacientes.

Tras el análisis de estos resultados, la toxicidad más frecuente entre los pacientes a los cuales se les administró ruxolitinib, se encontraban: anemia con una tasa media del 33,13% (en todos los grados), siendo este efecto adverso más prominente en los pacientes con MFP que con LMMC (39,31% vs 29,2%). Por otro lado, también eran frecuentes los efectos adversos como trombocitopenia, con una tasa media del 23,4% (en todos los grados), seguida de neutropenia con una tasa media del 46,5% (en todos los grados). También se objetaron otros efectos adversos cuya frecuencia era menos elevada, tales como fatiga, diarrea, náuseas y disnea. Todos estos datos, se pueden visualizar en la tabla 6.

Transfusión dependiente¹ de hematíes e independiente tras tratamiento con ruxolitinib en LMMC Y MFP.

Referente a la transfusión de hematíes, un 34,16% eran dependientes de dicha transfusión al inicio del estudio y, alrededor de 15,21 pacientes rango entre (1-107) se transformaron en independientes a la transfusión tras la administración del ruxolitinib. Todos estos datos, se muestran en la tabla 7.

Riesgo pronóstico en los pacientes con LMMC Y MFP tratados con ruxolitinib.

El riesgo pronóstico es un parámetro que debemos valorar siempre en los SMD/SMP, ya que nos permite establecer a través de una escala de puntuación la supervivencia del paciente, permitiendo así orientar y enfocar el tratamiento. En esta revisión, hemos valorado la escala IPPS donde 3/10 ensayos (17,20,23) la utilizaron, clasificándose ente (1-107) pacientes en riesgo alto y una muestra entre (41-67) que se catalogan de riesgo intermedio-2. Otra escala que hemos tenido en cuenta es DPSS ² (22,24,25,26), para ella, observamos un número de pacientes entre (3-6) en riesgo alto, 6 en riesgo bajo y entre (3-7) pacientes en riesgo

intermedio-2. Por otro lado, la escala CPSS³, solamente un ensayo (18) ha utilizado esta escala, mostrando 3 pacientes con riesgo alto y 20 con riesgo intermedio-2. Por último, la escala MDASC⁴ exclusiva de la LMMC, un total de un ensayo (21) utilizó esta escala, clasificándose en riesgo alto entre (6-13) pacientes y en riesgo bajo (14-33) pacientes. Todos estos datos, están reflejados en la tabla 8.

DISCUSIÓN

La LMMC es una enfermedad muy heterogénea, lo que conlleva un difícil abordaje puesto que los tratamientos están dirigidos para SMD o SMP, pero no para síndromes mixtos. La escasa información disponible complica la evaluación de las diferentes alternativas de tratamiento. A pesar de que la muestra en esta revisión es pequeña, los estudios realizados hasta la actualidad determinan que el ruxolitinib resulta ser eficaz en el tratamiento de la Leucemia Mielomonocítica Crónica, ya que reduce el tamaño del bazo, mejora los síntomas debilitantes relacionados con la enfermedad, aumenta la respuesta hematológica, contribuyendo a una mejor calidad de vida, incluso para aquellos con enfermedad de riesgo intermedio-1 y alto.

Nuestro paciente citológicamente presentaba una LMMC, síndrome mixto, es decir, mielodisplásico y mieloproliferativo, pero que clínicamente se comportaba como una Mielofibrosis Primaria, enfermedad mieloproliferativa caracterizada por la presencia de fibrosis en la médula ósea, hematopoyesis extramedular (metaplasia mieloide) principalmente en el bazo y en el hígado, y frecuente presencia de osteosclerosis. Particularmente, presentan un cuadro clínico de anemia, sintomatología constitucional, esplenomegalia y trombocitopenia que es la principal causa de aparición de complicaciones hemorrágicas.

En referencia a la esplenomegalia, esta revisión sistemática indica que alrededor del 30,10% de los pacientes tanto de LMMC Y MFP presentaban aumento anormal del tamaño del bazo. Por lo que se estudió la reducción > 35% del tamaño del bazo tras la administración del ruxolitinib. Los pacientes con LMMC ,104 en total, presentaron esplenomegalia y sufrieron una reducción del tamaño del bazo entre un (-22,72 -55,55%) en la semana 24 del tratamiento respecto a la situación basal, siendo las reducciones mayores visibles en los artículos Padron E et al. con una reducción del bazo del 55,55% y Anthony M. Hunter et al. con una reducción del 43,5%.

Por otra parte, el grupo con MFP, 449 pacientes con esplenomegalia presentaron reducciones entre (-10 -56%) en la semana 24, en el artículo de Rita Assil et al. podemos observar una reducción máxima para este grupo del 56% y en Srdan Verstovsek et al. del 49,1 %.

A partir de los resultados comentados anteriormente, el ruxolitinib demuestra una reducción >35% del tamaño del bazo en la semana 24 y, por consiguiente, de la clínica asociada en pacientes con síndromes mieloproliferativos/mielodisplásicos.

Extrapolándolo a nuestro paciente, la administración del ruxolitinib, lo mantuvo estable durante varios meses, pero debido a la esplenomegalia severa que presentaba de forma basal refractaria a tratamiento farmacológico, se planteó la esplenectomía. Esta cirugía, tampoco se pudo llevar a cabo debido a la alteración de la coagulación de causa no filiada que presentaba en ese momento el paciente, por lo que se decide como última opción la irradiación esplénica. Las indicaciones de la radioterapia (1) esplénica en los desórdenes hematológicos incluyen la irradiación del bazo en aquellos procesos mieloproliferativos que cursan con infiltración y en aquellas esplenomegalias refractarias al tratamiento farmacológico, que cursan con dolor por la distensión capsular del bazo y, las citopenias secundarias al hiperesplenismo. Lo que concluye, que, en este paciente, la reducción esplénica no se debe atribuir en ningún caso al ruxolitinib porque previamente se le había realizado RT.

En cuanto, a la tasa de cambio en la puntuación total de síntomas (TSS), que tiene en cuenta los ítems de molestias abdominales, dolor debajo de las costillas izquierdas, saciedad temprana, sudores nocturnos, picazón, dolor óseo/muscular e inactividad, podemos ver una media de respuesta del 46% entre los participantes con MFP en la semana 24 de tratamiento. Rita Assil et al. en su artículo presenta una TSS del 78%, frente Srdan Verstovsek et al. que presenta una TSS del 45,9%. En contrapartida, Ruben A. Mesa et al. un 42,2%, Francisco Cervantes et al. un 42,3%, Anders Lindholm Sørensen et al. un 22% y Moshe Talpaz et al. un 45,6%.

Por otro lado, la tasa de respuesta general (ORR) entre el grupo de LMMC, fue del 47,6 % en V Santini et al., en Padron E et al. un 35%. Mientras que, podemos observar un 35% y 38% para Anthony M. Hunter et al. y Aditi Shastri et al.

Nuestro paciente, hasta el momento de interrupción del ruxolitinib debido a la trombocitopenia que manifestó, se mantuvo estable con una tasa de respuesta general en cuanto a los síntomas constitucionales de fatiga, astenia intensa, inestabilidad cefálica y tendencia a la hipotensión que presentaba.

Analizando estos datos, podemos observar que los pacientes con síndromes mixtos, como es en este caso la LMMC, tienen una respuesta menor al ruxolitinib que los pacientes con un síndrome mieloproliferativo puro como es el caso de la MFP, no obstante, en ambos grupos, hay evidencia de reducción de la sintomatología general, por lo que el ruxolitinib sigue siendo una opción terapéutica válida.

Haciendo referencia a la supervivencia general (OS) con ruxolitinib en LMMC Y MFP, es uno de los parámetros en los que se ha encontrado limitaciones en esta revisión sistemática, ya que en la mayoría de los artículos no hay datos o simplemente hacen alusión a un incremento sin especificar con datos estadísticamente significativos. En V Santini et al. podemos observar una OS de 17 meses, Rita Assil et al. presenta una OS de 16,6 meses, Anthony M. Hunter et al. 24,7 meses y Aditi Shastri et al. de 32,8 meses.

En el caso de nuestro paciente, la administración de ruxolitinib tendría que haberse planteado desde el principio del inicio de la sintomatología, hecho que podría haber aumentado su estabilidad y supervivencia general.

Es importante mencionar la toxicidad ligada al uso de ruxolitinib, para ver el perfil de seguridad de este fármaco para el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos/mielodisplásicos. Los efectos adversos (EA) más comunes durante el tratamiento fueron hematológicos: trombocitopenia, anemia y neutropenia. En el 50% de los casos, la anemia fue de grado 3,4 y 5 como podemos observar en los artículos Srdan Verstovsek et al., V Santini et al., Rita Assil et al., Francisco Cervantes et al. y Moshe Talpaz et al. Un 20% de los casos, la anemia fue de grado 1,2 en los artículos Padron E et al., Rita Assil

et al. Otros artículos, en concreto un 20%, clasificaron la anemia en todos los grados, como en Ruben A. Mesa et al. y Anders Lindholm et al.

Más de las tres cuartas partes de los casos de trombocitopenia eran grado 3,4 y 5 en Srdan Verstovsek et al., V Santini et al., Francisco Cervantes et al., Moshe Talpaz et al. Un 20% en Rita Assil et al. y Ruben A. Mesa et al. se clasificó la trombocitopenia en todos los grados.

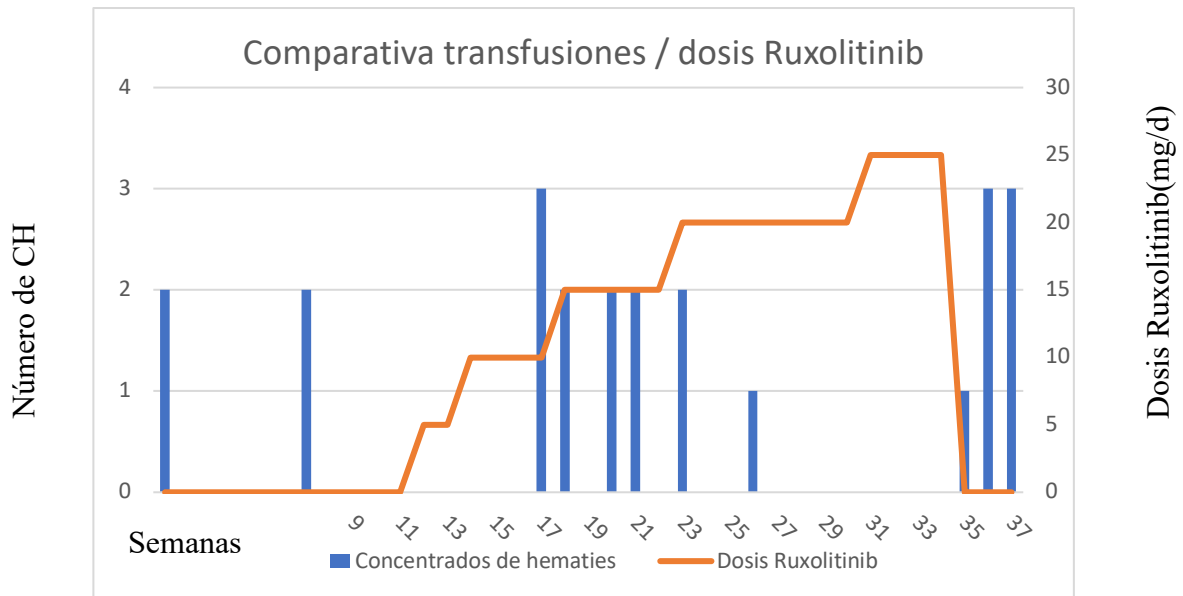
Como hemos mencionado anteriormente, la trombocitopenia es un parámetro a tener en cuenta en el tratamiento con ruxolitinib, ya que valores de plaquetas ($<100.000/\text{mm}^3$) es contraindicación absoluta de continuidad de dicho tratamiento (27). Este hecho fue visible en nuestro paciente, razón por la cual se tuvo que frenar el tratamiento con ruxolitinib e iniciar el tratamiento con hidroxiurea. También es importante conocer el recuento de plaquetas, puesto que esto determinará la posología del fármaco. La dosis inicial recomendada (27) de ruxolitinib es de 15 mg dos veces al día para pacientes con un recuento de plaquetas entre $100.000/\text{mm}^3$ y $200.000/\text{mm}^3$ y de 20 mg dos veces al día para pacientes con un recuento de plaquetas $>200.000/\text{mm}^3$.

Por otro lado, todos los casos registrados de neutropenia fueron de grado 3,4 o 5 en Srdan Verstovsek et al., V Santini et al. y Rita Assil et al.

Los EA no hematológicos más comunes fueron gastrointestinales, fatiga y disnea.

Referente a la transfusión dependiente/independiente de hematíes tras el tratamiento con ruxolitinib, un 34,16% eran dependientes de dicha transfusión al inicio del estudio y, alrededor de 15,21 pacientes de 693 que era la muestra total de transfundidos, se transformaron en independientes a la transfusión tras la administración del ruxolitinib. Este hecho demuestra, que el ruxolitinib no sería sustitutivo de la transfusión de glóbulos rojos en los pacientes con LMMC, debido al escaso número de pacientes que se transformaron en independientes a ella, no obstante, si que podemos ver una clara estabilización durante unos meses en los que, muchos de los pacientes no han requerido de CH, con respecto al inicio del estudio.

Este ejemplo, podemos verlo claro en nuestro paciente, en la siguiente gráfica:



Podemos observar, como en la semana 11 se inició el tratamiento con ruxolitinib a 5mg/día, donde el paciente no requirió transfusión de CH durante las semanas 13 y 15 hasta la semana 17, donde se tuvo que iniciar la transfusión de CH no por la enfermedad medular que presentaba el paciente sino por el sangrado hemorrágico debido a las varices esofágicas que presentó como complicación de la hipertensión portal. La semana 23 se aumenta la dosis de ruxolitinib a 20 mg/día, hecho que mantiene estable al paciente libre de CH durante 3 meses. La semana 35, se frenó el tratamiento con ruxolitinib por trombocitopenia y leucocitosis marcada, motivo por el cual se vuelve a iniciar la transfusión de CH.

Por lo que, el ruxolitinib ejerce un papel clave en la estabilización y disminución de transfusiones de CH en LMMC Y MFP, llegando incluso en un número reducido de pacientes a transformarlos en independientes de CH.

El riesgo pronóstico es un parámetro que debemos valorar siempre en los SMD/SMP, ya que nos permite establecer a través de una escala de puntuación la supervivencia del paciente, permitiendo así orientar y enfocar el tratamiento. En esta revisión, hemos valorado la escala IPPS en tres ensayos, Srdan Verstovsek et al., Rita Assil et al. y Ruben A. Mesa et al. que incluye los ítems de edad > 65 años, hb < 10 g/dl, leucocitosis > 25 x 10⁹/l, blastos circulantes ≥ 1% y

síntomas constitucionales, donde cada variable computa un punto. Clasificándose entre (1-107) en riesgo alto y una muestra entre (41-67) que se catalogan de riesgo intermedio-2. Otra escala que hemos tenido en cuenta es DPSS en Aditi Shastri et al., Francisco Cervantes et al., Anders Lindholm et al. y Moshe Talpaz et al. que incluye edad > 65 años, hb < 10 g/dl, leucocitosis > 25 x 10⁹ /l, blastos circulantes ≥ 1%, síntomas constitucionales, pero en este caso, en contrapartida a la IPPS, la hemoglobina puntúa 2 puntos respecto al resto de parámetros que puntúan 1. Para ella, observamos un número de pacientes entre (3-6) en riesgo alto, 6 en riesgo bajo y entre (3-7) pacientes en riesgo intermedio-2. Por otro lado, la escala CPSS incluye la clasificación FAB, la clasificación de la OMS, la dependencia transfusional de concentrados de hematíes al diagnóstico y las anomalías citogenéticas. Solamente un ensayo, V Santini et al., ha utilizado esta escala, mostrando 3 pacientes con riesgo alto y 20 con riesgo intermedio-2. Por último, la escala MDASC exclusiva de la LMMC, presente en el ensayo Anthony M. Hunter et al. valora parámetros como hemoglobina, recuento absoluto de linfocitos, células inmaduras en sangre periférica y presencia de blastos en médula ósea. Clasificándose en riesgo alto un número de 13 pacientes y en riesgo bajo 33 pacientes.

Centrándonos en nuestro paciente, según la clasificación FAB, sería una LMMC mieloproliferativa, según OMS 2007 LMMC-1, de bajo riesgo citogenético, sin dependencia transfusional. Por lo que, siguiendo la escala pronóstica de CPSS se clasificaría dentro de riesgo intermedio-1. En el momento, que el paciente inicia a ser dependiente de transfusiones, la CPSS lo clasifica en intermedio-2, motivo por el cual se inició el tratamiento citorreductor con hidroxiaurea a 500 mg/12h.

LIMITACIONES

Esta revisión trata de analizar los resultados obtenidos tras la administración de ruxolitinib en pacientes con LMMC y MFP, teniendo en cuenta la reducción de la esplenomegalia, la disminución en la puntuación total en la escala TSS en MFP y de ORS en LMMC, la mejora de la supervivencia general, la transfusión dependiente/independiente de CH y el riesgo pronóstico de estos pacientes. Por un lado, todo y que se han utilizado estudios con un alto nivel de evidencia científica, parte de los pacientes no acaban el ensayo clínico debido a diferentes motivos. No obstante, también se ha observado el hecho de que algunos ensayos tienen una duración inferior a 12 meses, lo cual no es la duración necesaria para dar unos resultados firmes respecto a este tema y, por lo tanto, una medida considerada de la supervivencia. Por otro lado, se ha comprobado que no todos los datos obtenidos en los artículos seleccionados son estadísticamente significativos, hecho que comporta una fiabilidad menor de estos resultados respecto al uso del ruxolitinib en estos pacientes. A considerar que la "n" de pacientes con LMMC es muy escasa, por lo que en esta revisión nos hemos basado más en pacientes con MFP que con LMMC. Por último, todos los ensayos clínicos de ruxolitinib en LMMC, se encuentran en fase II de investigación, por lo que sería necesario continuar con el estudio para obtener datos más concisos de su eficacia. Es por todos estos motivos, que se recomienda utilizar estudios con duración mayor, en fase III de investigación y con una muestra superior para LMMC, haciendo constancia del nivel de significación de los datos por tal de comprobar que los resultados que ofrece el ruxolitinib son los óptimos para tratar la LMMC.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Fàtima Sabench Pereferrer y a Albert Soley Garasa, el posible desarrollo de la presente revisión. A mi familia, por el apoyo recibido durante la realización de este trabajo.

CONCLUSIÓN

Actualmente, los síndromes mieloproliferativos/mielodisplásicos como la LMMC, siguen siendo enfermedades desconocidas y, por lo tanto, de difícil abordaje. Su incidencia está aumentando entre la población, hecho que comporta conocer nuevas dianas terapéuticas.

Ruxolitinib fue generalmente seguro y bien tolerado, proporcionando beneficios clínicos significativos en pacientes con MFP y LMMC, al reducir el tamaño del bazo, mejorar los síntomas debilitantes relacionados con la enfermedad, aumentando la calidad de vida y la supervivencia general de estos pacientes, incluso para aquellos con enfermedad de riesgo intermedio-1 y alto. Esta mejoría se produjo a un costo de anemia y trombocitopenia como principales efectos adversos en la primera parte del periodo del tratamiento.

No obstante, se necesitan estudios con resultados a largo término, con una muestra mayor para LMMC, continuando con los ensayos clínicos de este fármaco, puesto que se encuentra en fase II de investigación.

Ruxolitinib podría ayudar a dar forma al paradigma de tratamiento actual, maximizando los beneficios que los pacientes pueden obtener del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. C. Ibáñez Villoslada, C. González San Segundo, M. V. De Torres Olombrada, R. García García, J. A. Santos Miranda. *Radioterapia esplénica: a propósito de 8 casos. Indicaciones y revisión de la literatura*. Madrid.2007; 24(5): 0212-7199.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood. 2016; 127:2391-405.
3. Orazi A, Bain B, Bennett JM, et al: *Chronic myelomonocytic leukemia. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*.
4. Beran M: *Chronic myelomonocytic leukemia*. Cancer Treat Res. 2008; 142:107-32.
5. Osca-Gelis G, Puig-Vives M, Saez M, Gallardo D, Sole F, Marcos-Gragera R: *Incidence and survival of chronic myelomonocytic leukemia in Girona (Spain): a population-based study, 1993-2007*. Leuk Res. 2012; 36:1262-6.
6. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, 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; 30:4098-103.
7. Itzykson R, Fenaux P, Bowen D, Cross NCP, Cortes J, De Witte T, et al: *Diagnosis and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults: Recommendations from the European Hematology Association and the European Leukemia- Net*. Hemasphere. 2018;2: e150.
8. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD: *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. Blood. 2002; 100:2292-302.
9. Grupo Español de SMD. *Guías españolas de SMD y LMMC* [en línea]. Barcelona: Bonanad; 2020[Consultado en enero 2022]. Disponible en <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/07/20/Gu%25C3%25ADa-SMD-LMMC-2020-17-jul.pdf+%&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=es&client=safari>.
10. Germing U, Strupp C, Kundgen A, Bowen D, Aul C, Haas R, et al. *No increase in age-specific incidence of myelodysplastic syndromes*. Haematologica. 2004; 89:905-10.

11. Such E, Cervera J, Costa D, Solé F, Vallespí T, Luño E, et al. *Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica.* 2011; 96:375-83.
12. Fenaux P, Beuscart R, Lai JL, Jouet JP, Bauters F. *Prognostic factors in adult chronic myelomonocytic leukemia: an analysis of 107 cases. J Clin Oncol.* 1988; 6:1417-24.
13. Germing U, Strupp C, Knipp S, Kuendgen A, Giagounidis A, Hildebrandt B, et al. *Chronic myelomonocytic leukemia in the light of the WHO proposals. Haematologica.* 2007; 92:974-7.
14. Worsley A, Oscier DG, Stevens J, Darlow S, Figs A, Mufti GJ, et al. *Prognostic features of chronic myelomonocytic leukaemia: a modified Bournemouth score gives the best prediction of survival. Br J Haematol.* 1988; 68:17-21.
15. Breccia M, Latagliata R, Mengarelli A, Biondo F, Mandelli F, Alimena G. *Prognostic factors in myelodysplastic and myeloproliferative types of chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 83 patients from a single institution. Haematologica.* 2004; 89:866-8.
16. Itzykson R, Fenaux P, Bowen D, Cross NCP, Cortes J, De Witte T, et al. *Diagnosis and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults: Recommendations from the European Hematology Association and the European Leukemia-Net. Hemasphere.* 2018;2: e150.
17. Srdan Verstovsek, M.D., Ph.D., Ruben A. Mesa, M.D., Jason Gotlib, M.D., Richard S. Levy et al. *A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis.* 2012 1; 366(9): 799–807.
18. V Santini, B Allione, G Zini, D Gioia M Lunghi A Poloni, et al. *A phase II, multicentre trial of decitabine in higher-risk chronic myelomonocytic leukemia.* 2018; 32: 413–418.
19. Eric Padron, Amy Dezern, Marcio Andrade-Campos, Kris Vaddi, Peggy Scherle, Qing Zhang. *A Multi-Institution Phase I Trial of Ruxolitinib in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML).* 2016; 22(15): 3746–3754.
20. Rita Assil, Hagop M. Kantarjian, Guillermo Garcia-Manero, Jorge E. Cortes, Naveen Pemmaraju, Xuemei Wang. *A phase II trial of ruxolitinib in combination with azacytidine in myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms.* 2018; 93:277–285.
21. Anthony M. Hunter, Hannah Newman, Amy E. Dezern, David P. Steensma, Sandrine Niyongere, Gail J. Roboz. *Estudio clínico integrado de humanos y murinos establece eficacia clínica de ruxolitinib en leucemia mielomonocítica crónica.* 2021; 27:6095-105.

22. Aditi Shastri, Diego A. Adrianzen-Herrera. Ruxolitinib in CMML: A Case Study of Innovative Trial Design in a Rare Cancer. 2021; 27:6069–71.
23. Ruben A. Mesa, Jean-Jacques Kiladjian, John V. Catalano, Timothy Devos, Miklos Egyed, Andrzej Hellmann. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor–Naïve Patients with Myelofibrosis. 2017; 35(34): 35:3844-3850.
24. Francisco Cervantes, David M. Ross, Atanas Radinoff, Francesca Palandri, Alexandro Myasnikov, Alessandro M, Vannucchi. Efficacy and safety of a novel dosing strategy for ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis and anemia: the REALISE phase 2 study. 2021; 35:3455–3465.
25. Anders Lindholm Sørensen, Stine Ulrik Mikkelsen, Trine Alma Knudsen, Mads Emil Bjørn, Christen Lykkegaard Andersen, Ole Weis Bjerrum. Ruxolitinib and interferon- α 2 combination therapy for patients with polycythemia vera or myelofibrosis: a phase II study. 2020;105(9):2262-2272.
26. Moshe Talpaz, Susan Erickson-Viitanen, Kevin Hou, Solomon Hamburg, Maria R. Baer. Evaluation of an alternative ruxolitinib dosing regimen in patients with myelofibrosis: an open-label phase 2 study. 2018; 11:101.
27. Ministerio de Sanidad y Política Social. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Febrero 2022]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112773005/FT_112773005.html

ANEXOS

tabla 1. Características generales de los estudios en LMMC Y MFP con ruxolitinib.

AUTOR/ AÑO	DURACIÓN (meses)	TIPO DE ESTUDIO	MFP/ LMMC	EDAD MEDIA	GÉNERO MASCULINO (%)	MUESTRA (n)
Srdan Verstovsek/ 2016 (17)	48	ECR	MFP	66	51	155
V Santini/ 2018 (18)	51,5	ECR	LMMC	71,5	71,4	42
Padron E/2017(19)	15,2	ECR	LMMC	69	75	20
Rita Assil /2017 (20)	4	ECR	MFP	70	21	35
Anthony M. Hunter/ 2021(21)	52	ECR	LMMC	69,5	31	50
Aditi Shastri/ 2021 (22)	5	ECR	LMMC	68,5	72	60
Ruben A. Mesa/2017(23)	57	ECR	MFP	64,4	55,3	217
Francisco Cervantes/2021(24)	21	ECR	MFP	67	59	51
Anders Lindholm Sørensen/2020(25)	96	ECR	MFP	59	56	18
Moshe Talpaz/2018(26)	5,55	ECR	MFP	70	53,3	45

ECR: ensayo clínico retrospectivo

LMMC: leucemia mielomonocítica crónica, **MFP:** mielofibrosis primaria, **ND:** no datos

Tabla 2: Baseline pacientes con LMMC Y MFP.

Autor/año	MFP/LMMC	Esplenomegalia (n) /longitud palpable del bazo, mediana(cm ³)	Rango hemoglobina media (g/dl)	Plaquetas (x10 ⁹ /l)	Recuento de glóbulos blancos (× 10 ³ /dl)	Recuento medio absoluto de monocitos (x 10 ³ /dl)
Srdan Verstovsek/ 2016(17)	MFP	155/15	10,5	262	ND	ND
V Santini/ 2018 (18)	LMMC	22/-	9,8	54,5	18,6	3,39
Padron E/2017(19)	LMMC	9/-	10,4	152	22	2,93
Rita Assil /2017 (20)	MFP	9/-	10,1	170	26,3	ND
Anthony M. Hunter/ 2021 (21)	LMMC	50/-	10,6	115	18,2	3,8
Aditi Shastri/ 2021 (22)	LMMC	23/-	10,5	160	19,2	2,82
Ruben A. Mesa/2017(23)	MFP	217/-	10,7	301,5	ND	ND

Francisco Cervantes/2021 (24)	MFP	50/12	8,9	181	9,9	ND
Anders Lindholm Sørensen/2020 (25)	MFP	18/12	12,8	419	7,8	ND
Moshe Talpaz/2018 (26)	MFP	40/13	ND	ND	ND	ND

LMMC: leucemia mielomonocítica crónica, **MFP:** mielofibrosis primaria, **ND:** no datos

tabla 3. Reducción del tamaño del bazo en pacientes con esplenomegalia¹ posterior al tratamiento con Ruxolitinib en LMMC y MFP.

Autor/año	LMMC/MFP	Reducción del tamaño del bazo (%)
Srdan Verstovsek/ 2016(17)	MFP	-41,9 (n=155)
V Santini/ 2018 (18)	LMMC	-22,72% (n=22)
Padron E/2017(19)	LMMC	-55,55% (n=9)
Rita Assil /2017 (20)	MFP	-56% (n=9)
Anthony M. Hunter/ 2021(21)	LMMC	-43,5%(n=50)
Aditi Shastri/ 2021 (22)	LMMC	43,5% (n=23)
Ruben A. Mesa/2017(23)	MFP	-29.0%(n=217)
Francisco Cervantes/2021(24)	MFP	-30,95%(n=50)
Anders Lindholm Sørensen/2020(25)	MFP	-10% (n=18)
Moshe Talpaz/2018(26)	MFP	-17,3%(n=40)

¹se considera esplenomegalia a un aumento >5 cm palpable del bazo

LMMC: leucemia mielomonocítica crónica, **MFP:** mielofibrosis primaria, **ND:** no datos

Tabla 4. Tasa de cambio en la puntuación total de síntomas TSS y ORR entre los pacientes con MFP y LMMC en tratamiento con Ruxolitinib.

Autor/ año	LMMC/MFP	Tasa de respuesta en TSS(%)	ORR (%)
Srdan Verstovsek/ 2016 (17)	MFP	45,9	ND
V Santini/ 2018 (18)	LMMC	ND	47,6
Padron E/2017(19)	LMMC	ND	35
Rita Assil /2017 (20)	MFP	78	ND
Anthony M. Hunter/ 2021 (21)	LMMC	ND	38
Aditi Shastri/ 2021 (22)	LMMC	ND	38
Ruben A. Mesa/2017(23)	MFP	42,2	ND
Francisco Cervantes/2021(24)	MFP	42,3	ND
Anders Lindholm Sørensen/2020(25)	MFP	22	ND
Moshe Talpaz/2018(26)	MFP	45,6	ND

¹**TSS:** valora los ítems de molestias abdominales, dolor debajo de las costillas izquierdas, saciedad temprana, sudores nocturnos, picazón, dolor óseo/muscular, inactividad.

²**ORR:** tasa de respuesta general.

ND: no datos **LMMC:** leucemia mielomonocítica crónica, **MFP:** mielofibrosis primaria, **ND:** no datos

Tabla 5. Supervivencia general (OS) con Ruxolitinib en LMMC Y MFP.

Autor/ año	LMMC/ MFP	OS (meses)
Srdan Verstovsek/ 2016 (17)	MFP	Incrementada
V Santini/ 2018 (18)	LMMC	17
Padron E/2017(19)	LMMC	ND
Rita Assil /2017 (20)	MFP	16,6
Anthony M. Hunter/ 2021 (21)	LMMC	24,7
Aditi Shastri/ 2021 (22)	LMMC	32,8
Ruben A. Mesa/2017(23)	MFP	ND
Francisco Cervantes/2021(24)	MFP	ND
Anders Lindholm Sørensen/2020(25)	MFP	ND
Moshe Talpaz/2018 (26)	MFP	ND

LMMC: leucemia mielomonocítica crónica, **MFP:** mielofibrosis primaria, **ND:** no datos

tabla 6: Principales Efectos adversos uso de ruxolitib (%) en LMMC Y MFP.

AUTOR/ AÑO	LMMC/ MFP	ANEMIA		TROMBOCITOPENIA		NEUTROPENIA	
		Gr. I/II	Gr. III/IV/V	Gr. I/II	Gr. III/IV/V	Gr. I/II	Gr. III/IV/V
Srdan Verstovsek/ 2016(17)	MFP	ND	45,2	ND	12,9	ND	7,1
V Santini/ 2018 (18)	LMMC	ND	26,2	ND	63,1	ND	21,4
Padron E/2017 (19)	LMMC	3	0	ND		ND	
Rita Assil /2017 (20)	MFP	17	51	20		54	
Anthony M. Hunter/ 2021 (21)	LMMC	ND		ND		ND	
Aditi Shastri/ 2021 (22)	LMMC	ND		ND		ND	
Ruben A. Mesa/2017 (23)	MFP	38		29,2		ND	
Francisco Cervantes /2021(24)	MFP	ND	31,4	ND	19,6	ND	
Anders Lindholm/2020(25)	MFP	33,3		16,7		ND	
Moshe Talpaz/2018(26)	MFP	ND	20	ND	2,2	ND	

LMMC: leucemia mielomonocítica crónica, **MFP:** mielofibrosis primaria, **ND:** no datos

Gr I: toxicidad leve, **gr II:** toxicidad moderada, **gr III:** toxicidad severa e indeseable, **gr IV:** toxicidad que amenaza la vida o incapacita de forma importante, **gr V:** muerte.

tabla 6: Principales Efectos adversos uso de Ruxolitinib (%) en LMMC Y MFP [Continuación].

AUTOR/ AÑO	LMMC/ MFP	NÁUSEAS		DIARREA		FATIGA	
		Gr. I/II	Gr. III/IV/V	Gr. I/II	Gr. III/IV/V	Gr. I/II	Gr. III/IV/V
Srdan Verstovsek/ 2016 (17)	MFP	ND	0	ND	1,9	ND	5,2
V Santini/ 2018 (18)	LMMC	ND	23,8	ND	23,8	ND	
Padron E/2017 (19)	LMMC	40		26		40	
Rita Assil /2017 (20)	MFP	23	0	9	0	3	0
Anthony M. Hunter/ 2021(21)	LMMC	ND		ND		ND	
Aditi Shastri/ 2021 (22)	LMMC	ND		ND		ND	
Ruben A. Mesa/2017 (23)	MFP	3,7		19,9		12	
Francisco Cervantes/2021(24)	MFP	ND		11,8	0	9,8	0
Anders Lindholm Sørensen/2020(25)	MFP	27,8	0	ND		44,4	5,6
Moshe Talpaz/2018(26)	MFP	0		0		0	

LMMC: leucemia mielomonocítica crónica, **MFP:** mielofibrosis primaria, **ND:** no datos

Gr I: toxicidad leve, **gr II:** toxicidad moderada, **gr III:** toxicidad severa e indeseable, **gr IV:** toxicidad que amenaza la vida o incapacita de forma importante, **gr V:** muerte.

Tabla 7: transfusión dependiente¹/independiente de hematíes.

AUTOR/ AÑO	LMMC/ MFP	MUESTRA (N)	TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES BASELINE (%)	TRANSFUSIÓN INDEPENDIENTE ¹ DE HEMATÍES (N)
Srdan Verstovsek/ 2016(17)	MFP	155	41,2	(n=1,7)
V Santini/ 2018 (18)	LMMC	42	42.9	(n=9)
Padron E/2017 (19)	MFP	20	40	ND
Rita Assil /2017 (20)	MFP	35	36,36	(n=1)
Anthony M. Hunter/ 2021(21)	LMMC	50	22,85	(n=1)
Aditi Shastri/ 2021 (22)	MFP	60	ND	ND
Ruben A. Mesa/2017(23)	MFP	217	24	(n=107) 49,3%
Francisco Cervantes/2021(24)	MFP	51	32,7	(n=1)
Anders Lindholm Sørensen/2020(25)	MFP	18	ND	ND
Moshe Talpaz/2018(26)	MFP	45	33,3	(n=1)

LMMC: leucemia mielomonocítica crónica, **MFP:** mielofibrosis primaria, **ND:** no datos

¹ **transfusión dependiente** : recepción de 2 unidades de glóbulos rojos en un intervalo de 12 semanas.

Tabla 8: Escala Pronóstica

AUTOR/ AÑO	LMMC/ MFP	MUESTRA (n)	TIPO DE ESCALA PRONOSTICA Y NÚMERO DE PACIENTES (n)
Srdan Verstovsek/ 2016(17)	MFP	155	IPPS¹ Alto: 58,1 Intermedio-2: 41
V Santini/ 2018 (18)	MFP	42	CPSS² Alto: 3 Intermedio-2: 20
Rita Assil /2017 (19)	MFP	35	IPSS Alto: 1 Intermedio-2: 6
Anthony M. Hunter/ 2021(20)	LMMC	50	MDASC⁴ Alto: 13 Bajo: 33
Aditi Shastri/ 2021 (21)	LMMC	60	DPSS³ ND
Ruben A.Mesa/2017(22)	MFP	217	IPSS Alto: 107 Intermedio-2: 67
Francisco Cervantes/2021(23)	MFP	51	DPSS Alto: 3 Intermedio-2: 6

Anders Lindholm Sørensen/2020 (24)	MFP	18	DPSS Bajo: 6 Intermedio-2: 3
Moshe Talpaz/2018 (25)	MFP	45	DPSS Alto: 6 Intermedio-2: 7

IPSS¹: International Prognostic Scoring System. **DPSS**²: Dynamic International Prognostic Models Scoring System. **CPSS**³, CMML Prognostic Scoring System. **MDASC**⁴: Global MD Anderson Scoring System. **LMMC**: leucemia mielomonocítica crónica, **MFP**: mielofibrosis primaria, **ND**: no datos.