

## **Resultados del tratamiento con interferón alfa recombinante en la policitemia Vera JAK2 positiva.**

Trujillo-Puentes HJ, Fernández-Delgado ND, Román-Torres R.

Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

Email: [hanyjanetcdr@gmail.com](mailto:hanyjanetcdr@gmail.com)

### **Resumen**

La policitemia Vera es universalmente la causa más común de policitemia primaria y actualmente se considera la neoplasia mieloproliferativa más frecuente. Su aparición típica en pacientes de 60 años y más, la hace un trastorno de interés en el contexto del envejecimiento poblacional global y de nuestro país. Su tratamiento evolucionó de las simples flebotomías, pasando por el uso de distintos citorreductores, hasta el uso de terapia dirigida a dianas moleculares después de la identificación de la mutación JAK2V617F en alrededor del 95 % de los afectados. En Cuba se producen dos tipos de Interferón alfa 2b recombinante, uno de ellos pegilado, siendo una de las drogas de elección hoy en día en el manejo de esta enfermedad. Este estudio describe los resultados obtenidos con ambas formulaciones dentro de una muestra de 20 pacientes con policitemia Vera JAK2V617F positiva que acumularon un año de su uso en monoterapia. Los casos se distribuyeron según el tipo de interferón utilizado en 2 subgrupos que mostraron características clínicas y biológicas similares. No existieron diferencias importantes en cuanto a los niveles de respuesta, ni en los tiempos en que fueron logrados los criterios de control. Sin embargo, el subgrupo tratado con INF convencional mostró mayor de tiempo interrupción del tratamiento e incidencia de eventos adversos de moderada intensidad, pero sin producir mayor mielotoxicidad que el INF pegilado. La evaluación molecular evolutiva mostró el primer caso registrado en Cuba de negativización de la mutación JAK2V617F en un paciente tratado únicamente con INF pegilado.

**Palabras clave:** interferón alfa recombinante, neoplasias mieloproliferativas, policitemia vera.

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) como la policitemia Vera (PV) está entre las causas más frecuentes de morbi-mortalidad y se relaciona con el envejecimiento poblacional.

Un punto crucial en el diagnóstico de las NPM *BCR/ABL* negativas es el origen clonal demostrado por su relación con las proteínas Janus-cinasas o JAK. La frecuencia de aparición de la mutación JAK2V617F en la PV es de 95 % y se relaciona con el diagnóstico y la respuesta al tratamiento.

El manejo de la PV se basa fundamentalmente en la reducción del riesgo trombótico y el Interferón alfa recombinante, tanto convencional (INFa) como pegilado (PEG-INF), ha mostrado ser efectivo al respecto y se plantea puede inducir respuesta hematológica y molecular completa. En este trabajo se exponen los resultados obtenidos del tratamiento con ambas presentaciones en los pacientes con PV JAK2 positiva atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI).

## MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, ambispectivo entre septiembre de 2011 y diciembre de 2015. El universo lo constituyó el total de pacientes adultos con diagnóstico de PV atendidos en el IHI y la muestra quedó conformada por los casos positivos para la mutación JAK2V617F que usaron cualquiera de las 2 presentaciones del INF, como terapéutica de primera elección. Se incluyeron pacientes con criterios diagnósticos para PV que recibieron tratamiento con INFa durante un año o más, aunque utilizaran de manera transitoria la hidroxiaurea.

Se excluyeron los pacientes con tratamiento citorreductor (distinto de la hidroxiaurea) utilizado de manera previa o concomitante con el IFN; con enfermedades que imposibilitan su prescripción de acuerdo a los fabricantes; con diagnóstico e inicio del tratamiento posterior a

diciembre del 2015; cuyo intervalo de interrupción del tratamiento fue mayor que 6 meses sin lograr acumular un mínimo de 6 meses de tratamiento continuado posterior a la reincorporación de la droga.

Se conformó un grupo tratado con INF CONV y otro con INF PEG entre los que se compararon las variables demográficas, clínico hematológicas, *de tiempo* (evolución de la enfermedad, hasta el control de síntomas, hasta el control hematológico, duración e interrupción del tratamiento, hasta aparición de eventos adversos) expresado en meses, así como *variables relacionadas al tratamiento* (dosis inicial, respuesta y eventos adversos).

El consentimiento del paciente se obtuvo durante la primera consulta donde se explicó sobre el uso de los datos recogidos en la historia clínica para investigaciones. A todos se les realizó hemograma, estudio de médula ósea (BMO), determinación del JAK2 V617F (PCR alelo específica), fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa y muramidasa. Cuando al diagnóstico el hematocrito fue inferior a 0,60 L/L se realizaron los estudios de volúmenes sanguíneos. La dosis fue de 3 millones de unidades 3 veces por semana para el convencional y de 90 -180 µg una vez por semana para el pegilado.

Se creó una base de datos con la información obtenida, que se procesó por el método estadístico descriptivo aplicable a cada variable.

## RESULTADOS

Se observó un predominio de pacientes menores de 60 años (media: 59 años) lo que difiere con la literatura. Aunque se trata de una muestra pequeña se observó una tendencia al incremento de la edad. La principal diferencia radicó en que los más jóvenes quedaron incluidos en el grupo del INF CONV.

El predominio de formas puramente eritrémicas, con menos implicación del resto de las series y menor grado de fibrosis medular que se describe en los más jóvenes, puede influir en una menor necesidad de realizar cambios o combinaciones terapéuticas para alcanzar el control hematológico.

A nivel global, la PV muestra una ligera predilección por el sexo masculino, pero en este grupo predominó el femenino, pero no se puede considerar que esta distribución de género represente la distribución del trastorno en la población.

La distribución de síntomas y signos al diagnóstico se asemeja a la comúnmente descrita. El síntoma más frecuente fue la cefalea, seguido del prurito, la eritromelalgia y los dolores óseos. Llama la atención el predominio de la hepatomegalia frente a la esplenomegalia. En ninguno de los pacientes incluidos se recogió ocurrencia de eventos trombóticos, probablemente por el tamaño de la muestra.

Hubo una tendencia a mayores valores de Hb/Hto en el subgrupo de menor edad y mayores recuentos plaquetarios entre los de mayor edad, que concuerda con lo planteado en cuanto al predominio de eritrocitosis a menor edad y una mayor implicación de las demás líneas con el aumento de la edad. No obstante, los valores de  $p$  para los dos grupos no mostraron diferencias significativas.

En relación con los estudios bioquímicos, la totalidad de los pacientes mostró elevación de los valores para la LDH y la FAL, mientras que para la muramidasa el 40 % mantuvo valores dentro del rango de referencia, sin diferencias estadísticamente significativas.

El 100 % de los casos mostró resultados compatibles con NMP en la BMO y fueron positivos para el JAK2V617F.

La totalidad de los pacientes había evolucionado como promedio a los 6 años desde el diagnóstico hasta el momento del último control. El tiempo en que se alcanzó el control de los síntomas y de los parámetros hematológicos no difirió significativamente entre uno u otro IFN, a pesar de que el control completo parece alcanzarse en menor tiempo con el PEG. Estos resultados están en sintonía con la mayor parte de lo publicado con esta terapia, a cuyo efecto antiproliferativo se suman los efectos antifibróticos que retardarían el avance de la historia natural de la enfermedad hacia el estadio de fibrosis post-PV. Más recientemente, se plantea la reducción de la carga alélica del gen JAK2 mutado, que puede llegar a la erradicación del clon.

**Tabla. Tratamiento con Interferón alfa recombinante en la policitemia vera JAK2 positiva**

<b>VARIABLES</b>		<b>Interferon convencional (3 millones U) n=12</b>	<b>Interferon pegylado (180 µg) n =8</b>
Edad ( años)	Menor 50	<b>8</b>	<b>0</b>
	50-60	<b>1</b>	<b>2</b>
	Mayor 60	<b>3</b>	<b>6</b>
	Media	<b>65</b>	<b>56</b>
Género	Masculino	<b>5</b>	<b>0</b>
	Femenino	<b>7</b>	<b>8</b>
Hemograma ( media)	Hemoglobina (g/L)	<b>193</b>	<b>187</b>
	Hematocrito(L/L)	<b>64</b>	<b>60</b>
	Leucocitos( 10 <sup>9</sup> /L)	<b>12.1</b>	<b>12.0</b>
	Plaquetas( 10 <sup>9</sup> /L)	<b>539</b>	<b>697</b>
Bioquímicas ( media)	Deshidrogenasa láctica	<b>560</b>	<b>516</b>
	Fosfata alcalina leucocitaria	<b>233</b>	<b>268</b>
	Muramidasa ácida	<b>18</b>	<b>12</b>
Tiempo (meses)	Hasta el control de los síntomas	<b>3.2</b>	<b>4</b>
	Hasta el control hematológico	<b>6.4</b>	<b>5.2</b>
	De evolución de la enfermedad	<b>70</b>	<b>76</b>
Relacionado con el tratamiento	Duración (años)	<b>4</b>	<b>7</b>
	Interrupción	<b>14</b>	<b>6</b>
Tipo de Respuesta al tratamiento	Completa	<b>7</b>	<b>5</b>
	Parcial	<b>5</b>	<b>3</b>
Eventos adversos	Ligeros	<b>3</b>	<b>1</b>
	Moderados	<b>2</b>	<b>1</b>

La totalidad de los eventos indeseables relacionados con la administración de cualquiera de las presentaciones, pareció tener relación directa con la dosis administrada, tal cual lo refleja la literatura.

La reducción de dosis se realizó disminuyendo la frecuencia de administración, más que en la cantidad administrada, por lo que se podría hablar de un efecto de reducción de la dosis acumulativa. Queda la incertidumbre de si en realidad la modificación del evento adverso estuvo directamente relacionada con la reducción de las concentraciones sanguíneas del fármaco. La desaparición del evento adverso y el reinicio del tratamiento fue lograda mediante la suspensión temporal por períodos relativamente breves sin variación en la dosis de cada administración.

Al término de la investigación, los pacientes acumulaban como promedio 6 años de tratamiento, siendo mayor el valor de la media en el grupo tratado con INF PEG, aunque sin diferencia estadística ( $p > 0.05$ ). Sin embargo, el tiempo de interrupción temporal del tratamiento, la media total fue de 11 meses, pero la diferencia entre los grupos mostró independencia en su distribución ( $p = 0.043$ ) y fue significativamente mayor con el INF CONV, lo que tiene relación directa con la conocida mayor frecuencia e intensidad de eventos adversos relacionados con la formulación convencional,

Al realizar una proporción entre ambos tiempos, se halló que aproximadamente cada 6,5 meses recibiendo cualquier INF se producen interrupciones que equivalen a alrededor de 3 semanas de tratamiento perdido.

El 100 % de los pacientes obtuvo respuesta parcial (40 %) o completa (60 %) en los primeros 6 meses, independientemente de la formulación empleada. La proporción entre los tipos de respuesta, coincide con la literatura al respecto.

Para hablar de respuesta sostenida, se plantea un período no menor de 12 semanas de los criterios deseados. Al momento del último control ninguno de los pacientes experimentó pérdida de la respuesta.

La intensidad de los EA, fue algo superior que el 20 % que se describe para el uso del INF, sin importar la formulación. Se observó que la ocurrencia de EA fue proporcionalmente mayor con el INF-CONV (2,5 veces) en relación al INF-PEG (valores de  $p < 0.05$  para todos los valores). Se observaron 19 EA en 7 pacientes y un tercio fueron moderados; no se reportó ningún evento grave.

En cuanto al momento de aparición de los EA se observó que, en general, los de intensidad moderada fueron más tardíos. Aunque en todos los casos la aparición se reportó más tardíamente en los pacientes tratados con INF PEG, solamente hubo diferencia significativa para la media de la aparición de los EA moderados en ese grupo ( $p = 0.039$ ), lo que coincide con lo descrito por otros autores.

Los síntomas y signos más frecuentemente referidos como EA fueron muy similares a lo recogido en la literatura consultada. Predominaron la cefalea y los escalofríos, acompañado o no de síntomas pseudogripales. La frecuencia varió de manera significativa entre los grupos siendo menor en el grupo con INF PEG ( $p < 0.05$ ). Otras reacciones como el eritema y el edema localizado en el sitio de la inyección fueron exclusivas del INF PEG, lo que constituyó un hallazgo no descrito en la información provista por el fabricante.

Todos los EA de ligera intensidad tuvieron solución espontánea en el tiempo y en la mayoría no fue necesario reforzar las medidas profilácticas que se utilizan rutinariamente.

En los casos que reportaron reacciones de intensidad moderada se necesitó la suspensión temporal como principal intervención terapéutica para lograr la solución de los síntomas y signos. En el caso del INF PEG no fue necesario detener el tratamiento para lograr la resolución de los EA surgidos y solo en un caso se requirió espaciar las dosis, sin reducción de la cantidad administrada. Los únicos casos en que se interrumpió la terapia pertenecían al del INF CONV. Los EA que no tuvieron impacto sobre la terapéutica fueron proporcionalmente mayores casi 20 %, para el grupo con INF PEG, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Similar comportamiento se describe en estudios más amplios que reportan alrededor del 70 % de EA ligeros y señalan una ventaja visible a favor de la formulación pegilada.

Al reevaluar la presencia de la mutación JAK2 V617F en el 100 % de los pacientes incluidos en este estudio, al menos 1 vez, luego de 2 años de iniciado el tratamiento. El 95 % de los pacientes mantuvo el JAK2V617F positivo. Solamente en una paciente, del subgrupo tratado con INF PEG, fue indetectable la mutación al evaluarla evolutivamente, *lo que constituye el primer reporte de negativización del JAK2V617F en NMP tratadas con INF PEG en Cuba*. Es posible que entre los pacientes estudiados se haya producido alguna reducción en la carga alélica para el gen mutado, como se describe por otros autores, pero la no disponibilidad de métodos cuantitativos de análisis del ADN limitó la posibilidad de confirmarlo.

## CONCLUSIONES

- El INF en las formulaciones utilizadas mostró ser eficiente en el tratamiento de la PV JAK 2 positiva.
- La ausencia de eventos trombóticos y la esplenomegalia no tuvieron el comportamiento habitual para esta enfermedad.
- Los valores de masa globular (Hb/Hto), leucocitos, plaquetas, parámetros bioquímicos e histopatológicos no mostraron divergencias entre los subgrupos.
- Los subgrupos no mostraron diferencias importantes en cuanto a niveles de respuesta ni en los tiempos en que fueron logrados los criterios de control.
- El subgrupo tratado con INF CONV mostró mayor acumulado de tiempo interrupción del tratamiento e incidencia de eventos adversos de intensidad moderada, pero en cuanto a la mielotoxicidad no hubo diferencias significativas con el INF PEG.
- Los pacientes tratados con INF PEG tuvieron menos influencia de los eventos adversos en su evolución.
- El único caso que logró niveles indetectables del JAK2 V617F fue tratado con INF PEG.

## BIBLIOGRAFÍA

1. NCI. Surveillance, Epidemiology and End Results Program (*SEER*) [Internet]. Bethesda: The National Institutes of Health. National Cancer Institute; c 2016 [citado Ene 11, 2017]. Cancer Statistics [3 screens]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statistics/>

2. Michiels JJ1, Berneman Z, Schroyens W, De Raeve H. Changing concepts of diagnostic criteria of myeloproliferative disorders and the molecular etiology and classification of myeloproliferative neoplasms: from Dameshek 1950 to Vainchenker 2005 and beyond. *Acta Haematol.* 2015;133(1):36-51.
3. Huang BT1, Zeng QC2, Zhao WH3, Li BS4, Chen RL. Interferon  $\alpha$ -2b gains high sustained response therapy for advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera with JAK2V617F positive mutation. *Leuk Res* 2014;38(10):1177-83
4. [Zhang ZR](#), [DuanYC](#). Interferon alpha 2b for treating patients with JAK2V617F positive polycythemia vera and essential thrombocytosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(4):1681-4.
5. CECMED[Internet]. La Habana: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos; ©2017. [citada ene 2017] Disponible desde: <http://www.cecmecmed.cu/content/peg-heberonr>