

# Disminución de la fibrosis de la médula ósea con talidomida y prednisona a dosis bajas en pacientes con mielofibrosis primaria

Esperanza Barrera-Chairez<sup>1</sup>  
Ana Lucía Ron-Magaña<sup>2</sup>  
Carlos S Ron-Guerrero<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hematóloga-Internista.

<sup>2</sup> Hematóloga-Internista adscrita a la Unidad de Trasplantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas. Servicio de Hematología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

<sup>3</sup> Hematólogo-Internista, Centro Estatal de Oncología de Nayarit.

## RESUMEN

**Antecedentes:** la mielofibrosis primaria es una enfermedad mieloproliferativa clonal, maligna; el diagnóstico se hace al excluir otras enfermedades que conducen a mielofibrosis. El 50% de los casos se asocia con la mutación del gen JAK2. El único tratamiento que ofrece curación en algunos casos es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

**Objetivo:** determinar el grado de disminución de la fibrosis medular con la combinación de talidomida y prednisona a dosis bajas en pacientes con mielofibrosis primaria.

**Pacientes y método:** estudio clínico abierto en el que se incluyeron 11 pacientes con diagnóstico de mielofibrosis primaria, de junio de 2009 a junio de 2011. Se les determinó el grado de mielofibrosis mediante biopsia de hueso, antes y seis meses después del tratamiento con talidomida 50 mg al día combinada con prednisona 5 mg cada 12 horas, ininterrumpidamente.

**Resultados:** de los 11 pacientes, 5 eran del género femenino y 6 del masculino, con promedio de edad de 63 años (límites: 43 y 83 años). Se observó mielofibrosis grado II en un paciente (9%), grado III en 9 pacientes (82%) y grado IV en un paciente (9%). Se determinó el gen JAK2 en 9 pacientes, de los que 5 resultaron positivos y 4 negativos. El tamaño del bazo al momento del diagnóstico fue, en promedio, de 19 cm (14-24 cm). En todos los pacientes se observó al diagnóstico un cuadro leucoeritroblástico, mismo que desapareció en 45% de los pacientes (5/11) a seis meses de tratamiento. El riesgo al ingreso en el estudio, de acuerdo con el Grupo Internacional de Trabajo para la Investigación y Tratamiento de la Mielofibrosis (IWG-MRT), fue: riesgo alto en siete pacientes, intermedio 2 en tres pacientes e intermedio 1 en un paciente. Al final del tratamiento se encontró disminución del riesgo en 82% de los pacientes (9/11),  $p < 0.05$ .

**Conclusiones:** en 73% de los casos no se observó modificación en el grado de mielofibrosis a seis meses del tratamiento; sólo en un caso (9%) se observó respuesta, con reducción de la mielofibrosis de grado II a grado I y en otro caso hubo progresión de grado III a grado IV,  $p$  no significativa.

**Palabras clave:** mielofibrosis primaria, JAK2, talidomida, prednisona.

Recibido: 14 de enero 2014

Aceptado: 25 de abril 2014

**Correspondencia:** Dra. Esperanza Barrera Chairez  
Hospital Civil Fray Antonio Alcalde  
Hospital 278  
44280 Guadalajara, Jal.

### Este artículo debe citarse como

Barrera-Chairez E, Ron-Magaña AL, Ron-Guerrero CS. Disminución de la fibrosis de la médula ósea con talidomida y prednisona a dosis bajas en pacientes con mielofibrosis primaria. Rev Hematol Mex 2014;15:43-52.

## Diminished Fibrosis of Bone Marrow with Thalidomide and Prednisone at Low Doses in Patients with Primary Myelofibrosis

### ABSTRACT

**Background:** The primary myelofibrosis is a clonal myeloproliferative and malignant disease; the diagnosis is made by excluding other diseases leading to myelofibrosis. 50% of cases are associated with mutation of the JAK2 gene. The only treatment that provides healing in some cases is the transplantation of hematopoietic progenitor cells.

**Objective:** To determine the degree of decrease in marrow fibrosis with the combination of low-dose of thalidomide and prednisone in patients with primary myelofibrosis.

**Patients and method:** A clinical, open study included 11 patients with a diagnosis of primary myelofibrosis from June 2009 to June 2011. Patients were determined the degree of myelofibrosis by bone marrow biopsy before and 6 months after treatment with thalidomide 50 mg daily in combination with prednisone 5 mg every 12 hours continuously.

**Results:** Of the 11 patients 5 were female and 6 male, average age 63 years (43-83 years). Myelofibrosis grade II was observed in 1 patient (9%), grade III in 9 patients (82%) and grade IV in 1 patient (9%). JAK2 was determined in 9 patients and 5 of which were positive and 4 negative. Spleen size to diagnosis averaged 19 cm (14-24 cm). In all patients to diagnosis it was seen a leukoerythroblastic frame, which disappeared in 45% of patients (5/11) at 6 months of treatment. The risk at study entry, according to the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment, was: high risk in 7 patients, intermediate 2 in three patients and intermediate risk 1 in a patient. After treatment a decreased risk was found in 82% of patients (9/11),  $p < 0.05$ .

**Conclusions:** In 73% of cases no change was observed in the degree of myelofibrosis at 6 months of treatment; only in one patient (9%) response was observed with reduced myelofibrosis grade II to grade I and another patient showed progression of grade III to grade IV,  $p$  not significant.

**Key words:** primary myelofibrosis, JAK2, thalidomide, prednisone.

### ANTECEDENTES

La mielofibrosis primaria, también llamada metaplasia mieloide, es una enfermedad hematológica maligna, de evolución crónica, que se distingue por esplenomegalia, leucoeritroblastosis y poiquilocitosis (dacriocitos); como consecuencia de fibrosis medular, densidad microvascular medular aumentada y hematopoyesis extramedular.<sup>1</sup>

Se clasifica entre las enfermedades mieloproliferativas, cuyo mecanismo patogénico primario es la alteración clonal de la célula progenitora, acompañada de mielofibrosis reactiva.

La metaplasia mieloide no siempre se asocia con fibrosis de la médula ósea (mielofibrosis) y cualquiera de estos procesos puede ocurrir en ausencia de una enfermedad hematológica

clonal. El término mielofibrosis primaria con metaplasia mieloide generalmente se reserva para pacientes con metaplasia mieloide agnógena (también llamada mielofibrosis idiopática) y para aquéllos con antecedente de policitemia vera o trombocitemia esencial, en los que se crea un fenotipo clínico similar.<sup>2</sup>

El diagnóstico de mielofibrosis primaria se basa en la exclusión de otras enfermedades clonales y no clonales que podrían estar asociadas con fibrosis de la médula ósea; además, la fibrosis colágena de la médula podría no ser fácilmente identificada tempranamente (fase celular o pre-fibrótica de la metaplasia mieloide).

Se han prescrito diversos tipos de medicamentos, con resultados variables, pero ninguno, hasta la actualidad, ha tenido efecto en la morbilidad; la mortalidad sigue siendo elevada a cinco años. El trasplante de médula ósea es un recurso terapéutico potencialmente curativo; sin embargo, es de alto riesgo en pacientes mayores de 50 años de edad.<sup>1</sup>

En la actualidad se desarrollan nuevas modalidades terapéuticas que utilizan anticuerpos monoclonales contra proteínas blanco sobreexpresadas en la mielofibrosis primaria; no obstante, la disposición de estos medicamentos es limitada en centros hospitalarios con atención médica social.

En este estudio se ensayó un tratamiento combinado con talidomida a dosis bajas y prednisona para la valoración del grado de respuesta histológica y clínico-hematológica.

## **PACIENTES Y MÉTODO**

### **Pacientes**

Ensayo clínico abierto, en el que se incluyeron 11 pacientes de uno y otro género, mayores de 18 años de edad, con su consentimiento, con

diagnóstico de mielofibrosis primaria, efectuado en el servicio de Hematología del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, de junio de 2009 a junio de 2011. Se aseguró que las mujeres en edad fértil contarán con prueba de embarazo negativa y con un método garantizado para evitar el embarazo. El diagnóstico se hizo de acuerdo con los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud. Después de haber realizado una historia clínica completa, se tomó muestra de sangre para practicar citometría hemática, revisión del extendido de sangre periférica, reticulocitos, química sanguínea, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica y biopsia de hueso (para medir el grado de fibrosis de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud).

Los pacientes recibieron talidomida 50 mg una vez por día y prednisona 5 mg cada 12 horas de manera ininterrumpida durante al menos seis meses.

Los pacientes se citaron a la consulta externa cada mes, con revisión clínica, confirmación del apego al tratamiento y evaluación de los efectos indeseables; cada dos meses se realizaron exámenes de laboratorio. Se les practicó biopsia de hueso cada seis meses con la determinación del grado de la mielofibrosis. Además, se registraron los requerimientos de transfusiones durante el seguimiento. El tamaño del bazo se registró cada mes mediante palpación y medición con cinta métrica por debajo del reborde costal izquierdo y por ultrasonido cada seis meses, se consideró normal si medía hasta 11 cm.

Los pacientes recibieron, además, una dosis diaria de ácido acetilsalicílico de 100 mg como trombotoprolifaxis y senósidos AB, una tableta diaria, para evitar el estreñimiento.

### **Metodología**

Se utilizó el método de citometría de flujo automatizado, debidamente calibrado para medir los

índices de la citometría hemática. El extendido de sangre periférica fue revisado por un hematólogo capacitado, así como la determinación de la deshidrogenasa láctica cada 30 días.

El estudio patológico de las muestras fue procesado y realizado por un patólogo experto en un laboratorio privado de histopatología.

En la primera visita antes de iniciar el tratamiento, a todos los pacientes incluidos en el estudio se les determinó el grado de mielofibrosis y el puntaje de factores de riesgo según la escala de Cervantes y colaboradores,<sup>3</sup> quienes propusieron una escala pronóstico de acuerdo con los factores de riesgo, y dieron un punto para cada uno de los siguientes: edad mayor de 65 años, síntomas constitucionales (fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso), hemoglobina menor de 10 g/dL, leucocitos mayor de 25,000/mm<sup>3</sup> y blastos en sangre periférica mayor de 1%. Se considera riesgo bajo con 0 factores (supervivencia media de 135 meses), riesgo intermedio 1 con un factor de riesgo (supervivencia media de 95 meses), riesgo intermedio 2 con dos factores (supervivencia media de 48 meses) y riesgo alto con 3 o más factores (supervivencia media de 27 meses).

*Respuesta al tratamiento:* se consideró respuesta primaria cuando disminuyó la mielofibrosis; falla, ante la ausencia histopatológica de reversión del grado de mielofibrosis y progresión cuando aumentó el grado de la mielofibrosis.

*Respuesta clínico-hematológica:* cuando hubo cambios de normalización en los parámetros de la citometría hemática, disminución de la concentración basal de la deshidrogenasa láctica, disminución del tamaño del bazo, desaparición de los síntomas constitucionales, como fiebre, diaforesis nocturna, prurito y pérdida de peso.

Se consideró respuesta secundaria mayor cuando no hubo necesidad de transfusiones sanguíneas;

menor, si éstas disminuyeron a 50% en relación con las administradas antes del tratamiento y falla cuando el requerimiento transfusional se mantuvo igual o incluso aumentó.

### **Análisis estadístico**

*Estadística descriptiva.* Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión en variables cuantitativas (intervalos, media y desviación estándar) y frecuencias y porcentajes en variables cualitativas.

*Estadística inferencial.* Para el análisis de las variables cualitativas se usó la prueba de  $\chi^2$  (con prueba exacta de Fisher cuando se requirió) y U de Mann-Whitney. Para las variables cuantitativas se usó la prueba t de Student de dos colas para muestras relacionadas. Las variables se capturaron en una hoja de cálculo Excel de Windows XP. Para su análisis se utilizó el programa SPSS versión 18 para Windows (Chicago, Ill.).

### **RESULTADOS**

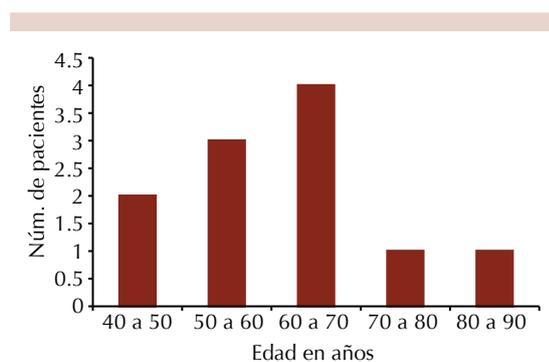
De junio de 2009 a junio de 2011 se revisaron los casos con diagnóstico de mielofibrosis primaria que cubrieron los criterios para incluirse en el estudio.

Las características demográficas iniciales de los pacientes con mielofibrosis incluidos en el estudio se muestran en el Cuadro 1. Se incluyeron 11 pacientes, 5 del sexo femenino y 6 del masculino, con promedio de edad de 63 años (límites: 43-83 años). Figura 1

La esplenomegalia fue el motivo de consulta inicial en 54.5% de los casos (6/11), anemia en 36.5% (4/11) y trombosis de vena esplénica en 9% de los casos (1/11). Las principales manifestaciones clínicas al ingreso del estudio se muestran en el Cuadro 2.

**Cuadro 1.** Datos demográficos de los pacientes estudiados con mielofibrosis primaria

Caso	Género/ edad (años)	Grado	Síntomas constitucionales	Hemoglobina	Esplenomegalia	Tromboembolia	Saciedad temprana	Evento hemorrágico
1	Fem/76	IV	Sí	4.79	Sí	No	Sí	No
2	Fem/47	III	Sí	8.02	Sí	No	Sí	No
3	Fem/57	III	Sí	9.03	Sí	No	Sí	No
4	Masc/60	III	Sí	5.56	Sí	No	Sí	No
5	Fem/56	III	Sí	10.9	Sí	No	Sí	No
6	Masc/83	III	Sí	11.6	Sí	No	Sí	No
7	Fem/43	III	Sí	14.1	Sí	No	Sí	No
8	Masc/66	III	Sí	7.4	Sí	No	Sí	No
9	Masc/67	III	Sí	13.0	Sí	No	Sí	No
10	Masc/68	III	Sí	10.1	Sí	No	Sí	No
11	Masc/67	III	Sí	8.14	Sí	No	Sí	No

**Figura 1.** Distribución de los pacientes con mielofibrosis primaria por grupos de edad.

El diagnóstico de mielofibrosis se estableció por estudio histopatológico de biopsia de hueso con tinción de plata y tricrómico de Masson en todos los casos. Se observó mielofibrosis grado II en un caso (9%), grado III en 9 casos (82%) y grado IV en un caso (9%).

En 6 casos se observaron las siguientes comorbilidades: diabetes mellitus en tres casos, hipertensión arterial en un caso, hiperplasia de próstata en un caso y tuberculosis pulmonar tratada en un caso.

Se determinó el gen JAK2 en 9 casos, con 5 casos positivos y 4 negativos. El diámetro del

**Cuadro 2.** Porcentaje de las manifestaciones clínicas y de laboratorio de los pacientes con mielofibrosis primaria al ingreso en el estudio,  $n = 11$ 

Características clínicas y de laboratorio	Núm. (%)
<b>Síntomas</b>	
Fiebre	4 (36)
Diáforesis	7 (63)
Pérdida de peso	10 (91)
Disnea	8 (72)
Dolor óseo	4 (36)
Prurito	1 (9)
Saciedad temprana	10 (91)
<b>Signos clínicos</b>	
Anemia	10 (91)
Esplenomegalia	11 (100)
Hemorragia	2 (18)
Trombosis	2 (18)
Hepatomegalia	3 (27)
<b>Laboratorio</b>	
Mielofibrosis	
Grado II	1 (9)
Grado III	9 (82)
Grado IV	1 (9)
Leucoeritroblastosis	11 (100)

bazo medido por ultrasonografía al momento del diagnóstico fue, en promedio, de 19 cm (límites: 14 y 24 cm).

En todos los casos se observó cuadro leucoeritroblástico al momento del diagnóstico, mismo

que desapareció en el estudio de sangre periférica en 45% de los casos (5/11) a seis meses de tratamiento.

El riesgo al ingreso en el estudio, de acuerdo con la escala pronóstica del Grupo Internacional de Trabajo para la Investigación y Tratamiento de la Mielofibrosis (IWG-MRT), fue: riesgo alto en siete casos, intermedio 2 en tres casos y riesgo 1 en un caso. Al final del tratamiento el riesgo disminuyó en 82% de los casos (9/11), con  $p < 0.05$ .

En el seguimiento a 12 meses, sólo 8 pacientes continuaron en tratamiento. Un paciente falleció por abdomen agudo secundario a traumatismo esplénico. Un caso se perdió antes de la evaluación de los seis meses y el otro, posterior a la evaluación.

La evaluación realizada en relación con la modificación del grado de fibrosis medular, motivo del estudio, mostró que en 73% de los casos no se observó modificación en el grado de mielofibrosis a seis meses de tratamiento con talidomida y prednisona a dosis bajas (falla del tratamiento); sólo en un caso (9%) se observó respuesta, con reducción de la mielofibrosis de grado II a grado I y en otro caso se observó progresión de grado III a grado IV de fibrosis,  $p = NS$ .

Había seis pacientes con requerimientos transfusionales. En dos de ellos (33%) se observó la ausencia de requerimientos transfusionales y en los 4 restantes hubo disminución de 50% del requerimiento transfusional.

Se encontró una reducción estadísticamente significativa de los síntomas constitucionales observados al inicio y al final del seguimiento (Cuadro 3).

Al analizar los parámetros clínicos y de laboratorio, al inicio y a seis meses de tratamiento, se observó una diferencia estadísticamente sig-

nificativa en la reducción del tamaño del bazo, aumento en las concentraciones de hemoglobina y trombocitos, así como en la disminución del riesgo y el puntaje pronóstico al final de seis meses de tratamiento ( $p < 0.05$ ). Cuadro 4

Se encontró una tendencia a la significación estadística en la reducción de las concentraciones de lactato deshidrogenasa posterior al tratamiento ( $p = 0.064$ ) y en la disminución de los requerimientos transfusionales ( $p = 0.051$ ).

Finalmente, se documentaron efectos secundarios relacionados con el tratamiento en seis pacientes: estreñimiento en cuatro casos y neuropatía periférica en tres (un paciente tuvo los dos efectos secundarios).

## DISCUSIÓN

En los pacientes estudiados la edad promedio fue de 63 años (límites: 43 y 83) y sólo uno (paciente núm. 7) tenía 43 años, lo que correspondió a 9% de los pacientes menores de 46 años; de los 11 pacientes, 6 fueron hombres y 5 mujeres. Se dio seguimiento a 10 pacientes debido a que uno de ellos desertó en el primer mes de su inclusión en el estudio. Todos estos datos son casi similares a los que se describen en la bibliografía médica.<sup>1</sup>

De los pacientes estudiados, todos tenían síntomas, a diferencia de lo que reporta Varki y colaboradores (25% asintomáticos). En nuestro estudio, todos tenían alguna manifestación clínica de afectación constitucional: fiebre 36% (vs 10%), pérdida de peso 81% (vs 39%), fatiga o disnea 72% (vs 71%), diaforesis nocturna 63% (vs 21%), dolor óseo 36% y prurito 9% (estas dos últimas manifestaciones no se reportan en el artículo de Varki). La única coincidencia porcentual es en relación con la fatiga y la diaforesis.<sup>4</sup> Esto último podría explicarse por el hecho de que los pacientes de nuestro estudio estaban en una

**Cuadro 3.** Modificación de los síntomas constitucionales durante el tratamiento en pacientes con mielofibrosis primaria

Síntomas constitucionales	Inicio del tratamiento (n = 10)	Seis meses de tratamiento (n = 10)	Valor de p (prueba de Fisher de una cola)
Fiebre	4	0	0.045
Pérdida de peso	10	1	0.0001
Diaforesis	7	2	0.040

**Cuadro 4.** Análisis de los parámetros clínicos y de laboratorio en pacientes con mielofibrosis tratados con talidomida y prednisona a dosis bajas

Parámetros clínicos y de laboratorio	Inicio del tratamiento (n = 11)	Seis meses de tratamiento (n = 11)	Valor de p (t de Student de dos colas para muestras relacionadas)
Bazo en cm por debajo del reborde costal	11.18 ± 6.34	6.72 ± 6.54	<b>&lt;0.0005</b>
Hemoglobina (g/dL)	9.8 ± 2.6	11.8 ± 2.3	<b>0.001</b>
Leucocitos (células/mL)	15,312 ± 17,800	13,280 ± 8,570	0.62
Neutrófilos (células/mL)	10,772 ± 13,217	8,510 ± 6,292	0.42
Trombocitos (células/mL)	194,350 ± 184,934	269,550 ± 156,989	<b>0.009</b>
DHL (mg/mL)	476 ± 164	362 ± 158	0.064
Transfusiones (unidades de paquete globular)	2.6 ± 2.9	0.8 ± 1.1	0.051
Puntaje pronóstico	2.6 ± 0.84	1.5 ± 0.97	<b>&lt; 0.0005</b>
Disminución del riesgo	3.6 ± 0.84	2.5 ± 0.97	<b>&lt; 0.0005</b>

Las cifras en negritas fueron estadísticamente significativas.

fase avanzada de la enfermedad: mielofibrosis grado III (82%) y grado IV (9%). La mayoría de los pacientes fueron referidos al servicio de Hematología por tener esplenomegalia (54%), anemia (36%) y trombosis (9%).

Se reportó en este estudio alrededor de 50% de mutación del gen JAK2 (5/9), lo que corresponde a lo publicado en la bibliografía mundial. Estos pacientes podrían ser beneficiados con medicamentos inhibidores del gen JAK2.<sup>5</sup>

La mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico tiene 65 años, sólo 11% son menores de 46 años<sup>6</sup> y tienen mayor probabilidad de padecer alguna enfermedad comórbida; de nuestros pacientes, tres padecían diabetes mellitus tipo 2, pero ninguno tenía neuropatía; sin embargo, de estos pacientes, dos iniciaron

con neuropatía leve sin tener que suspender el tratamiento por la neuropatía ni por descontrol metabólico. Los efectos adversos afectaron a seis pacientes: cuatro de ellos tuvieron estreñimiento, tres neuropatía periférica y uno tuvo ambos efectos secundarios.

Esto último demuestra que el tratamiento a dosis bajas de talidomida y de prednisona es seguro. En los reportes de otros estudios con series similares, el grado de neuropatía fue mínimo y no fue necesario modificar el tratamiento. La talidomida se ha evaluado en pacientes con mielofibrosis primaria, con desaparición de los síntomas constitucionales, reducción del tamaño del bazo, mejoría de la concentración de hemoglobina y de la cuenta de leucocitos y plaquetas, así como disminución de la dependencia de transfusiones en 20 a 40% de los pacientes.<sup>7-11</sup>

En nuestra serie de casos se encontró una mejoría muy notoria, con desaparición de los síntomas constitucionales, disminución del tamaño del bazo, del riesgo y de la anemia, posiblemente porque todos nuestros pacientes eran sintomáticos en una fase avanzada de la enfermedad, en comparación con la serie de casos de los investigadores mencionados, quienes obtuvieron esos resultados solamente con la administración de talidomida a dosis bajas. Asimismo, se puede inferir que al agregar prednisona a la talidomida se obtiene mejor respuesta.

Con el tratamiento a dosis bajas de talidomida y prednisona, de 9 pacientes con anemia, 8 aumentaron su hemoglobina (88%)  $p=0.001$ , sólo en uno la hemoglobina no se modificó. Algunos estudios reportan mejoría en la concentración de hemoglobina en 20%;<sup>7</sup> pero en otros, los buenos resultados son mayores (78%, 11/14 pacientes),<sup>7</sup> como los reportados en una serie de 20 pacientes con mielofibrosis primaria, de los que sólo 14 recibieron el mismo esquema de tratamiento administrado en nuestro estudio, en el que los síntomas constitucionales mostraron una reducción significativa ( $p = 0.00001$ ).

En un estudio realizado por Mesa y colaboradores<sup>12</sup> se reporta mejoría de la concentración de hemoglobina en 62% de los pacientes y como segundo aspecto importante también se redujeron los síntomas constitucionales. Estos resultados indican que en nuestro grupo de pacientes, 10 sujetos menos que en el estudio de Mesa mostraron una respuesta mucho mayor.

En nuestro grupo de estudio, todos los pacientes tuvieron esplenomegalia con tamaño promedio de 19 cm (límites: 14 y 24 cm); hubo una respuesta significativa en la reducción del bazo, con promedio de 11.8 cm,  $p = 0.001$ . De los 10 pacientes con seguimiento, 8 mostraron disminución del tamaño del bazo y 2 permanecieron igual. En el estudio de Mesa se reporta

una disminución modesta del tamaño del bazo de 30%, a diferencia de la que se observó en nuestro grupo de pacientes, de 80%.<sup>12</sup>

Asimismo, se observó la desaparición de la leucoeritroblastosis en 50% de los casos (5/10), a seis meses de tratamiento con dosis bajas de talidomida y prednisona; resultado que no se ha reportado en otros estudios, posiblemente por no ser pertinente.

La respuesta al tratamiento no mostró modificación en 80% de los casos; en uno disminuyó el grado de mielofibrosis de grado II a grado I y en otro paciente aumentó la mielofibrosis de grado III a grado IV; sin embargo, no coincidió con la mejoría clínica y de otros hallazgos de laboratorio en este paciente (núm. 8). De acuerdo con lo reportado por otros estudios,<sup>13</sup> de 16 pacientes (no todos con el mismo esquema de tratamiento) se observó que 4 progresaron a un mayor grado de mielofibrosis, 8 permanecieron sin cambios y en 4 disminuyó la mielofibrosis.

Las respuestas de la mielofibrosis primaria a la talidomida y la prednisona son de mejoría clínica sostenida por tiempo variable; sin embargo, cuando se mide la mielofibrosis en la médula ósea, es insignificante. En los estudios reportados en la bibliografía se refiere entre 8 y 10%.<sup>8-10,12,13</sup> En la serie que comunicamos, sólo un paciente tuvo regresión de la mielofibrosis a seis meses de tratamiento. La mejoría podría deberse más a la talidomida que a la combinación con prednisona, porque existen reportes de caso en los que se administró monoterapia con talidomida, con regresión de la mielofibrosis.<sup>13,14</sup>

De los 11 pacientes incluidos en el estudio, 7 tuvieron riesgo alto, 3 riesgo intermedio 2 y uno, riesgo intermedio 1. El paciente que no se le dio seguimiento tenía riesgo alto y al final del tratamiento se encontró disminución del riesgo

de 90% (9/10), con significación estadística de  $p < 0.05$ . Estos datos no existen en reportes de la bibliografía médica.

En el seguimiento a 12 meses, 8 pacientes continuaban en tratamiento. Un paciente falleció por abdomen agudo secundario a traumatismo esplénico y los otros dos pacientes ya no acudieron a su revisión programada.

Se midieron las concentraciones de leucocitos totales, neutrófilos y plaquetas, que arrojaron una leucocitosis promedio de  $15,312 \pm 17,800$ , con reducción promedio de  $13,280 \pm 8,570$ ,  $p = 0.62$ ; concentración promedio de neutrófilos de  $10,772 \pm 13,217$ , con reducción promedio de  $8,510 \pm 6,292$  y concentraciones promedio de plaquetas de  $194,350 \pm 184,934$ , con aumento promedio de  $269,550 \pm 156,989$ , con diferencia estadística significativa,  $p = 0.009$ . Estos cambios se mostraron a seis meses de tratamiento, por lo que estos resultados reflejan mejoría en la normalización de los valores hematológicos.

La lactato deshidrogenasa fue otro parámetro que se midió en todos los pacientes; al inicio del tratamiento, todos la tenían elevada, con media de  $476 \pm 164$ , con reducción promedio a seis meses de  $362 \pm 158$ , con cierta tendencia significativa,  $p = 0.064$ . No todos los pacientes de la serie reportada por Mesa y su grupo<sup>12</sup> tuvieron la lactato deshidrogenasa elevada y no midieron el efecto del tratamiento en la concentración de la enzima; por tanto, no podemos compararlos con los resultados de nuestro estudio.

De igual manera hubo tendencia a reducir las transfusiones con  $p = 0.051$  y el porcentaje del puntaje pronóstico de  $2.6$  a  $1.5 \pm 0.97$  U,  $p < 0.05$ . Los reportes en la bibliografía son similares y se reflejan en la calidad de vida al mejorar las concentraciones de hemoglobina.<sup>13</sup>

En la actualidad, la regresión de la mielofibrosis es muy escasa, incluso con los inhibidores del gen JAK2; sin embargo, la duración de la remisión de los síntomas y signos es mayor que con otras modalidades de tratamiento,<sup>15-19</sup> excluyendo el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, pero ruxolitinib se asocia con una gama de efectos adversos y de infecciones oportunistas que limitan su prescripción.<sup>20-25</sup>

El papel que juega el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas aún no es muy claro; una estrategia sugerida es en los pacientes menores de 60 años, sin anomalías comórbidas, en los que se espera una supervivencia menor a cinco años.<sup>25</sup> La mortalidad relacionada con el trasplante en dos series de pacientes con acondicionamiento de intensidad reducida fue de 16 a 22% en un año, con supervivencia total a cinco años de 46 a 51% y en la otra serie de 62 a 67%.<sup>26,27</sup> Se ha demostrado una supervivencia mayor y con menor incidencia de recaída en los pacientes trasplantados en los que se depuró la mutación del gen JAK2 V716F, en comparación con aquéllos en los que persistió la mutación.<sup>27,28</sup>

Incluso con el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, el beneficio en general no es muy claro debido a que existe alta mortalidad relacionada con el trasplante, las recaídas son frecuentes y el grupo de pacientes a elegir está limitado a la edad.

## CONCLUSIONES

El tratamiento de la mielofibrosis primaria con dosis bajas de prednisona y talidomida es seguro y efectivo a corto y mediano plazos en la mayoría de los pacientes y en centros donde no se puede acceder a otros tratamientos, como el trasplante o anticuerpos monoclonales inhibidores de proteínas blanco, como el ruxolitinib.

## REFERENCIAS

1. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, et al. Hematology basic principles and practice 5th ed. Philadelphia: Churchill, Livinstone-Elsevier, 2009;1125-1147.
2. Ayalew Teferri. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. N Engl J Med 2011;342:1255-1265.
3. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, et al. New prognostic system for primary myelofibrosis based study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009;113:2895-2901.
4. Varki A, Lottenberg R, Reinhard E. The syndrome of idiopathic myelofibrosis clinicopathologic review with emphasis on the prognostic variables predicting survival. Medicine (Baltimore) 1983;62:353-371.
5. Ayalew Teferri. How I treat myelofibrosis. Blood 2011;117:3494-3504.
6. Cervantes F, Barosi G, Demory JL, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. Br J Haematol 1998;102:684-690.
7. Thomas D, Giles F, Albitar M, Cortes J, et al. Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. Cancer 2006;106:1974-1984.
8. Barosi G, Elliott M, Canepa L, et al. Thalidomide en myelofibrosis with myeloid metaplasia: a pooled analysis of individual patient data from five studies. Leuk Lymphoma 2002;43:2301-2307.
9. Canepa L, Ballerini F, Varaldo R, et al. Thalidomide in agnogenic and secondary myelofibrosis. Br J Haematol 2001;115:313-315.
10. Elliot MA, Mesa RA, Li CY, et al. Thalidomide treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol 2002;117:288-296.
11. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, et al. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. J Clin Oncol 2004;22:424-431.
12. Mesa R, Steensma D, Pardanani A, Scott H. A phase 2 trial of combination low dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood 2003;101:2534-2541.
13. Mesa R, Elliott M, Schroeder G, Tefferi A. Durable response to thalidomide-based drug therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. Mayo Clin Proc 2004;79:883-889.
14. Berrebi A, Feldberg E, Spivak I, Shvidel L. Mini-dose of thalidomide for treatment of primary myelofibrosis. Report of a case with complete reversal of bone marrow fibrosis and splenomegaly. Haematologica 2007;92:15-16.
15. Pardanani A, Gotlib JR, Jamieson C, et al. Safety and efficacy of TG101348, a selective JAK2 inhibitors in myelofibrosis. J Clin Oncol 2011;29:789-796.
16. Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366:787-798.
17. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. N Engl J Med 2012;366:799-807.
18. Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, et al. Effect of ruxolitinib therapy on myelofibrosis-related symptoms and other patient-reported outcomes in COMFORT-I: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2013;31:1285-1292.
19. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from CONFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. Blood 2013;122:4047-4053.
20. Tafferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. Mayo Clin Proc 2011;86:1188-1191.
21. Wysham NG, Sullivan DR, Allada G. An opportunistic infection associated with ruxolitinib, a novel janus kinase 1, 2 inhibitor. Chest 2013;143:1478-1479.
22. Caocci G, Murgia F, Podda L, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection following ruxolitinib treatment in patient with myelofibrosis. Leukemia 2014;28:225-227.
23. Colomba C, Rubino R, Siracusa L, et al. Disseminated tuberculosis in a patient treated with JAK2 selective inhibitor: a case report. BMC Res Notes 2012;5:552.
24. Goldberg RA, Reichel E, Oshry LJ. Bilateral toxoplasmosis retinitis associated with ruxolitinib. N Engl J Med 2013;369:681-683.
25. Babushok D, Hexner E. Allogeneic transplantation for myelofibrosis: for whom, when, and what are the true benefits? Curr Opin Hematol 2014;21:114-122.
26. Kröger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2009;114:5264-5270.
27. Alchalby H, Badbaran A, Zabelina T, et al. Impact of JAK2V617F mutation status, allele burden, and clearance after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. Blood 2010;116:3572-3581.
28. Ruiz-Argüelles GL, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, et al. Clearance of the Janus Kinase 2 (JAK2) V617F mutation after allogeneic stem cell transplantation in a patient with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Am J Hematol 2007;82:400-402.